

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Desfluraan Cadiusun 100% Vloeistof voor inhalatiedamp

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Desfluraan 100% (v/v)

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Vloeistof voor inhalatiedamp

Heldere, kleurloze vloeistof.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Desfluraan is geïndiceerd als inhalatiemiddel voor het in stand houden van anesthesie bij geïntubeerde volwassenen, zuigelingen en kinderen tijdens klinische en poliklinische chirurgie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Desfluraan mag uitsluitend worden toegediend door personen die zijn opgeleid in het toedienen van algehele anesthesie met een verdamper die speciaal ontworpen en afgestemd is voor gebruik met desfluraan.

Voorzieningen voor de handhaving van open luchtwegen, kunstmatige beademing, zuurstoftoediening en reanimatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn.

#### Dosering

De toediening van algehele anesthesie moet per patiënt worden aangepast afhankelijk van zijn/haar respons. Dit wordt bepaald op grond van het gewenste effect, met inachtneming van de leeftijd en de klinische toestand van de patiënt.

De MAC-waarden (minimale alveolaire concentratie waarbij 50% van de patiënten geen respons vertoont op een gestandaardiseerde chirurgische incisie) voor desfluraan dalen naarmate de leeftijd van de patiënt stijgt. De dosis desfluraan dient op grond hiervan te worden aangepast.

De procentuele concentratie van desfluraan overeenkomend met 1 MAC is bepaald binnen draaggas zoals vermeld in Tabel 1 hieronder.

<b>Tabel 1</b>				
<b>Procentuele concentratie van desfluraan overeenkomend met 1 MAC naar gelang de leeftijd van de patiënt en het geïnhaleerde mengsel (gemiddelde ± standaardafwijking)</b>				
Leeftijd	N*	100% Zuurstof	N*	60% Stikstofdioxide/ 40% Zuurstof
2 weken	6	9,2 ± 0,0	-	-

10 weken	5	9,4 ± 0,4	-	-
9 maanden	4	10,0 ± 0,7	5	7,5 ± 0,8
2 jaar	3	9,1 ± 0,6	-	-
3 jaar	-	-	5	6,4 ± 0,4
4 jaar	4	8,6 ± 0,6	-	-
7 jaar	5	8,1 ± 0,6	-	-
25 jaar	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 jaar	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6
70 jaar	6	5,2 ± 0,6	6	1,7 ± 0,4

N\* = aantal gekruiste paren (met behulp van een *up- en down*methode van de kwantitatieve respons)

### Onderhoud van anesthesie bij volwassenen

Desfluraan is geïndiceerd voor onderhoud van anesthesie bij geïntubeerde volwassenen. Het niveau van de anesthesie tijdens chirurgische ingrepen kan worden gehandhaafd met 2% tot 6% desfluraan wanneer tegelijkertijd lachgas wordt gebruikt. Een concentratie van 2,5% tot 8,5% desfluraan kan noodzakelijk zijn wanneer het wordt toegediend met zuurstof of met lucht die verrijkt is met zuurstof. Bij volwassenen kan het niveau van de anesthesie tijdens chirurgische ingrepen worden gehandhaafd met een lagere concentratie desfluraan wanneer tegelijkertijd lachgas wordt gebruikt.

#### Premedicatie

Premedicatie moet worden bepaald op grond van de behoefte van de individuele patiënt. Het gebruik van anticholinergica is ter beoordeling van de anesthesist.

### Gelijktijdige therapie

Desfluraan kan gecombineerd worden met andere middelen die bij anesthesie worden gebruikt, bij voorkeur intraveneuze opiaten, benzodiazepines en hypnotica. Opiaten of benzodiazepines zorgen ervoor dat er minder desfluraan nodig is voor de anesthesie.

Bij gelijktijdig gebruik met lachgas (N<sub>2</sub>O) is er ook minder desfluraan nodig.

Wanneer meer spierverslapping noodzakelijk is, kunnen aanvullende doses spierrelaxantia worden gebruikt.

