

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DESFLURANE PIRAMAL 100 %

Liquide pour inhalation par vapeur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Desflurane 100 % (v/v)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Liquide pour inhalation par vapeur limpide et incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

DESFLURANE PIRAMAL 100 % est un agent par inhalation indiqué pour l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie générale chez l'adulte, dans le cadre d'une chirurgie hospitalière ou ambulatoire. Il est également indiqué pour le maintien de l'anesthésie chez le nourrisson et l'enfant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le desflurane doit être administré uniquement par des professionnels de santé formés à l'administration d'une anesthésie générale, à l'aide d'un vaporisateur spécifiquement conçu et calibré pour être utilisé avec le desflurane.

Des équipements de maintien de la perméabilité des voies aériennes, de ventilation artificielle, d'enrichissement en oxygène et de réanimation circulatoire doivent être immédiatement disponibles.

Les paramètres comme l'ECG, la tension artérielle, la saturation en oxygène et la PCO₂ à l'exhalation doivent être surveillés durant l'anesthésie (voir rubrique 4.4).

Posologie

L'administration de l'anesthésie générale doit être personnalisée en fonction de la réponse du patient. Elle est déterminée en fonction de l'effet recherché, en tenant compte de l'âge du patient et de l'état clinique du patient.

Les valeurs de la CAM (concentration alvéolaire minimale à laquelle 50 % des patients ne présentent aucune réaction face à une incision chirurgicale standardisée) du desflurane diminuent avec l'âge. La dose de desflurane doit être adaptée en conséquence.

Le pourcentage de concentration du desflurane correspondant à 1 CAM a été déterminé dans un gaz vecteur tel qu'indiqué dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 :
Pourcentage de concentration du desflurane correspondant à 1 CAM en fonction de l'âge du patient et du mélange inhalé (Moyenne ± écart type)

Âge	N*	100 % d'oxygène	N*	60 % de protoxyde d'azote/40 % d'oxygène
2 semaines	6	9,2 ± 0,0	-	-
10 semaines	5	9,4 ± 0,4	-	-
9 mois	4	10,0 ± 0,7	5	7,5 ± 0,8
2 ans	3	9,1 ± 0,6	-	-
3 ans	-	-	5	6,4 ± 0,4
4 ans	4	8,6 ± 0,6	-	-
7 ans	5	8,1 ± 0,6	-	-
25 ans	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 ans	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6
70 ans	6	5,2 ± 0,6	6	1,7

N* = nombre de paires croisées (utilisant une méthode « up-and-down » de l'effet quantique)

Prémédication

La prémédication sera déterminée en fonction des besoins individuels de chaque patient. L'utilisation de produits médicamenteux anticholinergiques relève du choix de l'anesthésiste.

Le desflurane peut être associé à d'autres substances couramment utilisées en anesthésie, de préférence des opioïdes, des benzodiazépines et des hypnotiques par voie intraveineuse. Les opioïdes et les benzodiazépines diminuent la quantité de desflurane nécessaire pour obtenir l'anesthésie.

La quantité de desflurane nécessaire diminue également en cas d'utilisation concomitante d'oxyde nitreux (N₂O).

Le desflurane réduit la dose recommandée d'inhibiteurs neuromusculaires. (Voir également à la rubrique 4.5). Si une relaxation accrue est nécessaire, des doses supplémentaires de relaxants musculaires peuvent être administrées.

Induction de l'anesthésie chez les adultes

Compte tenu de la mauvaise tolérance de l'inhalation du desflurane chez le patient éveillé, le rapport bénéfice/risque d'une telle procédure doit être analysé au cas par cas.

Chez les adultes, une concentration de départ de 3 % est recommandée. Elle est augmentée de 0,5 à 1,0 % toutes les 2 à 3 inspirations. L'inhalation de concentrations de desflurane de 4 à 11 % produit habituellement une anesthésie chirurgicale dans les 2 à 4 minutes.

Des concentrations plus élevées allant jusqu'à 15 % peuvent être utilisées. De telles concentrations de desflurane

DESFLURANE PIRAMAL 100 %

dilueront proportionnellement la concentration d'oxygène et l'administration initiale d'oxygène doit être de 30 % ou plus.

