

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Desfluraan Piramal 100 % vloeistof voor inhalatiedamp

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Desfluraan 100% (v/v)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Heldere, kleurloze vloeistof voor inhalatiedamp

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Desfluraan is geïndiceerd als een inhalatiemiddel voor inductie en/of handhaving van algemene verdoving voor intramurale en ambulante chirurgie bij volwassenen en voor het handhaven van anesthesie bij zuigelingen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Desfluraan mag alleen worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die zijn opgeleid in het toedienen van algemene verdoving met een verdamper die speciaal is ontworpen en gekalibreerd voor gebruik met desfluraan.

Apparatuur voor het openhouden van een luchtweg, kunstmatige ventilatie, zuurstofverrijking en circulatoire resuscitatie dienen onmiddellijk voorhanden te zijn.

Tijdens de anesthesie moeten parameters zoals ecg, bloeddruk, zuurstofsaturatie en pCO₂ bij uitademen worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

Dosering

De toediening van algemene verdoving moet worden geïndividualiseerd op basis van de reactie van de patiënt. Het wordt bepaald afhankelijk van het gewenste effect, rekening houdend met de leeftijd en de klinische status van de patiënt.

MAC (minimale alveolaire concentratie waarop 50% van de patiënten geen reactie tonen op een standaard chirurgische incisie)-waarden voor desfluraan worden lager met het stijgen van de leeftijd van de patiënt. De dosis desfluraan moet dienovereenkomstig worden aangepast. Het concentratiepercentage van desfluraan dat overeenkomt met 1 MAC is binnen draaggas vastgesteld als in tabel 1 hieronder.

Tabel 1. Concentratiepercentage van desfluraan dat overeenkomt met 1 MAC volgens leeftijd en inhalatiemengsel (gemiddelde ± SD)				
Leeftijd	N*	100 % zuurstof	N*	60% distikstofoxide/ 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

N* = aantal crossover paren (met gebruik van op- en neermethode van kwantumrespons)

Premedicatie

Premedicatie moet geschieden op basis van de individuele omstandigheden van de betreffende patiënt. Het gebruik van anticholinerge geneesmiddelen is voor de anesthesist een kwestie van keuze.

Desfluraan kan met andere stoffen worden gecombineerd die in de anesthesie worden gebruikt, bij voorkeur intraveneuze opioïden, benzodiazepinen en hypnotica. Opioiden of benzodiazepinen verminderen de hoeveelheid desfluraan die nodig is voor de productie van anesthesie.

De noodzaak van desfluraan vermindert ook met het gelijktijdig gebruik van stikstofoxide (N₂O).

Desfluraan vermindert de aanbevolen dosis neuromusculaire remmers. (Raadpleeg ook rubriek 4.5). Als meer ontspanning nodig is, kunnen extra doses spierverslappers worden gegeven.

Inductie van anesthesie bij volwassenen

Rekening houdend met de slechte verdraagbaarheid van het inademen van desfluraan bij een wakkere patiënt, moet de baten/risicoverhouding van een dergelijke procedure per geval worden geanalyseerd.

Bij volwassenen wordt een beginconcentratie van 3% aanbevolen, om de 2 tot 3 ademhalingen te verhogen met telkens 0,5-1,0%. Ingeademde concentraties van 4-11% desfluraan zorgen meestal binnen 2-4 minuten voor chirurgische anesthesie.

Hogere concentraties tot 15% mogen worden gebruikt. Dergelijke concentraties desfluraan zorgen voor een proportionele verdunning van de zuurstofconcentratie en beginnende toediening van zuurstof moet 30% of hoger zijn.

Tijdens inductie bij volwassenen was de totale incidentie van oxyhemoglobine desaturatie ($\text{SpO}_2 < 90\%$) 6%. Hoge concentraties desfluraan kunnen bijwerkingen veroorzaken in de bovenste luchtwegen. Na inductie bij volwassenen met een intraveneus geneesmiddel zoals thiopental of propofol, kan desfluraan worden gestart op circa 3,0% (0,5 MAC) - 6,0% (1 MAC), ongeacht of het draaggas O_2 of $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ is.

Continue, kortstondige opwinding kan optreden tijdens de inductie van anesthesie met desfluraan.