#### Gebruik bij tandheelkundige ingrepen

Voor tandheelkundig gebruik moet Desfluraan worden beperkt tot uitsluitend klinische of poliklinische chirurgie (zie rubriek 4.3, 'Contra-indicaties').

### *Speciale patiëntgroepen*

#### Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Concentraties van 1-4% desfluraan in combinatie met lachgas of zuurstof zijn met succes toegediend bij patiënten met chronische nier- of leverinsufficiëntie en tijdens niertransplantaties. Vanwege de zwakke stofwisseling wordt aanpassing van de dosis voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet noodzakelijk geacht.

#### *Pediatrische patiënten*

## Onderhoud van anesthesie bij kinderen

Desfluraan is geïndiceerd voor onderhoud van anesthesie bij geïntubeerde zuigelingen en kinderen. Chirurgische niveaus van anesthesie kunnen bij kinderen worden gehandhaafd met eindexpiratoire concentraties van 5,2 tot 10% desfluraan, met of zonder gelijktijdig gebruik van lachgas. Hoewel eindexpiratoire concentraties tot 18% desfluraan zijn toegediend gedurende korte perioden, is het belangrijk, in geval van hoge concentraties met lachgas, ervoor te zorgen dat het toegediende mengsel minstens 25% zuurstof bevat.

### Wijze van toediening

Desfluraan wordt toegediend via inhalatie.

### Bloeddruk en hartslag tijdens onderhoud

Bloeddruk en hartslag moeten tijdens onderhoud nauwgezet worden bewaakt, wat behoort tot de evaluatie van de diepte van anesthesie. (zie rubriek 4.4)

## **4.3 Contra-indicaties**

- Desfluraan mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie algehele anesthesie is gecontra-indiceerd.
- Bij patiënten met overgevoeligheid voor gehalogeneerde anesthetica,
- Bij patiënten met bekende of vermoede neiging tot maligne hyperthermie (MH) of met een genetische aanleg voor MH.
- Desfluraan mag niet worden gebruikt voor het onderhoud van anesthesie bij niet-geïntubeerde volwassenen, kinderen en zuigelingen, wegens een verhoogde incidentie van reacties van de luchtwegen.
- Desfluraan mag niet worden gebruikt bij patiënten bij wie een leverinsufficiëntie (bv. geelzucht geassocieerd met koorts en/of eosinofilie), onverklaarbare koorts of leukocytose is opgetreden na een eerdere toediening met een gehalogeneerd anestheticum.
- Desfluraan is gecontra-indiceerd bij patiënten die een tandheelkundige ingreep ondergaan die geen deel uitmaakt van klinische of poliklinische chirurgie.
- Desfluraan is gecontra-indiceerd voor de inductie van inhalatie bij pediatrie patiënten omwille van het frequente voorkomen van hoesten, inhouden van de adem, apneu, laryngospasmen en verhoogde secreties.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Maligne hyperthermie (MH)

Bij gevoelige patiënten (voorgeschiedenis van maligne hyperthermie, myopathieën zoals spierdystrofieën, King Denborough syndroom, myodystrofie, centralcoremyopathie) kunnen krachtige inhalatieanesthetica leiden tot hypermetabolisme van de skeletspieren, met als gevolg een verhoogde zuurstofbehoefte en het klinische syndroom dat 'maligne hyperthermie' wordt genoemd. Er is aangetoond dat desfluraan een potentiële trigger is voor maligne hyperthermie. Het klinische syndroom wordt gekenmerkt door hypercapnie en kan symptomen omvatten als spierstijfheid, tachycardie, tachypneu, cyanose, aritmie en/of een instabiele bloeddruk. Tijdens een lichte anesthesie kunnen ook de volgende aspecifieke verschijnselen optreden: acute hypoxie, hypercapnie en hypovolemie. Behandeling van maligne hyperthermie bestaat uit stopzetting van agentia die het teweeg kunnen brengen, intraveneuze toediening van dantroleennatrium en de toepassing van ondersteunende therapie. In een latere fase kan nierfalen optreden, en de urineproductie moet worden

gecontroleerd en zo mogelijk in stand worden gehouden.

Desfluraan mag niet worden gebruikt bij personen van wie bekend is dat zij gevoelig zijn voor MH.

