

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Suprane inhalationsånga, vätska

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En flaska innehåller 240 ml desfluran.

3 LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsånga, vätska

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Underhåll (barn och vuxna) av inhalationsanestesi med spontan eller kontrollerad ventilation. Desfluran är indicerat för inandning som induktion och/eller som underhåll av anestesi för patienter i slutenvården och för poliklinisk kirurgi hos vuxna och som underhåll av anestesi i slutenvård och öppen barnkirurgi. Desfluran rekommenderas inte för induktion av anestesi hos barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Desfluran kan kombineras med övriga medel som normalt används vid anestesi. Premedicinering ges efter patientens behov, en ökad

salivsekretion kan motivera användningen av ett antikolinergikum. Opioider eller bensodiazepiner minskar mängden desfluran som krävs för att ge anestesi. Samtidig tillförelse av lustgas reducerar behovet av desfluran, se tabell 1 nedan.

Underhållsdos

Dosen justeras efter patientens svar på behandlingen och är beroende av patientens allmäntillstånd, tillförelse av övriga farmaka inklusive lustgas samt den kirurgiska stimuleringen.

Dosering

Den minimala alveolära koncentrationen (MAC) av desfluran minskar med stigande patientålder. Desflurandosen ska justeras därefter. MAC har fastställts enligt tabell 1.

Tabell 1

MAC för desfluran enligt patientålder och inhalations blandning (medeltal \pm SD)

<i>Ålder</i>	<i>100% O₂</i>	<i>60% N₂O/40% O₂</i>
2 veckor	9,2 \pm 0,0	-
10 veckor	9,4 \pm 0,4	-
9 månader	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

Den låga lösligheten medger snabba variationer i anestesidjup som lätt kan anpassas till den kirurgiska stimuleringen. Vid höga koncentrationer ger desfluran ökad hjärtfrekvens. Systoliskt blodtryck minskar gradvis med ökat anestesidjup.

Underhållsanestesi hos vuxna

2,5 - 8,5 % desfluran kan krävas vid administrering med syrgas eller syreberikad luft. Hos vuxna kan kirurgiskt anestesidjup bibehållas med en reducerad koncentration av desfluran när lustgas används samtidigt.

Högre koncentrationer av desfluran kan vara indicerade. Man bör dock beakta risken för hypoxi och justera lustgas/syrgastillförsel. Underhållsdosen bör justeras gradvis i förhållande till den kliniska effekten.

Underhållsanestesi hos barn

Desfluran är indicerat för underhållsanestesi till spädbarn och barn. Kirurgiskt anestesidjup kan bibehållas hos barn med endtidala koncentrationer på 5,2 till 10 % desfluran med eller utan samtidig användning av lustgas. Om höga koncentrationer används tillsammans med lustgas är det ändå viktigt att säkerställa att den inhalerade blandningen innehåller minst 25 % syrgas.

Blodtryck och hjärtfrekvens vid underhållsanestesi

Blodtryck och hjärtfrekvens ska övervakas noggrant vid underhållsanestesi som del av kontrollen av anestesidjup (se avsnitt 4.4).

Dosering vid nedsatt njur- och leverfunktion

Desflurankoncentrationer på 1 - 4% i lustgas/syrgas har använts till patienter med kronisk njur- eller leverfunktionsnedsättning och under njurtransplantationskirurgi.

Behov av dosjustering till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion är inte att vänta då eliminationen via lever och njurar är minimal (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Desfluran är kontraindicerat hos patienter med:

- Känd överkänslighet för halogenerade inhalationsanestetika.
- Verifierad eller misstänkt genetisk benägenhet för malign hypertermi
- En sjukdomshistoria med bekräftad hepatit orsakad av halogenerade anestetika för inhalation eller måttlig till svår oförklarlig leverdysfunktion (t ex gulsot med feber och/eller eosinofili) efter anesthesi med halogenerade inhalationsanestetika

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

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Hypovolemi bör korrigeras före anesthesiinduktion.

Desfluran kan höja det intrakraniella trycket hos patienter med utrymmeskrävande lesioner och kan därför inte rekommenderas för neuroanesthesi hos denna specifika patientkategori.