Inductie van anesthesie bij kinderen

Desfluraan mag niet worden gebruikt voor de inductie van algemene verdoving bij kinderen vanwege het vaak voorkomen van hoesten, adem inhouden, apneu, laryngospasme en verhoogde salivatie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Handhaving van anesthesie bij volwassenen

Desfluraan van 2,5-8,5% kan nodig zijn bij toediening met behulp van zuurstof of met zuurstof verrijkte lucht. Bij volwassenen kunnen chirurgische anesthesieniveaus worden gehandhaafd bij een lagere concentratie desfluraan (2-6%) als gelijktijdig stikstofoxide wordt gebruikt.

Bij hoge concentraties met stikstofoxide is het belangrijk om te zorgen dat het geïnhaleerde gasmengsel minimaal 25% zuurstof bevat.

Lagere doses desfluraan zijn nodig bij het gebruik van opioïden, benzodiazepinen of andere sedativa (zie rubriek 4.5).

Bloeddruk en hartslag tijdens onderhoudsfase

Bloeddruk en hartslag moeten tijdens de onderhoudsfase zorgvuldig worden gemonitord als onderdeel van de evaluatie van de diepte van de anesthesie (zie rubriek 4.4).

Handhaving van anesthesie bij kinderen

Desfluraan is geïndiceerd voor handhaving van anesthesie bij zuigelingen en kinderen. Chirurgische anesthesieniveaus kunnen worden gehandhaafd bij kinderen met end-tidal-concentraties van 5,2 tot 10% desfluraan met of zonder gelijktijdig gebruik van stikstofoxide. Hoewel end-tidal-concentraties tot 18% desfluraan gedurende kortere perioden zijn toegediend, is het belangrijk om ervoor te zorgen dat het ingeademd mengsel minimaal 25% zuurstof bevat als hoge concentraties met stikstofoxide worden gebruikt.

Desfluraan mag niet worden gebruikt voor handhaving van anesthesie in niet-geïntubeerde kinderen onder de leeftijd van 6 jaar wegens een verhoogde incidentie van respiratoire bijwerkingen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gebruik bij tandheelkunde

De toediening van desfluraan voor tandheelkundig gebruik moet worden beperkt tot ziekenhuizen en ambulante/poliklinische chirurgie (zie rubriek 4.3).

Speciale populaties

Patiënten met een verslechterde nier-/leverfunctie

Concentraties van 1-4% desfluraan in combinatie met stikstofoxide of zuurstof zijn met goed gevolg toegediend aan patiënten met een chronische verslechterde nier-/leverfunctie en bij niertransplantaties. Vanwege de lage stofwisseling hoeft de dosis bij patiënten met een verslechterde nier-/leverfunctie niet te worden aangepast.

Gebruik bij neurochirurgische patiënten

Bij patiënten met bekende of veronderstelde verhoogde druk van het hersenvocht (cerebrospinal fluid pressure, CSFP) moet desfluraan op 0,8 MAC of minder worden toegediend en in combinatie met een barbituraatinductie en hyperventilatie (hypocapnie) tot aan cerebrale decompressie. Er moet goed worden gelet op het handhaven van cerebrale perfusiedruk. (Zie rubriek 4.4).

Gebruik van desfluraan bij hypovolemische, hypotensieve, verzwakte en oudere patiënten

Net als bij andere krachtige inhalatie-anesthetica, wordt voor gebruik bij deze patiënten een lagere concentratie desfluraan aanbevolen.

Wijze van toediening

Desfluraan wordt via inademing toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Desfluraan mag niet worden gebruikt:

- Bij patiënten voor wie algehele verdoving is gecontra-indiceerd.
- Bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor gehalogeneerde anesthesie, andere gehalogeneerde koolwaterstofverbindingen.
- Bij patiënten met bekende of vermoedelijke neiging tot maligne hyperthermie (MH) of met een overeenkomstige erfelijke dispositie voor MH.
- Voor de inductie van anesthesie bij kinderen vanwege het aanzienlijke risico van hoesten, inhouden van adem, apneu, laryngospasme en verhoogde salivatie.
- Voor handhaving van anesthesie in niet-geïntubeerde kinderen onder de leeftijd van 6 jaar wegens een verhoogde incidentie van respiratoire bijwerkingen.
- Als de enige anesthesie bij patiënten met een risico op coronaire hartziekte of bij patiënten bij wie een toename van de hartslag of bloeddruk ongewenst zijn.
- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van bevestigde hepatitis of onverklaarbare matige tot ernstige leverdysfunctie (bv. geelzucht, onverklaarbare koorts of leukocytose/eosinofilie) na een eerdere toediening van een gehalogeneerd anestheticum.
- Bij patiënten die tandheelkundige ingrepen buiten een ziekenhuis of dagverpleging ondergaan.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Desfluraan moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten zonder geïntubeerde luchtweg.