#### Perioperatieve hyperkaliëmie

Het gebruik van inhalatieanesthetica is in zeer zeldzame gevallen in verband gebracht met een verhoging van de serumkaliumspiegels die bij kinderen in de postoperatieve fase tot hartaritmieën en de dood heeft geleid. De aandoening is beschreven bij patiënten met een latente of manifeste neuromusculaire aandoening, met name de ziekte van Duchenne. Het gebruik van suxamethonium is in verband gebracht met de meeste, maar niet alle, van deze gevallen. Deze patiënten bleken aantoonbaar spierschade te hebben met verhoogde serumcreatin kinaseconcentratie en myoglobinerurie. Ondanks de gelijkenis in kenmerken met maligne hyperthermie vertoonden geen van deze patiënten tekenen of symptomen van spierstijfheid of een verhoogde stofwisseling.

Bij hyperkaliëmie en aritmie wordt aanbevolen deze snel en krachtig te behandelen. Daaropvolgend onderzoek van de patiënt op aanwezigheid van latente neuromusculaire aandoening is geïndiceerd. Evenzo wordt de mogelijke aanwezigheid van een latente neuromusculaire aandoening vervolgens toegelicht.

#### Verloskunde

Vanwege het beperkte aantal patiënten dat is bestudeerd, is de veiligheid van desfluraan voor gebruik bij verloskundige ingrepen niet vastgesteld. Desfluraan heeft een relaxerend effect op de baarmoeder en verlaagt de doorbloeding van de baarmoeder en de placenta. (zie rubriek 4.6)

Er zijn geïsoleerde meldingen ontvangen van QT-verlenging, zeer zelden geassocieerd met Torsade de Pointes (in uitzonderlijke gevallen met fatale afloop) (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden wanneer desfluraan wordt toegediend aan gevoelige patiënten (bijv. patiënten met het congenitaal of verworven lange-QT-syndroom, hypokaliëmie, congestief hartfalen of patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen).

#### Glucoseverhoging

Desfluraan is in verband gebracht met een lichte intraoperatieve glucoseverhoging.

Na het gebruik van gehalogeneerde anesthetica zijn leverinsufficiënties, icterus en fatale levernecrose gemeld: dergelijke reacties lijken op overgevoeligheid te duiden. Desfluraan kan allergische hepatitis veroorzaken bij patiënten die gesensibiliseerd zijn door een eerdere blootstelling aan gehalogeneerde anesthetica. Cirrose, virale hepatitis of een andere reeds bestaande leveraandoening kunnen een reden zijn om te kiezen voor een ander anestheticum dan een gehalogeneerd anestheticum.

Desfluraan kan een dosisafhankelijke verhoging van de druk in de cerebrospinale vloeistof veroorzaken bij patiënten met invasieve intracraniale laesies. Aan dergelijke patiënten moet een MAC van 0,8% desfluraan of lager worden toegediend in combinatie met een inductie met een barbituraat en hyperventilatie (hypocapnie) in de periode vóór de craniale decompressie. Om de cerebrale perfusiedruk te behouden, moet de toediening bijzonder aandachtig worden uitgevoerd.

Tijdens onderhoud van anesthesie kan een stijging van de hartslag en de bloeddruk na snelle incrementele verhogingen van de eindexpiratoire concentratie desfluraan niet duiden op ontoereikende anesthesie. De wijzigingen als gevolg van sympathische activatie verdwijnen vanzelf na ongeveer 4 minuten. Een stijging van de hartslag en de bloeddruk vóór of zonder een snelle verhoging van de concentratie desfluraan kan worden opgevat als lichte anesthesie.

Bij een versterking van de anesthesie nemen hypotensie en ademhalingsdepressie toe.

