

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Desfluran Piramal 100 % (v/v) Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Desfluran 100 % (v/v)

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Desfluran Piramal ist angezeigt zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinnarkose bei stationären und ambulanten Eingriffen an Erwachsenen sowie zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinnarkose bei Kleinkindern und Kindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Desfluran darf nur von Ärzten angewendet werden, die über einen die zur Durchführung einer Vollnarkose mit einem eigens zur Anwendung von Desfluran entwickelten und kalibrierten Vaporisator ausgebildet sind.

Entsprechende Geräte zur Aufrechterhaltung freier Atemwege, künstlichen Beatmung, Sauerstoffanreicherung und zur Kreislaufreanimation müssen unmittelbar verfügbar sein.

Parameter wie EKG, Blutdruck, Sauerstoffsättigung und $p\text{CO}_2$ in der Ausatemluft müssen während der Narkose überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Gabe einer Vollnarkose muss je nach Ansprechen des Patienten individuell erfolgen. Maßgeblich ist der erwünschte Effekt unter Berücksichtigung von Alter und klinischem Status des Patienten.

Die MAC (minimale alveoläre Konzentration, bei der 50 % der Patienten keine Abwehrbewegung auf eine standardisierte Inzision zeigen) von Desfluran nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab. Die Desfluran-Dosis sollte entsprechend angepasst werden.

Tabelle 1 zeigt die 1 MAC entsprechende prozentuale Konzentration von Desfluran, die im Trägergas festgestellt wurde.

Tabelle 1. Die 1 MAC entsprechende prozentuale Konzentration von Desfluran in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und der Inhalationsmischung (Mittelwert $\pm$ SD)

Alter	N*	100 % Sauerstoff	N*	60 % Lachgas / 40 % Sauerstoff
2 Wochen	6	9,2 $\pm$ 0,0	—	—
10 Wochen	5	9,4 $\pm$ 0,4	—	—
9 Monate	4	10,0 $\pm$ 0,7	5	7,5 $\pm$ 0,8
2 Jahre	3	9,1 $\pm$ 0,6	—	—
3 Jahre	—	—	5	6,4 $\pm$ 0,4
4 Jahre	4	8,6 $\pm$ 0,6	—	—
7 Jahre	5	8,1 $\pm$ 0,6	—	—
25 Jahre	4	7,3 $\pm$ 0,0	4	4,0 $\pm$ 0,3
45 Jahre	4	6,0 $\pm$ 0,3	6	2,8 $\pm$ 0,6
70 Jahre	6	5,2 $\pm$ 0,6	6	1,7

N* = Anzahl der Crossover-Paare (unter Anwendung der Up-and-down-Methode)

Prämedikation

Die Verabreichung einer Prämedikation richtet sich nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Die Anwendung von Anticholinergika liegt im Ermessen des Anästhesisten.

Desfluran kann mit anderen Substanzen kombiniert werden, die häufig bei einer Narkose angewendet werden, vorzugsweise intravenöse Opioide, Benzodiazepine und Hypnotika. Opioide oder Benzodiazepine senken die Menge an Desfluran, die für die Narkose erforderlich ist.

Der Bedarf an Desfluran sinkt ebenfalls mit der begleitenden Anwendung von Distickstoffoxid (N₂O).

Desfluran senkt die empfohlene Dosis von neuromuskulären Inhibitoren (siehe auch Abschnitt 4.5).

Narkoseeinleitung bei Erwachsenen

Es sollte berücksichtigt werden, dass das Einatmen von Desfluran von wachen Patient schlecht vertragen wird, das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines solchen Verfahrens muss daher ist von Fall zu Fall individuell entschieden werden.

Bei Erwachsenen wird eine Anfangskonzentration von 3 % empfohlen, die alle 2 bis 3 Atemzüge um 0,5–1,0 % erhöht wird. Eine für chirurgische Zwecke ausreichende Anästhesie wird mit Konzentrationen von 4–11 % Desfluran im inhalierten Gasgemisch innerhalb von 2–4 Minuten erreicht.

Es können aber auch höhere Konzentrationen bis zu 15 % verwendet werden. Da Desfluran-Konzentrationen in dieser Höhe die Sauerstoffkonzentration proportional verdünnen, muss die Anfangs-Sauerstoffkonzentration 30 % oder mehr betragen.