Maligne hyperthermie (MH)

Bij vatbare personen (voorgeschiedenis van maligne hyperthermie, myopathieën zoals musculaire dystrofie, King syndroom, myotone dystrofie, myopathie van centrale kern), kunnen sterke inhalatie-anesthetica leiden tot een hypermetabolische staat van de skeletspieren wat leidt tot hoog zuurstofverbruik en het klinisch syndroom dat bekend staat als maligne hyperthermie. Desfluraan is gebleken een potentiële veroorzaker van maligne hyperthermie te zijn. Het klinisch syndroom wordt uitgedrukt in hypercapnie en stijfheid van de spieren, tachycardie, tachypneu, cyanose, aritmieën en/of instabiele bloeddruk. Een aantal van deze niet-specifieke symptomen kunnen ook optreden tijdens lichte anesthesie: acute hypoxie, hypercapnie en hypovolemie. Behandeling van maligne hyperthermie bestaat uit stopzetting van de veroorzakende geneesmiddelen, toediening van intraveneuze dantrolene natrium, en toepassing van ondersteunende therapie. Later kan nierfalen optreden; daarom moet de urinestroom worden gemonitord en gehandhaafd indien mogelijk.

Desfluraan mag niet worden gebruikt bij patiënten waarvan bekend is dat ze vatbaar zijn voor MH. Er zijn

gevallen bekend van MH met fatale afloop bij gebruik van desfluraan.

Perioperatieve hyperkaliëmie

Gebruik van inhalatie-anesthetica wordt in verband gebracht met zeer zeldzame stijgingen van serumkaliumwaarden die bij patiënten in de postoperatieve periode tot hartritmestoornissen hebben geleid, soms met fatale afloop. De aandoening is beschreven bij patiënten met zowel verborgen als openlijke neuromusculaire ziekte, met name Duchenne musculaire dystrofie. Gebruik van suxamethonium (succinylcholine) is in verband gebracht met de meeste, maar niet alle, van deze gevallen. Bij deze patiënten bleek sprake van spierschade met verhoogde concentratie van serum creatinine kinase en myoglobininurie. Ondanks de gelijkenis in presentatie met maligne hyperthermie, waren bij geen van deze patiënten symptomen van spierstijfheid of van hypermetabolische staat waargenomen.

Een snelle en krachtige behandeling van hyperkaliëmie en aritmieën wordt aanbevolen. Een daaropvolgende controle op latente neuromusculaire ziekte is geïndiceerd. Ook wordt de mogelijke aanwezigheid van latent neuromusculaire ziekte vervolgens verduidelijkt.

Verloskunde

Doordat maar een beperkt aantal patiënten is bestudeerd, kan de veiligheid van desfluraan bij obstetrische procedures niet worden bepaald. Desfluraan is een relaxans voor de baarmoeder en vermindert de utero-placentadoorbloeding. (Zie rubriek 4.6).

Glucosestijging

Desfluraan is in verband gebracht met een stijging van glucosewaarden tijdens operaties.

Gevolgen voor de lever

Bij het gebruik van gehalogeneerde anesthesie zijn een verstoorde hepatische functie, icterus en fatale levernecrose waargenomen: dergelijke reacties lijken te wijzen op overgevoeligheid. Desfluraan kan hepatitisgevoeligheid veroorzaken bij patiënten die gesensibiliseerd zijn door eerdere blootstelling aan gehalogeneerde anesthesie.

Levercirrose, virale hepatitis of een andere reeds bestaande hepatische ziekte kan een reden zijn om te kiezen voor een andere anesthesie dan een gehalogeneerde anesthesie.