Desfluraan kan reageren met absorbentia van gedehydrateerd koolstofdioxide (CO<sub>2</sub>) om koolstofmonoxide te produceren, wat bij sommige patiënten kan leiden tot hoge concentraties carboxyhemoglobine. Er zijn case-reports die suggereren dat bariumhydroxidekalk en natronkalk uitdrogen wanneer verse gassen zich met hoge snelheid door de CO<sub>2</sub>-cilinder verplaatsen gedurende

vele uren of dagen. De vorming van CO is niet klinisch significant wanneer het absorbens normaal is gehydrateerd. Volg de gebruiksaanwijzingen die de fabrikant geeft voor CO<sub>2</sub>-absorbentia nauwgezet op. Wanneer een arts vermoedt dat het CO<sub>2</sub>-absorbens gedehydrateerd is, moet hij die vervangen vóór toediening van desfluraan.

Er moet rekening worden gehouden met een snelle ontwakking met desfluraan in gevallen waar pijn na de anesthesie verwacht wordt. Er moet aandachtig op worden toegezien dat bij de patiënt toereikende analgesie uitgevoerd wordt aan het einde van de ingreep of vlak na aankomst op de recoveryafdeling.

Voorzichtigheid is geboden bij herhaalde anesthesie binnen een korte periode.

De effecten van desfluraan bij patiënten met hypovolemie, hypotensie of slechte algemene conditie zijn niet uitgebreid onderzocht. Bij deze patiënten is het raadzaam de concentraties te verlagen.

Desfluraan mag niet worden toegediend aan patiënten die gemakkelijk bronchoconstrictie ontwikkelen, omdat bronchospasmen kunnen optreden.

Desfluraan heeft een verwijdend effect op de kransslagader. Bij patiënten met een coronaire hartziekte is het belangrijk dat een onbelemmerde hemodynamische toestand gehandhaafd wordt om myocardischemie te voorkomen. Desfluraan mag niet als het enige anestheticum worden gebruikt bij patiënten met een risico op coronaire hartziekte, versnelde hartslag of verhoogde bloeddruk.

#### Operaties van het middenoor

Net als andere volatiele anesthetica kan Desfluraan de druk in het middenoor vergroten, vooral bij kinderen. Daarom wordt aanbevolen om de druk in het middenoor te controleren tijdens de verdoving met dit middel.

#### Pediatrische patiënten

##### Onderhoud van anesthesie bij kinderen

Desfluraan mag NIET worden gebruikt voor onderhoudsanesthesie met een larynxmasker of gezichtsmasker.

Desfluraan dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij kinderen met een recente infectie van de bovenste luchtwegen, omdat er een risico van bronchoconstrictie en een verhoogde luchtwegresistentie kan bestaan.

Desfluraan is niet goedgekeurd voor onderhoud van anesthesie bij niet-geïntubeerde kinderen jonger dan 6 jaar vanwege een verhoogde incidentie van bijwerkingen op het ademhalingsstelsel.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Desfluraan versterkt de werking van algemeen gebruikte spierrelaxantia. Gelijktijdige toediening van stikstofdioxide verlaagt de MAC van desfluraan (zie tabel 1).

### Depolariserende en niet-depolariserende spierrelaxantia

De werking van algemeen gebruikte spierrelaxantia wordt versterkt door desfluraan. De anesthesische concentraties desfluraan in evenwicht verminderen de ED<sub>95</sub> van suxamethonium met ongeveer 30% en die van atracurium en pancuronium met ongeveer 50% vergeleken met anesthesie met N<sub>2</sub>O/opioïde anesthetica.

Tabel 2 toont de benodigde doses pancuronium, atracurium en suxamethonium om 95% depressie (ED<sub>95</sub>) van de neuromusculaire transmissie te bereiken bij verschillende concentraties desfluraan (deze doses zijn gelijk aan de doses die nodig zijn voor isofluraan). De ED<sub>95</sub> van vecuronium ligt 14% lager met desfluraan dan met isofluraan. Bovendien duurt het herstel van een neuromusculaire blokkade langer met desfluraan dan met isofluraan.