Pendant l'induction chez les adultes, l'incidence globale de désaturation oxyhémoglobinée ($SpO_2 < 90\%$) était de 6 %. Des concentrations élevées de desflurane peuvent induire des effets indésirables au niveau des voies respiratoires supérieures. Après l'induction chez l'adulte par un médicament administré par voie intraveineuse, comme le thiopental ou le propofol, il est possible de commencer à administrer du desflurane entre environ 3,0 % (0,5 CAM) et 6,0 % (1 CAM), que le gaz vecteur soit de l' O_2 ou du N_2O/O_2 .

Une excitation continue de courte durée peut apparaître durant l'induction de l'anesthésie avec le desflurane.

Induction de l'anesthésie chez l'enfant

Le desflurane ne doit pas être utilisé pour l'induction d'une anesthésie générale chez l'enfant en raison de la survenue hautement fréquente de toux, d'apnée volontaire, d'apnée, de laryngospasme et d'une augmentation de la salivation (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Maintien de l'anesthésie chez les adultes

Des concentrations de 2,5 à 8,5 % de desflurane peuvent être nécessaires lorsqu'il est administré avec de l'oxygène ou de l'air enrichi en oxygène. Chez les adultes, une concentration de desflurane (2 à 6 %) réduite peut permettre de maintenir une anesthésie chirurgicale lorsque du protoxyde d'azote est utilisé de façon concomitante.

Si des concentrations élevées sont utilisées avec de l'oxyde nitreux, il est important que le mélange gazeux inhalé contienne au moins 25 % d'oxygène.

Des doses plus faibles de desflurane sont nécessaires lors de l'utilisation d'opioïdes, benzodiazépines ou autres sédatifs (voir rubrique 4.5).

Tension artérielle et fréquence cardiaque pendant l'entretien

La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées attentivement pendant l'entretien dans le cadre de l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie (voir rubrique 4.4).

Maintien de l'anesthésie chez l'enfant

Le desflurane est indiqué pour le maintien de l'anesthésie chez le nourrisson et l'enfant. Une anesthésie chirurgicale peut être maintenue chez l'enfant avec des concentrations de desflurane en fin d'expiration de 5,2 à 10 %, avec ou sans utilisation concomitante d'oxyde nitreux. Bien que des concentrations de desflurane en fin d'expiration allant jusqu'à 18 % aient déjà été administrées pendant de courtes périodes, il est important de s'assurer que le mélange administré contienne au moins 25 % d'oxygène si des concentrations élevées sont utilisées en association avec de l'oxyde nitreux.

Le desflurane est contre-indiqué pour le maintien de l'anesthésie chez les enfants non intubés de moins de 6 ans, en raison de l'augmentation de l'incidence des réactions indésirables respiratoires (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Utilisation en chirurgie dentaire

L'administration de DESFLURANE PIRAMAL 100 % à usage dentaire doit être limitée aux hôpitaux ou à la chirurgie ambulatoire (voir rubrique 4.3).

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux et hépatiques

Des concentrations de 1 à 4 % de desflurane associées à du protoxyde d'azote ou de l'oxygène ont été administrées avec succès à des patients présentant des troubles chroniques de la fonction rénale ou hépatique et au cours de transplantations rénales. En raison du faible métabolisme, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Utiliser de l'anesthésie chez les patients en neurochirurgie

Le desflurane doit être administré à 0,8 CAM ou moins et en association avec une induction par barbiturique et une hyperventilation (hypocapnie) jusqu'à décompression cérébrale chez les patients présentant une augmentation connue ou suspectée de la pression du liquide céphalorachidien. Il convient d'être attentif au maintien de la pression de perfusion cérébrale. (Voir rubrique 4.4)

Utilisation du desflurane chez les patients hypovolémiques, hypotendus et âgée affaiblis

Comme avec d'autres anesthésiques par inhalation, il est recommandé d'utiliser une concentration plus faible de desflurane chez ces patients.

Mode d'administration

Le desflurane est administré par inhalation.