Während der Narkoseeinleitung bei Erwachsenen betrug die Gesamtinzidenz der Oxyhämoglobin-Entsättigung 6 % (SpO₂ < 90 %). Hohe Desfluran-Konzentrationen können unerwünschte Wirkungen in den oberen Atemwegen hervorrufen. Nach der Einleitung bei Erwachsenen mit einem intravenösen Arzneimittel wie Thiopental oder Propofol kann die Gabe von Desfluran bei ca. 3,0 % (0,5 MAC) bis 6,0 % (1 MAC) begonnen werden, unabhängig davon, ob das Trägergas O₂ oder N₂O/O₂ ist.

Während der Einleitung der Narkose mit Desfluran kann es zu einer durchgehenden kurzzeitigen Aufregung kommen.

Einleitung der Narkose bei Kindern

Aufgrund der Häufigkeit von Husten, Atemanhalten, Apnoe, Laryngospasmus und vermehrter

Speichelbildung (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4) sollte Desfluran bei Kindern nicht zur Einleitung einer Vollnarkose angewendet werden.

Aufrechterhaltung der Narkose bei Erwachsenen

Bei Mischung mit reinem Sauerstoff oder einem Sauerstoff-Luft-Gemisch ist Desfluran in Konzentrationen von 2,5–8,5 % erforderlich. Bei Erwachsenen kann eine ausreichende Narkosetiefe mit reduzierten Konzentrationen von Desfluran (2–6 %) aufrechterhalten werden, wenn gleichzeitig Lachgas verwendet wird.

Wenn hohe Konzentrationen unter Beifügung von Distickstoffoxid angewendet werden, muss das inhalierte Gasgemisch mindestens 25 % Sauerstoff enthalten.

Bei der Anwendung von Opioiden, Benzodiazepinen oder anderen Sedativa werden geringere Dosen Desfluran benötigt (siehe Abschnitt 4.5).

Erhaltung der Narkose bei Kindern

Desfluran wird für die Erhaltung der Narkose bei Säuglingen und Kindern angewendet. Für Operationen ausreichende Narkosetiefen können bei Kindern mit endexpiratorischen Desfluran-Konzentrationen von 5,2 bis 10 % mit oder ohne Beifügung von Distickstoffoxid aufrechterhalten werden. Obwohl endexpiratorische Desfluran-Konzentrationen von bis zu 18 % über kurze Zeiträume gegeben wurden, muss bei der Anwendung hoher Konzentrationen unter Beifügung von Distickstoffoxid das inhalierte Gasgemisch mindestens 25 % Sauerstoff enthalten.

Bei nicht intubierten Kindern unter 6 Jahren darf Desfluran aufgrund der erhöhten Inzidenz unerwünschter Reaktionen der Atemwege nicht zur Erhaltung der Narkose angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Einsatz in der Dentalchirurgie

Der Einsatz von Desfluran Piramal in der Dentalchirurgie muss auf Krankenhäuser und ambulante operative Eingriffe begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Konzentrationen von 1 bis 4 % Desfluran in Kombination mit einer Mischung aus Lachgas und Sauerstoff wurden an Patienten mit chronischer eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion und bei Nierentransplantationen verabreicht. Aufgrund des geringen Stoffwechsels ist eine Anpassung der Dosen für Patienten mit chronisch eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich.

Narkoseeinleitung bei Patienten in der Neurochirurgie

Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Erhöhung des Hirndrucks sollte Desfluran mit 0,8 MAC oder weniger und in Kombination mit einer Barbiturateinleitung und Hyperventilation (Hypokapnie) bis zur zerebralen Dekompression verabreicht werden. Es muss besonders darauf geachtet werden, dass der zerebrale Perfusionsdruck erhalten bleibt (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung von Desfluran bei hypovolämischen, hypotensiven und geschwächten Patienten

Wie bei anderen potenten Inhalationsnarkotika wird für diese Patienten die Anwendung einer niedrigeren Desfluran-Konzentration empfohlen.