Malign hypertermi

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

Perioperativ hyperkalemi

Ett samband har setts mellan användning av inhalationsanestetika, inklusive desfluran, och sällsynta ökningar av kaliumnivåerna i serum, vilket har resulterat i hjärtarytmier, vissa fatala, hos patienter postoperativt.

Patienter med latent såväl som pågående muskeldystrofi, särskilt Duchennes muskeldystrofi, förefaller vara mest känsliga. Samtidig användning av succinylkolin har förknippats med de flesta, men inte alla dessa fall. Dessa patienter hade också signifikanta förhöjningar av serumkreatininkinasnivåer och, i vissa fall, förändringar i urin i överensstämmelse med myoglobinuri. Trots liknande symtombild som malign hypertermi visade inga av dessa patienter tecken eller symtom på muskelrigiditet eller hypermetaboliskt tillstånd. Tidig och aggressiv insättning av

behandling av hyperkalemi och resistenta arytmier rekommenderas, liksom fortsatt utredning av latent neuromuskulär sjukdom.

Anestesiinledning hos barn

Desfluran bör inte användas för anestesiinledning hos barn på grund av hög förekomst av hosta, andningsuppehåll, apné, laryngospasm och ökad sekretion.

Användning hos barn med bronkial hyperreaktivitet

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

Underhållsanestesi hos barn

På grund av den begränsade mängd data som finns hos icke-intuberade barn är desfluran inte godkänt för underhållsanestesi hos icke-intuberade barn. Användning av desfluran som underhållsanestesi via ansiktsmask eller larynxmask (LMA), medför hos barn en ökad risk för medelsvåra till svåra respiratoriska biverkningar, såsom hosta och laryngospasm (se avsnitt 4.8). Försiktighet skall därför vidtas om desfluran används som underhållsanestesi hos icke intuberade barn, särskilt hos barn som är 6 år gamla eller yngre. Då Suprane används vid pediatrik anestesi är intubation att föredra. Laryngospasm och hosta är särskilt vanligt förekommande hos yngre barn och även efter avlägsnande av LMA-mask efter djup anestesi. Därför rekommenderas att larynxmasken skall avlägsnas först då barnet är fullt vaken.

Obstetrik

På grund av begränsad erfarenhet bör desfluran för närvarande ej användas i samband med obstetrisk kirurgisk anestesi. Ökad blodförlust efter livmoderskrapning har observerats i samband med inhalationsanestesi. Desfluran verkar relaxerande på uterus och reducerar blodflödet mellan uterus och placentan (se avsnitt 4.6).

QT-förlängning

QT-förlängning, som i mycket sällsynta fall associerats med torsade de pointes, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Försiktighet bör iakttas vid administrering av desfluran till patienter med medfödd eller förvärvad QT förlängning, hypokalemi eller samtidig användning av läkemedel som likaledes kan orsaka QT förlängning.

Försiktighet

Leverpåverkan, ikterus och levernekros med dödlig utgång har rapporterats efter narkos med halogenerade anestetika. Sådana reaktioner tycks representera en överkänslighetsreaktion mot dessa anestetika. Desfluran kan orsaka immunmedierad hepatit hos patienter som blivit sensibiliserade genom tidigare inhalation av halogenerade anestetika. Cirros, viral hepatit eller andra förekommande leversjukdomar kan vara skäl till att välja andra anestetika än halogenerande anestetika.

Hos patienter med kranskärlssjukdom är upprätthållande av normal hemodynamik viktigt för att undvika myokardiell ischemi. Markanta ökningarna i puls, medelartärtryck samt av nivåerna av epinefrin och norepinefrin är förknippade med en snabb ökning av desflurankoncentrationerna. Desfluran ska inte användas som enda läkemedel för anesthesiinduktion till patienter med risk för

kranskärslssjukdom eller till patienter där ökad hjärtfrekvens eller förhöjt blodtryck inte är önskvärt. Det ska användas med annan behandling, företrädesvis intravenösa opioider och hypnotika.

Vid underhållsanestesi behöver ökning i hjärtfrekvens och blodtryck som inträffar efter snabba, stegvisa ökningar i endtidal koncentration av desfluran inte tyda på otillräcklig anestesi. Förändringar på grund av sympatisk aktivering försvinner inom cirka 4 minuter. Ökning i hjärtfrekvens och blodtryck som inträffar innan eller i frånvaro av en snabb ökning av desflurankoncentrationen kan tolkas som ytlig anestesi.