4.3 Contre-indications

Le desflurane ne doit pas être utilisé :

- Chez les patients pour lesquels une anesthésie générale est contre-indiquée.
- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux anesthésiques halogénés, autres composés d'hydrocarbures halogénés.
- Chez les patients présentant une tendance connue ou suspectée à l'hyperthermie maligne (HM) ou une prédisposition héréditaire à l'HM.
- Pour l'induction de l'anesthésie chez les enfants, en raison du risque significatif de toux, d'apnée volontaire, d'apnée, de laryngospasme et d'augmentation de la salive.
- Pour le maintien de l'anesthésie chez les enfants non intubés de moins de 6 ans, en raison de l'augmentation de l'incidence des réactions indésirables respiratoires.
- Comme seul anesthésique chez les patients à risque de maladies coronariennes ou chez les patients pour qui des augmentations de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle ne sont pas souhaitables.
- Chez les patients ayant des antécédents d'hépatite confirmée ou une dysfonction hépatique modérée à sévère inexplicée (p. ex. jaunisse, fièvre inexplicée ou leucocytose/éosinophilie) survenue après une anesthésie antérieure par un anesthésique halogéné.
- Chez les patients subissant des interventions de chirurgie dentaire en dehors d'un milieu hospitalier ou d'un hôpital de jour.

4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Le desflurane doit être utilisé avec précaution chez les patients non intubés.

Hyperthermie maligne (HM)

Chez les individus sensibles (antécédents d'hyperthermie maligne, de myopathies telles que dystrophies musculaires, de syndrome de King, de dystrophie myotonique, de myopathie à axe central), les agents anesthésiques inhalés puissants peuvent déclencher un état hypermétabolique des muscles squelettiques conduisant à une demande élevée en oxygène et à un syndrome clinique appelé hyperthermie maligne. Il a été démontré que le desflurane est un déclencheur potentiel d'hyperthermie maligne. Le syndrome clinique est signalé par l'hypercapnie ; il peut comprendre une rigidité musculaire, une tachycardie, une tachypnée, une cyanose, des arythmies et/ou une pression artérielle instable. Certains des signes non spécifiques suivants peuvent également apparaître pendant une anesthésie légère : hypoxie aiguë, hypercapnie et hypovolémie. Le traitement de l'hyperthermie maligne comprend l'arrêt des médicaments déclenchant, l'administration de dantrolène sodique intraveineux et la mise en place d'un traitement de soutien. Une insuffisance rénale peut apparaître par la suite

et le débit urinaire doit faire l'objet d'une surveillance et doit être soutenu si possible.

Le desflurane ne doit pas être utilisé chez les personnes susceptibles de présenter une HM. Des cas d'HM à l'issue fatale sous desflurane ont été rapportés.

Hyperkaliémie péri-opératoire

L'utilisation d'agents anesthésiques inhalés a été associée à de très rares cas d'augmentation des concentrations sériques en potassium qui s'est traduite par des arythmies cardiaques chez des patients pendant la période post-opératoire, dont certaines ayant une issue fatale. Cette pathologie a été décrite chez des patients présentant une affection neuromusculaire latente aussi bien que déclarée, en particulier la myopathie de Duchenne. L'utilisation de suxaméthonium (succinylcholine) a été associée à la plupart, mais pas à tous ces cas. Ces patients ont montré des signes de lésions musculaires avec augmentation de la concentration sérique de créatinine kinase et myoglobulinurie. En dépit des similitudes avec une hyperthermie maligne, aucun de ces patients n'a présenté de signes ou de symptômes de rigidité musculaire ou d'état hypermétabolique.

Un traitement rapide et vigoureux de l'hyperkaliémie et des arythmies est recommandé. Une évaluation ultérieure de l'affection neuromusculaire latente est indiquée. De même, il convient de déterminer ultérieurement la présence éventuelle d'une maladie neuromusculaire latente

Interventions obstétricales

En raison du nombre limité de patients étudiés, la sécurité du desflurane dans le cadre des interventions obstétricales n'a pas été établie. Le desflurane est un relaxant utérin et réduit le flux sanguin utéro-placentaire. (Voir rubrique 4.6)

Elévation du glucose

Le desflurane a été associé à une élévation peropératoire du glucose.