**Tabel 2 - Noodzakelijke dosis (mg/kg) spierrelaxans om 95% depressie van de neuromusculaire transmissie te bereiken**

MAC Desfluraan	Pancuronium	Atracurium	Suxamethonium	Vecuronium
0,65. MAC/60% N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,026	0,123	* NB	* NB
1,25. MAC/60% N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,018	0,091	* NB	* NB
1,25. MAC/100% O <sub>2</sub>	0,022	0,120	0,362	0,019

\* NB = niet bepaald

#### Pre-anesthetica

In klinische studies zijn geen significante ongewenste interacties gemeld met algemeen gebruikte pre-anesthetica of tijdens de anesthesie gebruikte geneesmiddelen (intraveneuze anesthetica en lokale anesthetica). Het effect van desfluraan op de biologische beschikbaarheid van andere geneesmiddelen is niet vastgesteld.

#### Opiaten en benzodiazepines

Patiënten die met verschillende concentraties desfluraan werden geanestheesd en toenemende doses fentanyl kregen, vertoonden een significante vermindering van de anesthesische behoeften of van de MAC. De toediening van toenemende intraveneuze doses midazolam vertoont een kleine vermindering van de MAC (zie tabel 3). Andere opiaten en sedativa hebben naar verwachting een vergelijkbare invloed op de MAC.

**Tabel 3 - Effect van fentanyl of midazolam op de MAC van desfluraan overeenkomend met 0,6-0,8 MAC/O<sub>2</sub>**

	Concentratie* (%) van desfluraan in O <sub>2</sub>	% Vermindering in Concentratie
Geen 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
Geen midazolam	5,85- 6,86	-
Midazolam (25 µg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 µg/kg)	4,88	16,6

\* Patiënten in de leeftijd van 18-65 jaar

#### Bètasympathicomimetica (isoprenaline) en alfa- en bèta-agonisten (epinefrine of adrenaline; norepinefrine of noradrenaline)

Risico op ernstige ventriculaire aritmie ten gevolge van een versnelde hartslag. Voorzichtig gebruik wordt aanbevolen.

#### Adrenaline (epinefrine) gebruikt voor plaatselijke hemostatische werking, via subcutane of gingivale injecties

Risico op ernstige ventriculaire aritmie als gevolg van een versnelde hartslag, hoewel de myocardiale gevoeligheid met betrekking tot adrenaline (epinefrine) lager ligt bij het gebruik van desfluraan dan bij het gebruik van de andere gehalogeneerde anesthetica. Daarom moet de dosering bij volwassenen worden beperkt tot, bijvoorbeeld, 0,1 mg epinefrine binnen 10 minuten of 0,3 mg binnen 1 uur.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

Er zijn geen adequate, goed gecontroleerde studies naar zwangere vrouwen. Dit middel heeft een ontspannend effect op de baarmoeder en verlaagt de doorbloeding van de baarmoeder en de placenta. De beperkte resultaten van dierstudies duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel mag Desfluraan Cadiusun alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of desfluraan bij de mens wordt uitgescheiden in moedermelk. Het potentiële gevaar voor de zuigeling is onbekend. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Desfluraan Cadiusun moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen klinische gegevens over het effect van desfluraan op de vruchtbaarheid. In studies met ratten en konijnen werden geen aanwijzingen gevonden voor verminderde vruchtbaarheid bij therapeutische blootstelling (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen gegevens over het effect van desfluraan na anesthesie op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De patiënt moet echter worden gewaarschuwd dat het vermogen om dergelijke taken uit te voeren minder goed kan zijn na algehele anesthesie. Daarom is het raadzaam om dergelijke taken te vermijden gedurende een periode van 24 uur na anesthesie.

## **4.8 Bijwerkingen**

Desfluraan kan dosisafhankelijke cardiale en respiratoire depressie en een lichte intraoperatieve stijging in de bloedglucosespiegel veroorzaken. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig in ernst. Misselijkheid en braken zijn waargenomen in de postoperatieve periode en zijn vaak voorkomende gevolgen van chirurgie en algehele anesthesie, en worden mogelijk veroorzaakt door het inhalatie-anestheticum, andere intraoperatief of postoperatief toegediende middelen en door de reactie van de patiënt op de chirurgische ingreep.

De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is ingedeeld met gebruikmaking van de volgende conventie:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )
Zeer zelden	( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 4 geeft een overzicht van de bijwerkingen per systeem/orgaanklasse volgens de MedDRA termen en frequenties.