Hypotension och andningsdepression ökar när anestesen djupnar.

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

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

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

Liksom med alla halogenerade anestetika ska upprepad anestesi under en kort tidsperiod utföras med försiktighet.

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

Observerade reaktioner hos andra än patienten, som oavsiktlig exponerats av desfluran, är yrsel, migrän, takyarytmi, palpitationer, brännskador i ögonen, övergående blindhet, encefalopati, ulcerativ keratit, okulär hyperemi, reducerad visuell synskärpa, ögonirritation, ögonsmärta, trötthet och brännande känsla i huden.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig inhalation av N₂O (lustgas) ökar effekten av desfluran (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Desfluran förstärker effekten av både depolariserande och icke-depolariserande muskelrelaxantia varför dosen av dessa preparat skall justeras vid samtidig administrering av desfluran. Förslag på dosering för vanligen använda muskelrelaxantia ges i tabellen nedan.

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

Desflurankoncentration	Pankuron	Atrakurium	Suxameton	Vekuron
0,65 MAC 60 % N ₂ O/O ₂	0,026	0,133	data saknas*	data saknas*
1,25 MAC 60 % N ₂ O/O ₂	0,018	0,119	data saknas*	data saknas*
1,25 MAC 100 % O ₂	0,022	0,120	0,360	0,019

*data saknas - inga data finns tillgängliga

Sedativa läkemedel

Tillförsel av fentanyl och midazolam minskar behovet av anestetika och reducerar MAC värdet för desfluran i enlighet med tabellen nedan. Det är möjligt att det kommer att finnas en liknande inverkan på MAC med andra opioider och sedativa läkemedel.

Tabell 3: Effekter av fentanyl eller midazolam på MAC för desfluran.

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

* Inkluderar värden för åldersgruppen 18 - 65 år.

Kombinationen inhalationsanestetika och kalciumblockerare, såsom verapamil, ger en additativ negativ inotrop effekt.

Kombinationen inhalationsanestetika och beta-receptorblockerande medel, såsom propranolol, kan orsaka blodtrycksfall.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data från användning av desfluran till gravida kvinnor. Desfluran har en relaxerande effekt på uterus och reducerar blodflödet mellan uterus och placenta. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Suprane är inte rekommenderat att användas under graviditet.

Amning

Det är okänt om desfluran utsöndras i humanmjölk. Det rekommenderas inte att använda Suprane under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Desfluran har stor påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om att förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan påverkas efter narkos.

4.8 Biverkningar

Som alla potenta inhalationsanestetika kan desfluran orsaka dosberoende kardio-respiratorisk depression. De flesta andra biverkningarna är milda och övergående. Illamående och kräkningar har observerats postoperativt, vilket är en vanlig följd av kirurgi och anestesi, och som kan bero på inhalationsanestetika, andra läkemedel som administrerats i samband med det kirurgiska ingreppet eller postoperativt eller på patientens svar på den kirurgiska behandlingen.

Andra dosberoende biverkningar inkluderar en ökad cerebral cirkulation som kan resultera i ökat cerebraltryck. Hos patienter med kranskärlssjukdom, är upprätthållande av normal hemodynamik viktigt för att undvika myokardischemi. Vid

inhalations induktion har en hög incidens av respiratoriska biverkningar såsom hosta, ökad sekretion och laryngospasm rapporterats.

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$, ingen känd frekvens (biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion).

Biverkning		
Organsystemklassystem	MedDRA-term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Faryngit	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Koagulopati	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi Hypokalemi Metabolisk acidosis	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Agitation	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel Kramper	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Ögon	Konjunktivit	Vanliga
Hjärtat	QT förlängning Nodulär arytmi Bradykardi Takykardi Hypertension	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga

Biverkning		
	Myokardinfarkt Myokardiell ischemi Arytmi Hjärtstillestånd Torsade de pointes Ventrikulär svikt Ventrikulär hypokinesi Förmaksflimmer	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Blodkärl	Vasodilatation Malign hypertension Blödning Hypotension Chock	Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Apné ⁺ Hosta ⁺ Laryngospasm* Hypoxi ⁺ Andningssvikt Andnöd Bronkospasm	Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Kräkningar ⁺ Illamående ⁺ Hypersekretion av saliv ⁺ Akut pankreatit Buksmärta	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Leversvikt	Ingen känd frekvens