Effets sur le foie

Des cas d'interruption de la fonction hépatique, d'ictère et de nécrose hépatique fatale ont été rapportés avec l'utilisation des anesthésiques halogénés. De telles réactions semblent indiquer une hypersensibilité. Le desflurane peut provoquer une hépatite allergique chez les patients sensibilisés par une exposition antérieure à des anesthésiques halogénés. Une cirrhose, une hépatite virale ou toute autre pathologie hépatique préexistante peuvent justifier le choix d'un anesthésique autre qu'un anesthésique halogéné.

Augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien (PLCR)

Le desflurane peut produire une augmentation dose-dépendante de la pression du liquide céphalorachidien (PLCR) chez les patients présentant des lésions intracrâniennes invasives. Chez ces patients, le desflurane doit être administré à 0,8 CAM ou moins et en association avec une induction par barbiturique et une hyperventilation jusqu'à décompression cérébrale. Il convient d'être attentif au maintien de la pression de perfusion cérébrale.

En cas de risque d'hypertension intracrânienne, il n'est pas recommandé d'utiliser du desflurane.

Maladie cardiovasculaire

Chez les patients atteints de maladies coronariennes, il est important de maintenir une stabilité hémodynamique afin de prévenir l'ischémie myocardique. Après une rapide augmentation de la concentration de desflurane, une augmentation marquée du pouls, de la tension artérielle moyenne et des taux d'adrénaline et de noradrénaline a été observée. Le desflurane ne doit pas être utilisé comme seule méthode d'anesthésie chez les patients à risque de maladies coronariennes ou chez les patients chez qui l'augmentation de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle n'est pas souhaitable. Il peut être utilisé avec d'autres médicaments, de préférence des opioïdes et des hypnotiques administrés par voie intraveineuse.

Pendant le maintien de l'anesthésie, des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle

DESFLURANE PIRAMAL 100 %

survenant après des augmentations rapides et progressives de la concentration de desflurane en fin d'expiration ne reflètent pas nécessairement une anesthésie inadéquate. Les changements imputables à l'activation sympathique disparaissent en environ 4 minutes. Des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle survenant avant ou en l'absence d'une augmentation rapide de la concentration de desflurane peuvent être interprétées comme révélatrices d'une anesthésie légère.

L'hypotension et la dépression respiratoire augmentent avec la profondeur de l'anesthésie.

Des arythmies ont été observées en association avec l'utilisation de desflurane. Tous les patients anesthésiés avec du desflurane doivent être constamment surveillés. Les paramètres comme les résultats d'ECG, la tension artérielle, la saturation en oxygène et la pCO₂ à l'exhalation doivent être surveillés dans un environnement disposant de tout le matériel nécessaire à la réanimation et où le personnel est formé aux techniques de réanimation.

Absorbants de CO₂ déshydratés

Le desflurane peut réagir avec des absorbants de dioxyde de carbone (CO₂) déshydratés pour produire du monoxyde de carbone, ce qui peut entraîner des taux élevés de carboxyhémoglobine chez certains patients. Certains cas suggèrent que la chaux barytée ou sodée se déshydrate lorsque des gaz frais passent dans l'absorbant de CO₂ à des débits élevés pendant plusieurs heures ou jours. La formation de CO n'est pas cliniquement significative lorsque l'absorbant est normalement hydraté. Il convient de respecter strictement les instructions d'utilisation des adsorbants de CO₂ fournies par le fabricant. Lorsqu'un clinicien pense que l'adsorbant de CO₂ peut être déshydraté, il doit le remplacer avant l'administration du desflurane.

Douleur post-anesthésique

Dans les cas où une douleur post-anesthésique est anticipée, il convient de tenir compte du réveil rapide avec le desflurane. Il convient de s'assurer qu'une analgésie adéquate a été administrée au patient à la fin de l'intervention ou au début du séjour en unité de soins post-anesthésie.

Précautions générales

Les anesthésies répétées sur une courte période de temps ne doivent être réalisées qu'avec précaution.

Les effets du desflurane chez les patients présentant une hypovolémie, une hypotension ou un état général défavorable n'ont pas été étudiés de façon approfondie. Chez ces patients, il est conseillé de réduire les concentrations.

Le desflurane est contre-indiqué chez les patients sujets à une bronchoconstriction, en raison du risque de bronchospasmes.