Art der Anwendung

Desfluran wird durch Inhalation verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Desfluran darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten, bei denen eine Allgemeinnarkose kontraindiziert ist

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber halogenierten Anästhetika oder andere halogenierte Kohlenwasserstoffverbindungen
- bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Neigung zu maligner Hyperthermie (MH) oder entsprechender erblich bedingter Neigung zu MH
- zur Narkoseeinleitung bei Kindern aufgrund des signifikanten Risikos für Husten, Atemanhalten, Atemstillstand, Laryngospasmus und erhöhter Speichelbildung
- bei Patienten, bei denen ein Anstieg der Herzfrequenz oder des Blutdrucks vermieden werden muss, darf Desfluran nicht als alleiniges Anästhetikum angewendet werden
- bei Patienten, in deren Vorgeschichte es nach der Gabe eines halogenierten Narkotikums zu einer bestätigten Hepatitis oder ungeklärten mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörung (z. B. Gelbsucht, ungeklärtes Fieber oder Leukozytose/Eosinophilie) gekommen ist
- bei Patienten, die sich außerhalb eines Krankenhauses oder einer Tagesklinik einem dentalchirurgischen Eingriff unterziehen, ist Desfluran kontraindiziert

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Desfluran sollte bei nicht-intubierten Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Maligne Hyperthermie (MH)

Bei empfindlich reagierenden Patienten (mit maligner Hyperthermie, Myopathien wie Muskeldystrophie, King-Denborough-Syndrom, myotoner Dystrophie und Central-Core-Myopathie in der Vorgeschichte) können potente Inhalationsanästhetika den Stoffwechsel der Skelettmuskulatur erhöhen, was zu einem starken Anstieg des Sauerstoffbedarfs führen kann und zu einem klinischen Syndrom, das als maligne Hyperthermie bezeichnet wird. Es wurde nachgewiesen, dass Desfluran ein potenzieller Auslöser für maligne Hyperthermie ist. Das klinische Syndrom äußert sich in einer Hyperkapnie und kann Symptome wie Muskelrigidität, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und/oder einen instabilen Blutdruck umfassen. Manche der folgenden unspezifischen Symptome können während einer leichten Narkose ebenfalls auftreten: akute Hypoxie, Hyperkapnie und Hypovolämie. Die Behandlung der malignen Hyperthermie besteht unter anderem im Absetzen der auslösenden Medizinprodukte, intravenöser Gabe von Dantrolen-Natrium und Einleitung von unterstützenden Maßnahmen. Es kann in der Folge zu einer Niereninsuffizienz kommen, weshalb der Harnfluss kontrolliert und möglichst aufrechterhalten werden sollte.

Desfluran sollte bei Personen mit Prädisposition für eine maligne Hyperthermie nicht angewendet werden. Es wurden Fälle von MH mit letalem Ausgang unter Desfluran berichtet.

Perioperative Hyperkaliämie

In sehr seltenen Fällen wurden Inhalationsanästhetika mit erhöhten Kaliumwerten in Verbindung gebracht, die in der postoperativen Phase zu teilweise tödlich verlaufenden Arrhythmien führten. Dies war vor allem bei Patienten mit latenten und auch offensichtlichen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere Duchenne-Muskeldystrophie, der Fall. Der Gebrauch von Suxamethonium (Succinylcholin) wurde mit den meisten, aber nicht allen Fällen in Verbindung gebracht. Diese Patienten wiesen Muskelschäden mit erhöhter Kreatinkinasekonzentration und Myoglobinurie auf. Trotz der Ähnlichkeit mit einer malignen Hyperthermie zeigte keiner der Patienten Anzeichen oder Symptome einer Muskelrigidität oder eines hypermetabolischen Zustands.

Eine umgehende und intensive Behandlung der Hyperkaliämie und Arrhythmien wird empfohlen. Die nachfolgende Abklärung für eine latente neuromuskuläre Erkrankung bzw. das mögliche Vorhandensein einer latenten neuromuskulären Erkrankung ist angezeigt.

Geburtshilfe

Da nur wenige Patientinnen in Studien untersucht wurden, konnte die Sicherheit von Desfluran bei der Geburtshilfe bisher noch nicht bestätigt werden. Desfluran hat eine relaxierende Wirkung auf den Uterus und verringert den Blutfluss zwischen Uterus und Plazenta (siehe Abschnitt 4.6).

Glucoseanstieg

Desfluran wurde mit einem intraoperativen Glucoseanstieg in Verbindung gebracht.