Verhoogde druk hersenvocht (Increased Cerebrospinal Fluid Pressure, CSFP)

Desfluraan kan leiden tot een dosis-afhankelijke verhoging in druk van het hersenvocht bij patiënten met laesies die ruimte innemen. Bij dergelijke patiënten moet desfluraan op 0,8 MAC of minder worden toegediend en in combinatie met een barbituraatinductie en hyperventilatie tot cerebrale decompressie. Er moet goed worden gelet op het handhaven van cerebrale perfusiedruk.

In geval van dreigende intracranieële hypertensie wordt het gebruik van desfluraan niet aanbevolen.

Hart- en vaatziekten

Bij patiënten met coronaire hartziekte is het van belang om hemodynamische stabiliteit te handhaven ter voorkoming van myocardiale ischemie. Na een snelle stijging van de concentratie desfluraan zijn aanzienlijke verhoging van de hartslag, de gemiddelde arteriële druk en adrenaline- en noradrenalinewaarden waargenomen. Desfluraan mag niet als enig narcosemiddel worden gebruikt bij patiënten met risico op coronaire hartziekte of bij patiënten bij wie een verhoogde hartslag of verhoogde bloeddruk niet wenselijk is. Het kan worden gebruikt met andere geneesmiddelen, bij voorkeur intraveneuze opioïden en hypnotica.

Bij handhaving van anesthesie hoeven verhogingen van de hartslag en bloeddruk na snelle incrementele verhogingen in end-tidal-concentraties desfluraan niet te wijzen op onvoldoende anesthesie. De veranderingen als gevolg van sympathieke activering lossen op in circa 4 minuten. Verhogingen van hartslag en bloeddruk vóór of zonder een snelle verhoging van de concentratie desfluraan kunnen als een lichte anesthesie worden geïnterpreteerd.

Hypotensie en respiratoire depressie nemen toe naarmate de anesthesie wordt verdiept.

Bij gebruik van desfluraan zijn hartritmestoornissen waargenomen. Patiënten die met desfluraan worden verdoofd moeten continu worden gemonitord. Parameters zoals ecg, bloeddruk, zuurstofsaturatie en $p\text{CO}_2$ bij uitademen moeten worden gemonitord in een omgeving waar volledige reanimatieapparatuur aanwezig is en het personeel is opgeleid in reanimatietechnieken.

Gedroogde CO_2 -absorbentia

Desfluraan kan reageren met droge kooldioxide (CO_2) absorbentia om koolmonoxide (CO) te produceren, wat bij sommige patiënten kan leiden tot hogere carboxyhemoglobinespiegels. Uit casusverslagen blijkt dat bariumhydroxidekalk en sodakalk verdrogen als gedurende vele uren of dagen verse gassen via de CO_2 -bus op hoge stroomsnelheid worden doorgegeven. De vorming van CO is niet klinisch significant wanneer de absorbens normaal wordt gehydrateerd. Er moet strikt worden voldaan aan de instructies van de fabrikant voor het gebruik van CO_2 -absorbentia. Wanneer wordt vermoedt dat CO_2 -absorbens verdroogd kan zijn, moet het worden vervangen vóór toediening van desfluraan.

Post-anesthetische pijn

Er moet rekening worden gehouden met een snelle opkomst met desfluraan wanneer pijn na verdoving wordt verwacht. Aan het einde van de procedure of vroeg in de verkoeverkamer moet worden gezorgd voor toediening van passende analgesie.

Algemene voorzorgsmaatregelen

Herhaling van anesthesie binnen een korte tijdsperiode moet met de nodige zorg worden uitgevoerd. De gevolgen van desfluraan voor patiënten met hypovolemie, hypotensie of een slechte algemene conditie zijn niet breed onderzocht. Bij deze patiënten is het raadzaam om de concentraties te verlagen. Desfluraan mag niet worden gegeven aan patiënten die vatbaar zijn voor bronchoconstrictie, vanwege het risico op bronchospasmen. Een continue excitatie van korte duur kan optreden tijdens de inductie van de anesthesie.

Middenoorchirurgie

Net als andere vluchtige anesthetica zorgt desfluraan vooral bij kinderen voor een verhoging van de druk in het middenoor. Het wordt daarom aanbevolen om de druk in het middenoor te monitoren tijdens anesthesie met desfluraan.