Une excitation continue de courte durée peut apparaître lors de l'induction de l'anesthésie.

Chirurgie de l'oreille moyenne

Le desflurane, comme les autres anesthésiques volatils, augmente la pression de l'oreille moyenne, en particulier chez les enfants. Il est donc recommandé de surveiller la pression de l'oreille moyenne au cours de l'anesthésie par desflurane.

Population pédiatrique

Desflurane ne doit pas être utilisé pour l'induction d'une anesthésie générale chez l'enfant en raison de la survenue hautement fréquente de toux, d'apnée volontaire, d'apnée, de laryngospasme et d'augmentation des sécrétions.

La prudence s'impose lorsque le desflurane est utilisé pour le maintien de l'anesthésie avec un masque laryngé ou un masque facial chez les enfants âgés de 6 ans ou moins en raison du risque accru d'événements respiratoires indésirables, par ex. toux et laryngospasme, en particulier avec le retrait du LMA après une anesthésie profonde.

Le desflurane est contre-indiqué pour le maintien de l'anesthésie chez les enfants non intubés.

Le desflurane doit être utilisé avec prudence chez les enfants ayant récemment présenté une infection des voies respiratoires supérieures, car il pourrait y avoir un risque de bronchoconstriction et d'augmentation de la résistance des voies respiratoires.

Lorsque les enfants se réveillent d'une anesthésie, il est possible d'observer une courte période d'agitation pouvant empêcher leur coopération.

Allongement de l'intervalle QT

Des cas d'allongement de l'intervalle QT ont été rapportés, associés très rarement à des torsades de pointes (voir rubrique 4.8). Des précautions doivent être prises lors de l'administration de desflurane à des patients sensibles.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisé de façon concomitante, le protoxyde d'azote diminue la CAM du desflurane (voir Tableau 1).

Myorelaxants dépolarisants et non dépolarisants

Le desflurane potentialise l'action des relaxants musculaires couramment utilisés.

Les concentrations anesthésiques de desflurane à l'équilibre réduisent la DE95 du suxaméthonium d'environ 30 % et celle de l'atracurium et du pancuronium d'environ 50 % par rapport à l'anesthésie N2O/opioïde.

Le Tableau 2 présente les doses de pancuronium, d'atracurium et de suxaméthonium nécessaires pour obtenir une dépression à 95 % (ED95) de la transmission neuromusculaire en fonction de diverses concentrations de desflurane (ces doses sont identiques à celles requises pour l'isoflurane). L'ED95 du vécuronium est inférieure à 14 % avec le desflurane par rapport à l'isoflurane. Par ailleurs, le rétablissement du bloc neuromusculaire est plus long avec le desflurane qu'avec l'isoflurane.

Tableau 2 – Dose de myorelaxant (mg/kg) nécessaire pour obtenir une dépression à 95 % de la transmission neuromusculaire

CAM du desflurane	Pancuronium	Atracurium	Suxaméthonium	Vécuronium
0,65 CAM/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,026	0,133	* ND	* ND
1,25 CAM/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,018	0,119	* ND	* ND
1,25 CAM/ 100 % O ₂	0,022	0,120	0,360	0,019

* ND = non déterminée

DESFLURANE PIRAMAL 100 %

L'effet hypotenseur peut être potentialisé lorsque le desflurane est administré en association avec des IECA, des antidépresseurs tricycliques, des IMAO, des antihypertenseurs, des antipsychotiques ou des bêtabloquants.

Il est recommandé d'effectuer une mesure par relaxométrie pour déterminer la dose exacte.

Pré-anesthésiques

Aucune interaction indésirable cliniquement significative associée à l'utilisation répandue des pré-anesthésiques ou des médicaments utilisés au cours de l'anesthésie (anesthésiques intraveineux et anesthésiques locaux) n'a été rapportée au cours des essais cliniques. L'effet du desflurane sur la biodisponibilité d'autres médicaments n'a pas été déterminé.

Opiïdes et benzodiazépines

Les patients anesthésiés par différentes concentrations de desflurane et recevant des doses croissantes de fentanyl ou de midazolam ont présenté une réduction des besoins anesthésiques ou de la CAM. (Voir Tableau 3). Une influence similaire sur la CAM peut être attendue avec d'autres opioïdes et sédatifs.