Auswirkungen auf die Leber

Es wurden Fälle berichtet, bei denen es durch halogenierte Anästhetika zu Leberfunktionsstörungen, Gelbsucht und fataler Lebernekrose kam. Derartige Reaktionen weisen auf eine Überempfindlichkeit hin. Desfluran kann bei Patienten, die durch vorangegangene Narkosen gegen halogenierte Anästhetika sensibilisiert wurden, eine Sensibilisierungshepatitis auslösen. Zirrhose, Virushepatitis oder andere bereits bestehende Lebererkrankungen können dafür ausschlaggebend sein, dass ein anderes Anästhetikum einem halogenierten Produkt vorgezogen wird.

Steigerung des zerebrospinalen Liquordrucks

Desfluran kann zu dosisabhängigem Anstieg des Hirndrucks bei Patienten mit raumfordernden Hirnläsionen führen. Bei solchen Patienten sollte Desfluran mit 0,8 MAC oder weniger und in Kombination mit einer Barbiturateinleitung und Hyperventilation (Hypokapnie) bis zur zerebralen Dekompression verabreicht werden. Es muss besonders darauf geachtet werden, dass der zerebrale Perfusionsdruck erhalten bleibt.

In Fällen lebensbedrohender intrakranieller Hypertonie ist die Anwendung von Desfluran nicht empfohlen.

Kardiovaskuläre Erkrankung

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit muss eine hämodynamische Stabilität aufrechterhalten werden, um einer Myokardischämie vorzubeugen. Nach einem schnellen Anstieg der Desfluran-Konzentration wurde ein deutlicher Anstieg der Pulsfrequenz sowie der Adrenalin- und Noradrenalinwerte beobachtet. Bei Patienten mit Risiko für koronare Herzkrankheit oder Patienten, bei denen eine erhöhte Herzfrequenz oder ein erhöhter Blutdruck vermieden werden sollen, darf Desfluran nicht als alleiniges Narkosemittel angewendet werden. Es kann mit anderen Arzneimitteln, vorzugsweise intravenösen Opioiden und Hypnotika, angewendet werden.

Kommt es während der Erhaltungsphase der Narkose nach rascher Steigerung der endtidalen Konzentration von Desfluran zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, muss dies nicht unbedingt auf eine unzureichende Narkosetiefe hinweisen. Diese Änderungen sind auf die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zurückzuführen und klingen nach ca. 4 Minuten ab. Wenn jedoch ein Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck eintritt, bevor oder ohne dass eine rasche Erhöhung der Desfluran-Dosis erfolgt ist, kann dies auf eine geringe Narkosetiefe hindeuten.

Hypotonie und Atemdepression steigen mit zunehmender Narkosetiefe.

Bei der Anwendung von Desfluran wurden Herzrhythmusstörungen beobachtet. Alle Patienten, die mit Desfluran in Narkose versetzt werden, müssen konstant überwacht werden. Parameter wie EKG, Blutdruck, Sauerstoffsättigung und $p\text{CO}_2$ in der Ausatemluft müssen in einer Umgebung überwacht werden, in der vollständige technische Möglichkeiten zu einer Wiederbelebung zur Verfügung stehen und das Personal in Wiederbelebungsverfahren ausgebildet ist.

Trockene CO_2 -Absorber

Desfluran kann mit trockenen Kohlenstoffdioxidabsorbern (CO_2) reagieren und Kohlenstoffmonoxid bilden. Dies kann bei manchen Patienten zu einem Anstieg der Carboxyhämoglobinwerte führen. Fallberichte deuten darauf hin, dass Barium- und Natriumkalk austrocknen, wenn Frischgas in größeren Mengen über mehrere Stunden oder Tage durch den CO_2 -Absorber strömt. Die Bildung von CO ist klinisch nicht signifikant, wenn der Absorber normal hydratisiert ist. Befolgen Sie genau die Gebrauchsanleitung des Herstellers der CO_2 -Absorber. Wird vom Arzt vermutet, dass der CO_2 -Absorber ausgetrocknet ist, muss dieser vor der Verabreichung von Desfluran durch einen neuen ersetzt werden.

Schmerzen nach der Narkose

Das Erwachen nach einer Narkose mit Desfluran erfolgt normalerweise schnell. Dies ist zu berücksichtigen, wenn postnarkotische Schmerzen zu erwarten sind. Deshalb sollte unbedingt darauf geachtet werden, dass dem Patienten gegen Ende des Eingriffs bzw. kurz nach Verlegung in den

Aufwachraum ein geeignetes Analgetikum verabreicht wird.