**Tabel 4 Bijwerkingen**

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Faryngitis	Vaak

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Coagulopathie	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie Hypokaliëmie Metabole acidose	Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Psychische stoornissen	Inhouden van adem Agitatie	Vaak Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Sufheid Convulsies	Vaak Soms Niet bekend
Oogaandoeningen	Conjunctivitis Oculaire icterus	Vaak Niet bekend
Hartaandoeningen	Nodusaritmie Bradycardie Tachycardie Hypertensie Myocardinfarct Myocardischemie Aritmie Hartstilstand Torsade de pointes Ventrikelfalen Ventriculaire hypokinesie Atriumfibrilleren Elektrocardiogram QT verlengd	Vaak Vaak Vaak Vaak Soms Soms Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Vasodilatie Maligne hypertensie Hemorragie Hypotensie Shock	Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Apneu <sup>1</sup> Hoest <sup>1</sup> Hypoxie <sup>1</sup> Ademhalingsstilstand Respiratoir falen Moeilijk ademen Bronchospasme Hemoptoë	Vaak Vaak Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken <sup>1</sup> Misselijkheid <sup>1</sup> Excessieve speekselsecretie <sup>1</sup> Acute pancreatitis Abdominale pijn	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Niet bekend Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Leverfalen Levercelnecrose Cytolytische hepatitis Cholestase Geelzucht Leverinsufficiëntie, leverziekte	Niet bekend



Systeem/Orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria Erytheem	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie Rabdomyolyse	Soms Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Maligne hyperthermie Asthenie Ongemak	Niet bekend
Onderzoeken	Stijgende creatininefosfokinase Abnormaal ECG ST-T-veranderingen T-top-omkering in het ECG Alanine-aminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd Abnormale stollingswaarden Verhoogd ammoniumgehalte Bilirubine verhoogd	Vaak Vaak Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Postoperatieve agitatie Duizeligheid <sup>2</sup> Migraine <sup>2</sup> Tachyaritmie <sup>2</sup> Palpitatie <sup>2</sup> Branderige ogen <sup>2</sup> Tijdelijke blindheid <sup>2</sup> Encefalopathie <sup>2</sup> Ulceratieve keratitis <sup>2</sup> Oculaire hyperemie <sup>2</sup> Verminderde gezichtsscherpte <sup>2</sup> Oogirritatie <sup>2</sup> Oogpijn <sup>2</sup> Vermoeidheid <sup>2</sup> Branderige sensatie op de huid <sup>2</sup> Geneesmiddeltoedieningsfout <sup>2</sup>	Niet bekend

<sup>1</sup> Gemeld tijdens inductie en onderhoud van de anesthesie

<sup>2</sup> Gemeld door niet-patiënten na onbedoelde blootstelling

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

### Ervaring bij de mens

Er is geen ervaring met overdosering bij de mens.

### Symptomen en behandeling van overdosering

De symptomen van overdosering met desfluraan zijn naar verwachting vergelijkbaar met die van andere inhalatieanesthetica, met een versterking van de anesthesie, een cardiale en/of respiratoire depressie bij spontaan ademende patiënten en hypotensie bij beademde patiënten, bij wie in een later stadium, hypercapnie of hypoxie kan optreden.

In geval van overdosering moeten de volgende maatregelen worden genomen: de toediening van Desfluraan moet worden gestopt, de luchtwegen moeten worden vrijgemaakt en er moet geassisteerde of gecontroleerde beademing met zuivere zuurstof worden gestart. De hemodynamische functie moet goed worden ondersteund en gehandhaafd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anesthetica, gehalogeneerde koolwaterstof; ATC-code: N01AB07

Desfluraan behoort tot de categorie van gehalogeneerde methylethylethers die toegediend worden via inhalatie en die, afhankelijk van de dosis, leiden tot een tijdelijk verlies van bewustzijn en pijnsensaties, een onderdrukking van willekeurige motorische activiteit, een vermindering van autonome reflexen en een depressie van het ademhalingsstelsel en het cardiovasculaire systeem.