Tableau 3 – Effets du fentanyl ou du midazolam sur la CAM du desflurane

	Concentration* (%) du desflurane dans de l'O₂	% de réduction de la concentration
Pas de 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
Pas de midazolam	5,85- 6,86	-
Midazolam (25 µg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 µg/kg)	4,88	16,6

* Patients âgés de 18 à 65 ans

Contre-indications pour une utilisation concomitante

- être évité ou utilisé avec une extrême prudence chez les patients sous anesthésie compte tenu du risque d'induction de fibrillation ventriculaire

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

En raison du nombre limité de patients étudiés, la sécurité du desflurane dans le cadre des interventions obstétricales n'a pas été établie. Le desflurane est un relaxant utérin et réduit le flux sanguin utéro-placentaire. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le desflurane ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Allaitement :

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du desflurane/des métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec desfurane en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. L'allaitement doit être évité après l'anesthésie jusqu'à l'élimination du desflurane (environ 24 heures).

Fertilité

Aucune donnée concernant les effets potentiels du desflurane sur la fertilité humaine n'est disponible. Chez le rat, des effets sur la fertilité ont été observés (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'existe pas de données sur les effets du desflurane après l'anesthésie sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients devront être avertis que la capacité à effectuer de telles activités après une anesthésie générale peut être altérée. Il est donc conseillé d'éviter de telles activités pendant une période de 24 heures suivant l'anesthésie.

4.8 Effets indésirables

Le desflurane peut provoquer une dépression cardiorespiratoire dose-dépendante et une légère augmentation peropératoire de la glycémie. La plupart des effets indésirables **sont légers à modérés**. Des nausées et vomissements ont été observés en période postopératoire. Ces effets sont des séquelles courantes des interventions chirurgicales et des anesthésies générales. Ils peuvent être dus à des anesthésiques par inhalation, à d'autres médicaments administrés de façon peropératoire ou post-opératoire et à la réponse du patient à l'intervention chirurgicale.

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont classés selon les catégories de fréquence suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Le Tableau 4 énumère les effets indésirables par classes de systèmes d'organes conformément à la terminologie et aux catégories de fréquence MedDRA.

Tableau 4 Effets indésirables associés au médicament		
Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Coagulopathie	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperkaliémie Hypokaliémie Acidose métabolique	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Apnée volontaire Agitation	Fréquent Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées Somnolence Convulsions Sensation vertigineuse ³ Migraine ³ Encéphalopathie ³	Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Conjonctivite Kératite ulcérate ³ Hyperhémie oculaire ³ Diminution de l'acuité visuelle ³ Irritation oculaire ³ Douleur oculaire ³ Cécité transitoire ³ Ictère oculaire ³	Fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections cardiaques	Arythmie nodale Bradycardie Tachycardie Infarctus du myocarde Ischémie myocardique Arythmie Arrêt cardiaque Torsades de pointes Insuffisance ventriculaire Hypokinésie ventriculaire Fibrillation auriculaire Tachyarythmie ³ Palpitations ³	Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Hypertension Vasodilatation Hypertension maligne Hémorragie Hypotension Choc	Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée

DESFLURANE PIRAMAL 100 %

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Apnée ¹ Toux ¹ Laryngospasme ² Hypoxie ¹ Insuffisance respiratoire Dyspnée Bronchospasme Hémoptysie	Fréquent Fréquent Fréquent Peu fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Vomissements ¹ Nausées ¹ Hypersécrétion salivaire ¹ Pancréatite aiguë Douleur abdominale	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique Nécrose hépatique Hépatite Cholestase Jaunisse Fonction hépatique anormale Affection hépatique	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire Erythème Sensation de brûlure de la peau ³	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Rhabdomyolyse	Peu fréquent Fréquence indéterminée
Troubles généraux anomalies au site d'administration	Hyperthermie maligne, Asthénie Gêne Fatigue ³	Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Investigations	Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang Electrocardiogramme anormal Prolongation de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme Modifications du ST-T à l'électrocardiogramme Inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme Augmentation de l'alanine aminotransférase Augmentation de l'aspartate aminotransférase Anomalies dans le test de coagulation Augmentation de l'ammoniaque Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de la glycémie	Fréquent Fréquent Fréquent Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Agitation post opératoire	Fréquence indéterminée

Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Fréquence indéterminée
--	----------	------------------------

¹ Rapportés pendant l'induction et le maintien de l'anesthésie

² Rapportés pendant l'induction de l'anesthésie

³ Rapportés après une exposition accidentelle

Les autres effets indésirables signalés avec des produits similaires comprennent :

TROUBLES CARDIAQUES : électrocardiogramme QT prolongé

Population pédiatrique

La fréquence, le type et l'intensité de ces effets indésirables sont considérés comme identiques pour les enfants et les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes et traitement du surdosage

Les symptômes d'un surdosage par le desflurane seraient censés être similaires à ceux observés avec un surdosage par d'autres agents volatils, à savoir un approfondissement de l'anesthésie, une dépression cardiaque et/ou respiratoire chez des patients en respiration spontanée et une hypotension chez des patients ventilés chez qui une hypercapnie ou une hypoxie peuvent survenir à un stade ultérieur.

En cas de surdosage, les actions suivantes doivent être mises en œuvre : le desflurane doit être arrêté, une voie respiratoire libre doit être établie et une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène pur doit être instaurée. La fonction hémodynamique doit être correctement soutenue et maintenue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : système nerveux ; anesthésiques ; anesthésiques généraux ; hydrocarbures halogénés, code ATC : N01AB07

Le desflurane appartient à la famille des méthyléthyléthers halogénés administrés par inhalation, qui provoquent une perte temporaire et dose-dépendante de la conscience et des sensations douloureuses, une inhibition de l'activité motrice volontaire, une diminution des réflexes autonomes et une dépression des systèmes respiratoire et cardiovasculaire. Le desflurane est un liquide incolore et volatil avec un point d'ébullition de 22,8° C. Il n'est ni inflammable ni explosif dans les rapports de mélange utilisés en anesthésiologie.

L'enflurane et l'isoflurane, halogénés au chlore ainsi qu'au fluor, appartiennent également à cette famille. Le desflurane est uniquement halogéné au fluor.

Comme sa structure le suggère, le coefficient de diffusion du gaz dans le sang pour le desflurane (0,42) est inférieur à celui de tous les anesthésiques volatils disponibles (l'isoflurane présente un coefficient de partition sang-gaz de 1,4) et légèrement inférieur à celui du protoxyde d'azote (0,46). Ces données indiquent que le desflurane serait l'agent idéal en cas de nécessité d'un réveil rapide.

Les études sur l'animal ont montré une induction et un réveil plus rapides avec le desflurane qu'avec l'isoflurane pour un profil cardiovasculaire similaire. La surveillance EEG n'a pas permis de détecter d'effet épileptogène ou d'autres effets indésirables sur le système nerveux central au cours de l'anesthésie par le desflurane. L'utilisation concomitante de médicaments adjuvants n'a entraîné aucun effet EEG inattendu ou toxique.

Les études cliniques réalisées à ce jour évaluant l'ischémie myocardique, l'infarctus et le décès comme paramètres de résultat n'ont pas établi que la propriété artériolaire coronaire du desflurane était associée au vol coronarien ou à l'ischémie myocardique chez les patients atteints de maladies coronariennes.

Des études réalisées chez des porcs sensibles à l'hyperthermie maligne indiquent que le desflurane est un puissant déclencheur d'hyperthermie maligne.

L'effet pharmacologique du desflurane est dépendant de la dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Caractéristiques générales

Comme prévu d'après son profil physicochimique, les études pharmacocinétiques réalisées chez l'animal comme chez l'homme indiquent que le desflurane est assimilé plus rapidement par l'organisme que d'autres agents volatils, ce qui permet d'obtenir une induction plus rapide. L'élimination de l'organisme est elle aussi plus rapide, ce qui entraîne un réveil rapide et une flexibilité au niveau de l'ajustement du niveau d'anesthésie. Le desflurane est éliminé par voie pulmonaire. Il ne subit qu'un métabolisme minime (0,02 %), d'où le faible risque de toxicité.