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Bei wiederholten Narkosen innerhalb kurzer Zeiträume ist Vorsicht geboten.

Die Verabreichung von Desfluran an Patienten mit Hypovolämie, Hypotonie oder bei geschwächten Patienten ist nicht ausführlich untersucht worden. Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Konzentrationen zu verringern.

Desfluran sollte nicht bei Patienten mit einer Neigung zu Bronchokonstriktion angewendet werden, da in diesen Fällen das Risiko eines Bronchospasmus erhöht ist.

Es kann ein kurzes Exzitationsstadium während der Narkoseeinleitung auftreten.

Mittelohr-Operationen

Desfluran, wie auch andere volatile Anästhetika, führen zu einer Druckerhöhung im Mittelohr, vor allem bei Kindern. Während einer Narkose mit Desfluran wird daher eine Überwachung des Drucks im Mittelohr empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund des häufigen Auftretens von Husten, Atemanhalten, Apnoe, Laryngospasmen und verstärkter Sekretabsonderung ist Desfluran nicht zur Einleitung einer Inhalationsnarkose bei Kindern und Säuglingen indiziert.

Desfluran ist nicht für die Erhaltung einer Narkose bei nicht intubierten Kindern indiziert.

Desfluran sollte bei Kindern mit Asthma oder mit einer Infektion der oberen Atemwege in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden, da dies möglicherweise zum Risiko einer Bronchokonstriktion und erhöhtem Atemwegswiderstand führt.

Beim Aufwachen aus der Narkose kann es bei Kindern zu kurzzeitiger Agitiertheit kommen, die unkooperativ macht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Lachgas reduziert den MAC von Desfluran (siehe Tabelle 1).

Depolarisierende und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien

Die Wirkung der üblichen Muskelrelaxanzien wird durch Desfluran verstärkt.

Die erforderlichen Dosen von Pancuronium, Atracurium, Suxamethonium und Vecuronium für eine 95%ige (ED₉₅) Herabsetzung der neuromuskulären Transmission bei verschiedenen Desfluran-Konzentrationen sind in Tabelle 2 dargestellt (diese Dosen sind identisch mit denen für Isofluran). Die ED₉₅ von Vecuronium ist bei Desfluran 14 % niedriger als bei Isofluran. Zudem dauert die Erholung von der neuromuskulären Blockade mit Desfluran länger als mit Isofluran.

Tabelle 2. Bestimmung von Muskelrelaxanzien (mg/kg) zur 95%igen Depression der neuromuskulären Transmission.

Desfluran-Konzentration	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/100 % O ₂	0,022	0,120	0,360	0,019

* ND = nicht bestimmt

Zur exakten Dosierung wird eine Relaxometrie empfohlen.

Präanästhetika

Aus klinischen Studien wurden keine klinisch signifikanten unerwünschten Wechselwirkungen mit den üblichen zur Prämedikation verwendeten oder sonstigen Arzneimitteln berichtet, die während der Narkose verabreicht wurden (i.v. verabreichte Substanzen oder Lokalanästhetika). Die Wirkung von Desfluran auf die Verfügbarkeit anderer Arzneimittel wurde nicht untersucht.

Opiate und Benzodiazepine

Patienten, die mit unterschiedlichen Desfluran-Konzentrationen anästhesiert werden und die ansteigende Dosen Fentanyl oder Midazolam erhalten, zeigen eine ausgeprägte Reduzierung des zur Narkose erforderlichen Bedarfs bzw. eine MAC-Reduzierung (siehe Tabelle 3). Es ist anzunehmen, dass andere Opiate und Sedativa den MAC-Wert ähnlich beeinflussen.

Tabelle 3. Wirkung von Fentanyl oder Midazolam auf die Desfluran-MAC

	Konzentration* (%) von Desfluran in O ₂	% Reduzierung der Konzentration
Ohne 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
Ohne Midazolam	5,85– 6.86	–
Midazolam (25 µg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 µg/kg)	4,88	16,6

* Patienten im Alter von 18–65 Jahren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da nur wenige Patientinnen in Studien untersucht wurden, konnte die Sicherheit von Desfluran bei der Geburtshilfe bisher noch nicht bestätigt werden. Desfluran hat eine relaxierende Wirkung auf den Uterus und verringert den Blutfluss zwischen Uterus und Plazenta. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Desfluran sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies absolut notwendig ist.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Desfluran/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Desfluran verzichtet werden soll bzw. die Behandlung damit zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen. Nach einer Narkose sollte auf das Stillen verzichtet werden, bis Desfluran ausgeschieden wurde (ca. 24 Stunden).