Pediatrische patiënten

Desfluraan is niet geïndiceerd voor de inductie van geïnhaleerde anesthesie bij kinderen en zuigelingen wegens het vaak voorkomen van hoesten, inhouden van adem, apneu, laryngospasmen en verhoogde secreties.

Voorzichtigheid is geboden wanneer desfluraan wordt gebruikt voor het handhaven van anesthesie met een larynxmasker [laryngeal mask airway (LMA)] of gezichtsmasker bij kinderen van 6 jaar of jonger vanwege de verhoogde kans op respiratoire bijwerkingen zoals hoesten en laryngospasme, vooral met de verwijdering van het LMA na diepe verdoving.

Desfluraan is niet geïndiceerd voor handhaving van anesthesie bij niet-geïntubeerde zuigelingen en kinderen.

Desfluraan moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij kinderen met een voorgeschiedenis van astma of een recente infectie van de bovenste luchtwegen, vanwege een risico op bronchoconstrictie en een grotere luchtwegenweerstand.

Wanneer kinderen na anesthesie herstellen, kan een korte periode van agitatie optreden die medewerking verhindert.

Verlenging van het QT-interval

Er zijn meldingen geweest van gevallen van verlenging van het QT-interval, zeer zelden geassocieerd met Torsade de Pointes (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van desfluraan aan gevoelige patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruikt stikstofoxide verlaagt de MAC van desfluraan (zie tabel 1).

Depolariserende en niet-depolariserende myorelaxantia

Vaak gebruikte spierrelaxantia worden door desfluraan versterkt.

Anesthetische concentraties van desfluraan bij evenwicht verminderen de ED₉₅ van suxamethonium met ongeveer 30% en die van atracurium en pancuronium met ongeveer 50% ten opzichte van N₂O/opioïde anesthesie.

In tabel 2 staan de doses pancuronium, atracurium, suxamethonium en vecuronium die nodig zijn voor een depressie van 95% (ED₉₅) van de neuromusculaire transmissie volgens verschillende concentraties desfluraan (deze doses zijn identiek aan die voor isofluraan). De ED₉₅ van vecuronium is met desfluraan 14% lager dan met isofluraan. Daarnaast duurt herstel van neuromusculaire blokkade langer met desfluraan dan met isofluraan.

Tabel 2. Dosis myorelaxans (mg/kg) voor inductie van 95% depressie van neuromusculaire transmissie.

MAC desfluraan	Pancuronium	Atracurium	Suxamethonium	Vecuronium
0,65. MAC /60% N ₂ O/O ₂	0,026	0,133	* ND	* ND
1,25. MAC /60% N ₂ O/O ₂	0,018	0,119	* ND	* ND
1,25. MAC / O ₂	0,022	0,120	0,360	0,019

* ND = niet bepaald (not determined)

Het hypotensieve effect kan worden versterkt wanneer desfluraan gelijktijdig wordt toegediend met ACEI's, tricyclische antidepressiva, MAOI's, antihypertensiva of bètablokkers.

Relaxometrie wordt aanbevolen voor de exacte dosering.

Vooraf verdovende medicatie

Er zijn bij klinische onderzoeken geen klinisch significante negatieve interacties waargenomen in verband met het wijdverbreide gebruik van pre-anesthesie of van geneesmiddelen die tijdens anesthesie worden gebruikt (intraveneuze anesthesie en lokale anesthetica). Het effect van desfluraan op de beschikbaarheid van andere geneesmiddelen is niet vastgesteld.

Het ontwaken wordt beïnvloed door gelijktijdige anesthetica met een sedatief-hypnotisch effect zoals benzodiazepinen, opioïden, enz.

Opiaten en benzodiazepinen

Patiënten die met verschillende concentraties desfluraan werden verdoofd en toenemende doses fentanyl of midazolam ontvingen, hadden minder behoefte aan anesthesie en gaven een reductie van MAC te zien. (Zie tabel 3.) Verwacht wordt dat er een vergelijkbare invloed op MAC zal zijn met andere opioïden en kalmerende geneesmiddelen.