Caractéristiques observées chez les patients

L'effet pharmacologique est proportionnel à la concentration inspirée de desflurane. Les principaux effets indésirables sont des exacerbations de l'action pharmacologique.

La CAM (concentration alvéolaire minimale) diminue avec l'âge. Une réduction de la dose est recommandée chez les patients hypovolémiques, hypotendus et affaiblis, tel qu'indiqué dans la rubrique 4.4.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité, toxicité aiguë et subchronique

Les données non cliniques sur la toxicité aiguë et subchronique du desflurane montrent qu'il provoque, d'une façon concentration-dépendante, une dépression prévisible et contrôlable de la respiration et du système circulatoire. Dans ce cas, aucune toxicité touchant spécifiquement un organe n'est apparue avec le desflurane. Chez le porc, le desflurane n'a pas sensibilisé le myocarde à l'épinéphrine administrée par voie exogène. Le desflurane semble produire une vasodilatation au niveau artériolaire dans des modèles animaux sélectionnés, de manière similaire à l'isoflurane. Dans un modèle animal simulant la maladie coronarienne avec des chiens conscients, chroniquement exposés, le desflurane n'a pas semblé détourner le sang du myocarde dépendant de la circulation collatérale vers des zones normalement perfusées (« vol coronarien »).

Reprotoxicité

Les études d'embryotoxicité dans le cadre desquelles des rats et des lapins ont reçu du desflurane pendant la phase d'organogénèse ont révélé des effets toxiques après une période d'exposition de 4 CAM- heures par jour (environ 40 heures de CAM cumulées). Aucune réaction indésirable n'a été observée après une période d'exposition de 10 heures de CAM cumulées.

Chez le rat, lors de la gestation et de la lactation, une augmentation de la perte post-implantation et une réduction du gain de poids de la progéniture ont été observées après une exposition des femelles gestantes à 4 heures de CAM par jour. Durant cette même période, l'exposition maternelle à 1 heure de CAM par jour n'a pas causé d'effets indésirables. Tous les effets indésirables observés chez le fœtus ou la progéniture ont été limités aux groupes dans lesquels une toxicité maternelle (décès et diminution du gain de poids) s'est produite, à savoir les effets sur la progéniture peuvent correspondre à l'effet pharmacologique du desflurane sur l'animal femelle.

La fertilité des rats mâles et femelles a été réduite à une exposition de 4 heures de CAM par jour. Les effets étaient limités aux groupes de doses dans lesquels une toxicité maternelle était observée.

Des études publiées chez l'animal (y compris chez les primates) ont mis en évidence que l'utilisation d'agents anesthésiques, à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée, pendant la période de croissance cérébrale rapide ou de synaptogénèse, entraîne une perte de cellules dans le cerveau en développement pouvant être associée à des déficiences cognitives prolongées. La pertinence de ces observations non cliniques pour une utilisation chez l'homme n'est pas connue.

Mutagénicité

Un examen détaillé à l'aide d'études *in vivo* et *in vitro* n'a révélé aucun signe de propriétés mutagènes du desflurane.

Carcinogénicité

Aucune étude à long terme sur la carcinogénicité n'a été réalisée avec le desflurane.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Néant

6.2 Incompatibilités

Le desflurane peut réagir avec les absorbeurs de dioxyde de carbone (CO₂) déshydratés pour produire du monoxyde de carbone (CO).

Afin de prévenir le risque de formation de monoxyde de carbone dans les circuits de réinhalation ainsi que la possibilité d'apparition de concentrations élevées en carboxyhémoglobine, des absorbeurs frais (humides) doivent être utilisés pour absorber le dioxyde de carbone.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon en position droite et bien fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre ambré de type III de 250 ml, recouvert à l'extérieur de PVC, avec bouchon PEHD/ Ethylène Propylène Diène Monomère (PEBD) et sertissage en aluminium.

Boîtes de 1 et 6 bouteilles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Une exposition accidentelle des professionnels de la santé au desflurane peut entraîner un risque d'effets indésirables.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (rez-de-chaussée), 2252 TR
Voorschoten
Les Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE475706

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23.07.2015
Date du renouvellement : 29/08/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 04/2025