Fertilität

Es liegen keine Daten zu möglichen Auswirkungen von Desfluran auf die menschliche Fertilität vor. Bei Ratten wurden Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine Daten vor über den Einfluss von Desfluran auf die Fähigkeit zu fahren oder Maschinen zu bedienen. Dennoch muss der Patient darauf aufmerksam gemacht werden, dass seine Fähigkeit, diese Art von Aktivitäten zu unternehmen, nach einer Allgemeinanästhesie verringert sein kann. Aus diesem Grunde wird empfohlen, diese Aktivitäten innerhalb von 24 Stunden nach der Anästhesie zu vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Desfluran kann eine dosisabhängige kardiorespiratorische Depression und einen geringen intraoperativen Anstieg der Blutzuckerwerte verursachen. Die meisten unerwünschten Wirkungen sind gering bis mittelschwer ausgeprägt. Postoperativ wurden Übelkeit und Erbrechen beobachtet, dies sind häufige Folgereaktionen eines chirurgischen Eingriffs und einer Allgemeinanästhesie. Diese Symptome können durch Inhalationsanästhetika verursacht sein, jedoch auch durch Arzneimittel, die während oder nach dem Eingriff verabreicht werden, oder sie sind als Reaktion des Patienten auf den Eingriff selbst zu werten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In Tabelle 4 sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen geordnet nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt:

Tabelle 4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Koagulopathie	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie Hypokaliämie metabolische Azidose	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Anhalten des Atems Agitiertheit	Häufig Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Somnolenz Krampfanfall Schwindel ³ Migräne ³ Enzephalopathie ³	Häufig Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Konjunktivitis Ulzerative Keratitis ³ Okuläre Hyperämie ³ Verminderte Sehschärfe ³ Augenreizung ³ Augenschmerzen ³ Vorübergehende Blindheit ³	Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Knotenrhythmus Bradykardie Tachykardie Myokardinfarkt Myokardischämie Arrhythmie Herzstillstand Torsade-des-Pointes Ventrikelversagen Ventrikuläre Hypokinesie Vorhofflimmern Tachyarrhythmie ³ Palpitationen ³	Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypertonie Vasodilatation Maligne Hypertonie Hämorrhagie Hypotonie Schock	Häufig Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Apnoe ¹ Husten ¹ Laryngospasmus ² Hypoxie ¹ Respiratorische Insuffizienz Dyspnoe Bronchospasmus Hämoptyse	Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen ¹ Übelkeit ¹	Sehr häufig Sehr häufig

	Hypersalivation ¹ Akute Pankreatitis Abdominalschmerzen	Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberversagen Lebernekrose Hepatitis Cholestase Gelbsucht Leberfunktionsstörung Lebererkrankung Okulärer Ikterus ³	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria Erythem Brennendes Gefühl auf der Haut ³	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie Rhabdomyolyse	Gelegentlich Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Maligne Hyperthermie Asthenie Unwohlsein Fatigue ³	Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Untersuchungen	Kreatinphosphokinase erhöht Abnormales Elektrokardiogramm Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm Veränderung der ST-T-Strecke im Elektrokardiogramm Inversion der T-Welle im Elektrokardiogramm Erhöhte Alanin-Aminotransferase Erhöhte Aspartat-Aminotransferase Abnormale Blutgerinnungswerte Erhöhte Ammoniakwerte Erhöhtes Bilirubin Glukose-Spiegel im Blut erhöht	Häufig Häufig Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ³	Postoperative Agitiertheit	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Nicht bekannt

¹ Berichtet während der Einleitung und bei Aufrechterhaltung der Narkose

² Berichtet während der Einleitung der Narkose

³ Hierbei handelt es sich um die versehentliche Exposition von Personen, die nicht Patienten sind

Kinder und Jugendliche

Es wird davon ausgegangen, dass Häufigkeit, Art und Intensität dieser unerwünschten Reaktionen bei Kindern und Erwachsenen identisch sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nachfolgend aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Symptome und Behandlung einer Überdosierung

Man geht davon aus, dass Symptome einer Desfluran-Überdosierung denen von volatilen Substanzen ähnlich sind, mit einer Vertiefung der Anästhesie, kardiale und/oder respiratorische Depression bei spontan atmenden Patienten sowie kardiale Depression bei beatmeten Patienten, bei denen im späteren Stadium eine Hyperkapnie oder Hypoxie auftreten können.