Tabel 3. Effect van fentanyl of midazolam op desfluraan MAC

	Concentratie* (%) van desfluraan in O ₂	% lagere concentratie
Geen fentanyl	6,33-6,35	-
Fentanyl (3 mcg/kg)	3,12-3,46	46-51
Fentanyl (6 mcg/kg)	2,25 -2,97	53-64
Geen midazolam	5,85- 6,86	-
Midazolam (25 mcg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 mcg/kg)	4,88	16,6

* Patiënten van 18-65 jaar

Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik.

- Moet worden vermeden of met uiterste voorzichtigheid gebruikt bij patiënten die anesthesie ondergaan met het oog op risico op het induceren van ventrikelfibrilleren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Doordat maar een beperkt aantal patiënten is bestudeerd, kan de veiligheid van desfluraan bij obstetrische procedures niet worden bepaald. Desfluraan is een relaxans voor de baarmoeder en vermindert de utero-placentadoorbloeding. Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken (zie paragraaf 5.3). Desfluraan mag alleen worden gebruikt bij zwangere vrouwen wanneer dat absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding:

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van desfluraan/metabolieten in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de desfluraantherapie 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 moet worden genomen. Na anesthesie moet borstvoeding vermeden worden totdat desfluraan is afgebroken (ongeveer 24 uur).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de mogelijke gevolgen van desfluraan op menselijke vruchtbaarheid beschikbaar. Bij ratten zijn gevolgen op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen gegevens over de gevolgen van desfluraan na anesthesie op de rijvaardigheid of op het

vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten wel worden geïnformeerd dat het vermogen om dergelijke taken uit te voeren verminderd kan zijn na algemene verdoving. Het is daarom raadzaam om dergelijke taken tot 24 uur na de anesthesie te voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Desfluraan kan dosis-afhankelijke cardiale en respiratoire depressie veroorzaken en tijdens operaties een lichte verhoging van de bloedglucosespiegel. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig. Misselijkheid en braken zijn waargenomen in de postoperatieve periode, de vaak voorkomende gevolgen van operatie en algemene verdoving, die het gevolg kunnen zijn van inhalatie-anesthesie, andere geneesmiddelen die tijdens of na de operatie zijn toegediend en van de reactie van de patiënt op de chirurgische ingreep.

De hieronder genoemde bijwerkingen worden ingedeeld volgens de volgende frequentieconventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

In tabel 4 staan de bijwerkingen per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA-terminologie en -frequenties.

Tabel 4. Bijwerkingen		
Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire	Faryngitis	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Stollingsstoornis	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie Hypokaliëmie Metabolische acidose	Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Psychische stoornissen	Inhouding van adem Agitatie	Vaak Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Slaperigheid Insult Duizeligheid ³ Migraine ³ Encefalopathie ³	Vaak Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend

Oogaandoeningen	Conjunctivitis Ulceratieve keratitis ³ Oculaire hyperemie ³ Verminderde gezichtsscherpte ³ Oogirritatie ³ Oogpijn ³ Blindheid van voorbijgaande aard ³ Oculaire icterus ³	Vaak Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Hartaandoeningen	Nodale aritmie Bradycardie Tachycardie Myocardiaal infarct Myocardiale ischemie Aritmie Hartstilstand Torsade de Pointes Ventriculair falen Ventriculaire hypokinesie Atriumfibrilleren Tachyaritmie ³ Hartkloppingen ³	Vaak Vaak Vaak Soms Soms Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypertensie Vasodilatatie Maligne hypertensie Hemorrhage Hypotensie Shock	Vaak Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Apneu ¹ Hoesten ¹	Vaak Vaak
	Laryngospasme ² Hypoxie ¹ Ademhalingsfalen Dyspneu Bronchospasme Hemoptoë	Vaak Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend

Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken ¹ Misselijkheid ¹ Speekselhypersecretie ¹ Pancreatitis acuut Buikpijn	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Niet bekend Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Leverfalen Levernecrose Hepatitis Cholestasis Geelzucht Leverfunctie afwijkend Leverstoornis	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria Erytheem Branderig gevoel op huid ³	Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie Rabdomyolyse	Soms Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Maligne hyperthermie Asthenie Ongemak Vermoeidheid ³	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Onderzoeken	Verhoogd creatinefosfokinase in het bloed Elektrocardiogram afwijkend Verlenging van het QTc-interval Elektrocardiogram ST-T verandering Elektrocardiogram T-golf inversie Verhoogde alanine-aminotransferase Verhoogde aspartaat-aminotransferase Stollingstest afwijkend Ammoniak verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Bloedglucose verhoogd	Vaak Vaak Vaak Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties ³	Postoperatieve agitatie	Niet bekend