Tot deze categorie behoren ook enfluraan en isofluraan, die gehalogeneerd worden met chloor en fluor. Desfluraan wordt uitsluitend gehalogeneerd met fluor.

Zoals zijn structuur doet vermoeden, heeft desfluraan een diffusiecoëfficiënt van gas in bloed (0,42) die lager ligt dan die van andere inhalatieanesthetica zoals isofluraan (1,4) en iets lager dan die van lachgas (0,46). Deze gegevens geven aan dat desfluraan in de behoefte voorziet van een middel dat gekenmerkt wordt door snel herstel.

Dierstudies hebben een snellere inductie en ontwakking aangetoond voor desfluraan dan voor isofluraan anesthesie, met een vergelijkbaar cardiorespiratoir profiel. Er zijn bij EEG-monitoring geen epileptogene of andere bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel vastgesteld tijdens de anesthesie met desfluraan en gelijktijdig gebruik van aanvullende geneesmiddelen gaf geen onverwachte of toxische EEG-effecten.

Uit studies bij varkens die gevoelig waren voor maligne hyperthermie, bleek dat desfluraan een krachtige trigger is voor maligne hyperthermie.

Het farmacologische effect van desfluraan hangt samen met de eindexpiratoire concentratie desfluraan.

#### Kenmerken bij patiënten

Het farmacologische effect hangt samen met de toegediende concentratie desfluraan. De voornaamste bijwerkingen zijn verergeringen van het farmacologische effect.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Algemene kenmerken

Zoals kan worden afgeleid uit het fysicochemische profiel, tonen farmacokinetische studies bij dieren en mensen aan dat desfluraan sneller opgenomen wordt dan andere inhalatieanesthetica, zodat een snellere inductie verkregen wordt. Het wordt ook sneller uitgescheiden uit het lichaam, wat een snel herstel en groter aanpassingsvermogen van het niveau van anesthesie tot gevolg heeft. Desfluraan wordt uitgescheiden via de longen nadat het slechts in lichte mate afgebroken is (0,02 %), waardoor de kans op toxiciteit klein is.

De MAC (minimale alveolaire concentratie) neemt af met de leeftijd. Een vermindering van de dosis wordt aanbevolen bij patiënten met hypovolemie of hypotensie en bij verzwakte patiënten, zoals vermeld in rubriek 4.4.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens voegen geen relevante informatie toe aan de bestaande klinische ervaring. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies naar acute en subchronische toxiciteit en genotoxiciteit.

Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd.

Studies naar reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen hebben geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen aangetoond. De vruchtbaarheid was niet beïnvloed na blootstelling van 1 MAC-uur per dag (cumulatief respectievelijk 63 en 14 MAC-uur voor mannen en vrouwen). Bij hogere doses werd parentale toxiciteit (mortaliteit en verminderde gewichtstoename) waargenomen die de vruchtbaarheid zou kunnen beïnvloeden. Deze effecten zijn niet relevant bij klinische blootstellingen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Desfluraan kan reageren met absorbentia van gedehydrateerd koolstofdioxide (CO<sub>2</sub>) om koolmonoxide (CO) te produceren.

Om het risico op de vorming van koolmonoxide en op verhoogde carboxyhemoglobinespiegels in de beademingsapparatuur met een gesloten circuit tot een minimum te beperken, moeten verse (vochtige) CO<sub>2</sub>-absorbentia worden gebruikt.

Bij gebrek aan studies naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 7 dagen bij 25 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. De fles zorgvuldig gesloten houden. Na elk gebruik de fles weer goed sluiten.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen 250 ml flessen met plastic coating, met daarin 240 ml desfluraan, afgesloten met een semitransparant ventielsysteem en aluminium dop en verzegeld met een PET-film.

Het verpakte product wordt geleverd in dozen van 6.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Accidentele blootstelling van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aan desfluraan kan tot ongewenste gevolgen leiden.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Cadiusun Pharma GmbH  
Lendersweg 27  
47877 Willich  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 118277

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 mei 2017  
Datum van laatste verlenging: 8 maart 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.8: 12 augustus 2023