Biverkning		
	Hepatisk nekros Hepatit Cytolytisk hepatit Kolestas Gulsot Onormal leverfunktion Leverrubbing	
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria Erytem	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi Rhabdomyolys	Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Malign hypertermi Asteni Sjukdomskänsla	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Ökat kreatininfosfokinas ST-T-förändring i EKG T-vågsinversion i EKG Ökat alaninaminotransferas Ökat aspartataminotransferas Förhöjt blodbilirubin Onormalt koagulationstest Ammoniumökning	Vanliga Ingen känd frekvens
	Postoperativ agitation	Ingen känd frekvens

Biverkning		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		

*rapporterat under induktion med desfluran

+rapporterat under induktion och upprätthållande med desfluran

Glukosförhöjning

Liksom för andra halogenerade anestesimedel har desfluran associerats med en viss glukoshöjning under operation.

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom på överdosering av desfluran kan yttra sig som fördjupad anestesi, kardiell och/eller respiratorisk depression hos patienter med spontanandning, och kardiell depression hos ventilerade patienter hos vilka hyperkapni och hypoxi kan inträffa först i ett sent skede.

Vid fall av överdosering, eller vad som förefaller vara överdosering, ska följande åtgärder vidtas:

1. Avbryt eller minimera exponeringen för desfluran.
2. Upprätta en fri luftväg och initiera assisterad eller kontrollerad ventilation med 100 % syrgas.
3. Stöd och upprätthåll adekvat hemodynamik.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika

ATC-kod: N01AB07

Desfluran är ett anestesimedel för inhalationsanestesi. Kemiskt är desfluran en halogenerad metyletyleter. Desfluran är inte eldfarligt eller explosivt i kliniskt använda koncentrationer. Desfluran är en färglös, flyktig vätska med en kokpunkt på 22,8°C. Desfluran är kemiskt stabil. Desfluran reagerar inte kemiskt eller fysikaliskt med rostfritt stål. Desfluran har en god anestetisk effekt.

Induktionstiden är kort och uppvaknandet sker snabbt.

Uppvaknandet förlängs av samtidigt tillförda anestesimedel med sedativ-hypnotisk verkan som bensodiazepiner, opioider etc.

Desfluran ger en dosberoende reduktion av blodtryck och andning.

Desfluran ger ej upphov till epileptogen EEG-aktivitet. Desfluran

kan användas tillsammans med vasokonstriktorer och inotropa droger och syns inte öka förekomsten av extrasystolier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Undersökningar har visat att endast 0,02% av upptaget desfluran metaboliseras. Endast marginella ökning av oorganisk fluorid kan ses i serum och urin..

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I djurförsök har en möjlig anestesirelaterad fetotoxisk effekt visats efter ca 40 timmars kumulativ exposition (MAC-timmar). Inga effekter har observerats vid 10 timmars kumulativ exposition till råtta eller kanin.

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras stående med locket väl tillslutet.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska (av brunt glas typ III med ett skyddsöverdrag av PVC-plast) alternativt aluminiumflaska (av aluminium belagd med

ett inre skyddslack av epoxifenolharts) 240 ml respektive 6 x 240 ml. Både glas- och aluminiumflaskan är försedd med en ventilförslutning som är kompatibel med specialförgasaren.

6.6 Särskilda anvisning för destruktion och övrig hantering

Desfluran ska endast tillföras via specialförgasare avsedd för desfluran. Suprane, liksom andra halogenerade inhalationsanestetika, har rapporterats interagera med torr soda i koldioxidabsorbern och bilda kolmonoxid. Detta kan i ett återandningssystem medföra ökad risk för förhöjda karboxyhemoglobinvärden. Färsk (fuktig) soda i koldioxidabsorbern ska därför användas. Fallrapporter har visat att bariumhydroxidlime och sodalime uttorkas när färska gaser passerar genom CO₂-behållaren vid högt flöde över många timmar eller dagar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB
Box 63
164 94 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11948

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1993-10-22
Förnyat godkännande: 2008-07-19

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-12-18