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Niet bekend
--------------------------------------	---------	-------------

¹ Waargenomen tijdens inductie en handhaving van anesthesie

² Waargenomen tijdens inductie van anesthesie

³ Waargenomen door niet-patiënten na accidentele blootstelling

Andere bijwerkingen die bij gelijkwaardige producten zijn gemeld, zijn onder meer:

HARTAANDOENINGEN: Verlengd QT-elektrocardiogram

Pediatrische patiënten

De frequentie, het type en de intensiteit van deze bijwerkingen zijn hetzelfde voor kinderen en volwassenen.

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

4.9 Overdosering

Symptomen en behandeling van overdosering

De symptomen van een overdosis desfluraan zijn naar verwachting vergelijkbaar met die van andere vluchtige stoffen met een verdieping van anesthesie, cardiale en/of respiratoire depressie bij spontaan ademende patiënten, en hypotensie bij beademde patiënten bij wie hypercarbie en hypoxie pas in een laat stadium kan optreden.

Bij een overdosis moeten de volgende maatregelen worden genomen: Desfluraan moet worden gestopt, er moet een open luchtweg tot stand worden gebracht en beademing of gecontroleerde beademing met zuivere zuurstof moet worden gestart. De hemodynamische functie moet naar behoren worden ondersteund en gehandhaafd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Zenuwstelsel; anesthesie; algemeen; gehalogeneerde koolwaterstoffen; ATC-code: N01AB07

Desfluraan hoort tot een familie van gehalogeneerde methylethyl-ethers, die door inademing worden toegediend en die zorgen voor een dosisafhankelijk tijdelijk verlies van bewustzijn en pijnsensaties, onderdrukking van vrijwillige motorische activiteit, vermindering van autonome reflexen en onderdrukking van de ademhaling en het cardiovasculaire systeem. Desfluraan is een kleurloze, vluchtige vloeistof met een kookpunt van 22,8 • C. Het is niet ontvlambaar of explosief in de mengverhoudingen die in de anesthesie worden gebruikt.

Andere leden van de serie zijn enfluraan en isofluraan die met chloor alsmede fluor worden gehalogeneerd. Desfluraan wordt uitsluitend met fluor gehalogeneerd.

Zoals uit de structuur blijkt, is de diffusiecoëfficiënt van het gas in het bloed voor desfluraan (0,42) lager dan alle beschikbare vluchtige anesthetica (isofluraan heeft 1,4 bloed-gas-verdelingscoëfficiënt) en iets lager dan stikstofoxide (0,46). Deze gegevens geven aan dat desfluraan voldoet aan de behoefte aan een middel dat zich kenmerkt door snel herstel.

Uit dierproeven is een snellere inductie en ontwaken gebleken met desfluraan dan met isofluraan-anesthesie, met een soortgelijk cardiovasculair profiel. Uit EEG-controles zijn geen epileptogene of andere bijwerkingen van het centraal zenuwstelsel gedetecteerd tijdens de desfluraan-anesthesie. Gelijktijdig toediening van adjuvante geneesmiddelen zorgden niet voor onverwachte of giftige EEG-reacties.

Uit klinische studies met myocardiale ischemie, infarct en dood als uitkomstparameters is tot nu toe nog niet gebleken dat de coronaire arteriolaire eigenschap van desfluraan in verband wordt gebracht met 'coronaire diefstal' of myocardischemie bij patiënten met coronaire hartziekte.

Proeven met varkens die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie geven aan dat desfluraan een sterke veroorzaker is van maligne hyperthermie.

Farmacologisch effect van desfluraan is dosisafhankelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene kenmerken

Zoals voorspeld uit het fysiochemische profiel geven farmacokinetische onderzoeken bij dieren en bij mensen aan dat desfluraan sneller in het lichaam trekt dan andere vluchtige anesthetica en voor een snellere inductie zorgt. Het trekt ook sneller uit het lichaam met als gevolg sneller herstel en flexibiliteit in het aanpassen van de diepte van de anesthesie. Desfluraan wordt geëlimineerd via de longen met maar minimale metabolisme (0,02%) en dus een lage potentiële toxiciteit.