Im Falle einer Überdosierung sind folgende Maßnahmen erforderlich: Die Desfluran-Zufuhr sollte beendet werden, ein freier Atemweg muss gesichert werden und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff sollte eingeleitet werden. Die Herzkreislauffunktion muss bei Bedarf unterstützt und aufrechterhalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nervensystem; Allgemeinanästhetika; halogenierte Kohlenwasserstoffe; ATC-Code: N01AB07

Desfluran gehört zur Gruppe der halogenierten Methylethylether, die durch Inhalation verabreicht werden und in Abhängigkeit von der Dosierung reversibel eine Ausschaltung des Bewusstseins und der Schmerzempfindung, eine Unterdrückung der willkürlichen Motorik, eine Beeinflussung von autonomen Reflexen sowie eine Dämpfung von Atmung und des Herzkreislauf-Systems bewirken.

Zu dieser Kategorie gehören unter anderem auch Enfluran und Isofluran, die mit Chlor und Fluor halogeniert sind. Desfluran ist ausschließlich mit Fluor halogeniert.

Wie seine Struktur vermuten lässt, hat Desfluran einen Diffusionskoeffizienten von Gas in Blut (0,42), der niedriger ist als jener anderer volatiler Inhalationsanästhetika (Isofluran hat einen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten von 1,4) und selbst geringer als jener von Lachgas (0,46). Diese Daten erklären ein rasches Erwachen aus der Desfluran-Narkose.

Tierexperimentelle Studien zeigten einen schnelleren Wirkungseintritt und ein rascheres Erwachen aus der Narkose als mit Isofluran bei einem ähnlichen kardiorespiratorischen Profil. Während der Desfluran-Narkose wurden am EEG keine epileptogenen Effekte oder andere ZNS-Nebenwirkungen festgestellt und die Verabreichung zusätzlicher Arzneimittel verursachte keine unerwarteten oder toxischen EEG-Effekte.

Bisherige klinische Studien zur Beurteilung von Myokardischämie, Infarkt und Tod als Ergebnisparameter haben keine Bestätigung erbracht, dass die koronararterioläre Eigenschaft von Desfluran bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit dem koronaren Steal-Effekt oder einer Myokardischämie in Verbindung steht.

Studien an Schweinen mit Anfälligkeit für maligne Hyperthermie zeigten, dass Desfluran ein potenter Auslöser für maligne Hyperthermie ist.

Die pharmakologische Wirkung von Desfluran ist dosisabhängig.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Merkmale

Wie aus dem physikochemischen Profil abgeleitet werden kann, zeigen pharmakokinetische Studien bei Tieren und Menschen, dass Desfluran schneller aufgenommen wird als andere volatile Anästhetika, sodass eine schnellere Einleitung erreicht wird. Desfluran wird auch schneller aus dem Körper ausgeschieden, was ein schnelles Erwachen und eine bessere Steuerung der Narkosetiefe ermöglicht. Desfluran wird über die Lungen ausgeschieden und wird nur in geringen Mengen verstoffwechselt (0,02 %) und besitzt daher ein geringes Toxizitätspotenzial.

Merkmale am Patienten

Die pharmakologische Wirkung ist proportional zur inhalierten Konzentration von Desfluran. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Exazerbationen der pharmakologischen Wirkung.

Der MAC-Wert (minimale alveoläre Konzentration) nimmt mit zunehmendem Alter ab. Eine Reduzierung der Dosis wird bei hypovolämischen, hypotonen und/oder geschwächten Patienten empfohlen. Siehe Abschnitt 4.4.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie, akute und subchronische Toxizität

Nichtklinische Daten zur akuten und subchronischen Toxizität von Desfluran zeigen, dass es konzentrationsabhängig eine vorhersehbare und kontrollierbare Depression von Atmung und Kreislaufsystem auslöst. Eine spezifische Organtoxizität entwickelte Desfluran hierbei nicht. Bei Schweinen hat Desfluran den Herzmuskel nicht für exogen verabreichtes Adrenalin sensibilisiert. Es scheint, dass Desfluran bei ausgewählten Tiermodellen ähnlich wie Isofluran auf arteriöler Ebene eine koronare Vasodilatation bewirkt. In einem Tiermodell zur Simulation einer koronaren Herzkrankheit bei wachen, chronisch instrumentierten Hunden schien Desfluran kein Blut aus dem kollateralabhängigen Herzmuskel in normal durchblutete Areale umzuleiten („koronarer Steal-Effekt“).

Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsstudien, bei denen Ratten und Kaninchen Desfluran während der Organogenese verabreicht wurde, zeigten embryotoxische Wirkungen nach einer Expositionsdauer von 4 MAC-Stunden pro Tag (ca. 40 kumulative MAC-Stunden). Nach einem Expositionszeitraum von 10 kumulativen MAC-Stunden wurden keine unerwünschten Reaktionen beobachtet. Nach einer Exposition der Muttertiere von 4 MAC-Stunden pro Tag wurden bei Ratten während der Trächtigkeit und Laktation verstärkt Abgänge nach der Einnistung und eine geringere Gewichtszunahme bei den Nachkommen beobachtet. Während derselben Phase hatte eine Exposition der Muttertiere von 1 MAC-Stunde pro Tag keine unerwünschten Wirkungen. Alle am Fötus oder an den Nachkommen beobachteten unerwünschten Wirkungen waren auf Gruppen beschränkt, in denen eine maternale Toxizität (Tod und verringerte Gewichtszunahme) auftrat. Die Wirkungen auf die Nachkommen spiegeln also möglicherweise die pharmakologische Wirkung von Desfluran auf das weibliche Tier wider.

Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde bei einer Exposition von 4 MAC-Stunden pro Tag vermindert. Die Effekte waren auf Dosisgruppen beschränkt, bei denen auch toxische Wirkungen auf die Muttertiere auftraten.

Veröffentlichte Studien an Tieren (einschließlich Primaten), bei denen Dosierungen verwendet wurden, die zu einer leichten bis mitteltiefen Anästhesie führen, zeigen, dass die Anwendung von Anästhetika während der Phase des raschen Hirnwachstums und der Synaptogenese zu Zellverlusten im sich entwickelnden Gehirn führt, die mit prolongierten kognitiven Defiziten einhergehen können. Die klinische Bedeutung dieser nichtklinischen Befunde ist nicht bekannt.

Mutagenität

Eine ausführliche Untersuchung in *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen ergab für Desfluran keine

Hinweise auf mutagene Eigenschaften.

Karzinogenität

Langzeituntersuchungen zur karzinogenen Wirkung von Desfluran wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Desfluran kann mit trockenen Kohlendioxid(CO₂)-Absorbern reagieren und Kohlenmonoxid bilden.

Daher muss das Risiko der Kohlenmonoxidbildung in Rückatemsystemen minimiert und ein potenzielles Ansteigen der Carboxyhämoglobin-Werte verhindert werden, es sollten frische (feuchte) CO₂-Absorber verwendet werden.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Das Produkt muss stehend und in einer gut verschlossenen Flasche aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-III-Braunglasflaschen zu 250 ml mit PVC-Beschichtung auf der Außenseite der Flasche, mit HDPE/EPDM-Verschluss und einem Aluminium-Bördel.

Das verpackte Produkt wird in Kartons zu je 6 Stück geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die versehentliche Exposition von Angehörigen der Gesundheitsberufe gegenüber Desfluran kann zu einem Risiko unerwünschter Wirkungen führen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care B.V.

Rouboslaan 32 (Erdgeschoss), 2252 TR

Voorschoten

Die Niederlande

Örtlicher Vertreter:
Piramal Critical Care Deutschland GmbH
Am Söldnermoos 17
85399 Hallbergmoos
Tel. 0811/99886685-40
Fax 0811/99886685-38

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

90394.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

27.03.2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Hersteller

**Für die Chargenfreigabe im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) verantwortliche(r)
Hersteller**

Piramal Critical Care B.V.,
Rouboslaan 32 (Erdgeschoss), 2252 TR,
Voorschoten,
Die Niederlande

Hersteller des Arzneimittels und Betriebsstätte(n)

Piramal Critical Care Inc., 3950 Schelden Circle, Bethlehem, PA 18017, USA

Wirkstoffhersteller und Betriebsstätte(n)

Piramal Critical Care Inc., 3950 Schelden Circle, Bethlehem, PA 18017, USA