Eigenschappen bij patiënten

De farmacologische werking is evenredig aan de ingeademde concentratie desfluraan. De belangrijkste bijwerkingen zijn exacerbaties van de farmacologische werking.

De MAC (minimale alveolaire concentratie) neemt af met het stijgen van de leeftijd. Een verlaging van de dosis wordt aanbevolen voor hypovolemische, hypotensieve en zwakke patiënten, als aangegeven in rubriek 4.4.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie, acute en subchronische toxiciteit

Uit niet-klinische gegevens over acute en subchronische toxiciteit van desfluraan blijkt dat het concentratie-afhankelijk een voorspelbare en beheersbare depressie van ademhaling en bloedsomloop genereert. Er was in dit geval geen ontwikkeling van specifieke orgaantoxiciteit met desfluraan.

In varkens maakte desfluraan het myocardium niet ontvankelijk voor exogeen toegediende epinefrine. Op arteriëlaire niveau lijkt desfluraan coronaire vasodilatatie te produceren bij bepaalde diersoorten, op een soortgelijke wijze als isofluraan. In een diersoort waarbij coronaire hartziekte werd gesimuleerd met bewuste, chronisch geïstrumenteerde honden, lijkt desfluraan geen bloed van bijkomstige afhankelijke myocardium af te leiden naar normaal geperfundeerde gebieden ('coronaire diefstal').

Reproductietoxiciteit

Bij embryotoxiciteitsproeven waarbij aan ratten en konijnen desfluraan werd toegediend tijdens de organogenese fase bleken embryotoxische effecten na blootstellingsperiode van 4 MAC-uren per dag (ongeveer 40 cumulatieve MAC-uren). Er werd geen bijwerking gedetecteerd na blootstelling gedurende 10 cumulatieve MAC-uren.

Bij ratten werd tijdens dracht en lactatie een verhoogd post-implantatieverlies en vermindering van gewichtstoename van nakomelingen waargenomen na een maternale blootstellingsperiode van 4 MAC-uur per dag. Gedurende deze zelfde periode had maternale blootstelling van 1 MAC-uur per dag geen bijwerkingen tot gevolg. Alle waargenomen schadelijke effecten op de foetus of nakomelingen waren beperkt tot groepen waar maternale toxiciteit (overlijden en verminderde gewichtstoename) optrad, d.w.z. dat de effecten op de nakomelingen mogelijk het farmacologische effect weerspiegelen van desfluraan op het vrouwelijke dier.

De vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten nam af bij een blootstelling van 4 MAC-uur per dag. De effecten waren beperkt tot de dosisgroepen waar maternale toxiciteit was waargenomen.

Gepubliceerde onderzoeken bij dieren (waaronder primaten) bij doses die leiden tot lichte tot matige anesthesie tonen aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese leidt tot celverlies in de zich ontwikkelende hersenen, wat gepaard kan gaan met langdurige cognitieve stoornissen. De klinische significantie van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend.

Mutageniteit

Uit uitgebreid onderzoek bij in-vivo- en in-vitrostudies bleek geen bewijs voor mutagene eigenschappen van desfluraan.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen langetermijnstudies over carcinogeniciteit van desfluraan gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Desfluraan kan reageren met absorbentia van gedroogde kooldioxide (CO₂) om koolmonoxide (CO) te produceren.

Om het risico op vorming van koolmonoxide te voorkomen in herademhalingscircuits en de mogelijkheid op verhoogde carboxyhemoglobinewaarden, moet vers (nat) kooldioxide-absorberend materiaal worden gebruikt.

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaar de fles rechtop met de dop stevig gesloten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen fles van 250 ml amber type III en pvc-coating aan de buitenkant van de fles met HDPE/ Ethyleen Propyleen Dieen Monomeer (EPDM)- sluiting en een aluminium ribbel.

Verpakkingsgrootten van 1 en 6 flessen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd. Accidentele blootstelling van beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aan desfluraan kan leiden tot een risico op bijwerkingen.

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

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (begane grond),
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

RVG 131310

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.1, 4.2, 4.8 en 6.3: 1 maart 2024