

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Suprane 100 % V/V para za inhaliranje, tekočina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Desfluran 100 % (V/V). En vsebnik vsebuje 240 ml desflurana.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

para za inhaliranje, tekočina

bistra, brezbarvna tekočina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Desfluran je indiciran kot zdravilo za inhaliranje za vzdrževanje splošne anestezije pri kirurških posegih pri bolnišničnih in ambulantnih odraslih bolnikih, mladostnikih ter intubiranih dojenčkih in otrocih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Dajanje splošne anestezije mora biti prilagojeno glede na odziv posameznega bolnika.

Desfluran je indiciran samo za vzdrževanje anestezije, ne pa za njeno uvajanje (indukcijo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Odmerki

Minimalna alveolarna koncentracija (MAC - Minimum Alveolar Concentration) za desfluran se manjša s starostjo bolnika. Odmerek desflurana je treba temu ustrezno prilagoditi. Vrednosti MAC so določene, kot je navedeno v preglednici 1.

Preglednica 1		
Vrednosti MAC za desfluran glede na bolnikovo starost in inhalacijsko mešanico (povprečje ± SD)		
Starost	100 % kisik	60 % N ₂ O/40 % O ₂
2 tedna	9,2 ± 0,0	-
10 tednov	9,4 ± 0,4	-
9 mesecev	10,0 ± 0,7	7,5 ± 0,8
2 leti	9,1 ± 0,6	-
3 leta	-	6,4 ± 0,4
4 leta	8,6 ± 0,6	-
7 let	8,1 ± 0,6	-
25 let	7,3 ± 0,0	4,0 ± 0,3
45 let	6,0 ± 0,3	2,8 ± 0,6
70 let	5,2 ± 0,6	1,7

Vzdrževanje anestezije pri odraslih

Pri dajanju s kisikom ali s kisikom obogatenim zrakom bo morda potrebnih 2,5–8,5 % desflurana. Pri sočasni uporabi didušikovega oksida (dušikov(I) oksid; N₂O) se lahko kirurška raven anestezije pri odraslih vzdržuje pri manjši koncentraciji desflurana.

Sočasna terapija

Desfluran se lahko kombinira z drugimi učinkovinami, ki se običajno uporabljajo pri anesteziji, vključno s sedativi, opioidi, mišičnimi relaksanti in drugimi plini. Za prilagajanje odmerka glejte poglavje 4.5.

Posebne populacije

Odmerjanje pri ledvični in jetrni okvari

Koncentracije 1–4 % desflurana v didušikovem oksidu/kisiku so se uspešno uporabile pri bolnikih s kronično ledvično ali jetrno okvaro in med posegom presaditve ledvic. Potrebe po prilagoditvi odmerka pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro ni pričakovati, zaradi minimalne presnove desflurana v ledvicah in jetrih.

Pediatrična populacija

Vzdrževanje anestezije pri otrocih in mladostnikih

Kirurška raven anestezije se pri otrocih in mladostnikih lahko vzdržuje pri koncentraciji 5,2–10 % desflurana v izdihanem zraku ob koncu izdiha s sočasno uporabo didušikovega oksida ali brez nje. Čeprav so v kratkih časovnih obdobjih dajali koncentracije do 18 % desflurana v izdihanem zraku ob koncu izdiha, je pomembno, da se pri uporabi velikih koncentracij desflurana z didušikovim oksidom zagotovi, da vdihana mešanica vsebuje vsaj 25 % kisika.

Starejša populacija

Vzdrževanje anestezije pri starejših bolnikih

Pri dajanju s kisikom ali s kisikom obogatenim zrakom bo morda potrebnih 5,5–7,4 % desflurana. Pri sočasni uporabi didušikovega oksida se lahko kirurška raven anestezije pri starejših bolnikih vzdržuje pri manjši koncentraciji desflurana.

Način uporabe

Desfluran se daje z inhaliranjem.

Desfluran smejo dajati samo osebe, ki so usposobljene za dajanje anestezije s hlapilnikom, ki je posebej zasnovan in namenjen za uporabo desflurana.

Stanje vseh bolnikov, anesteziranih z desfluranom, je treba stalno spremljati, vključno z elektrokardiogramom (EKG) ter merjenjem krvnega tlaka, nasičenosti s kisikom in koncentracije ogljikovega dioksida (CO₂) v izdihanem zraku ob koncu izdiha. Točna koncentracija desflurana, ki se daje iz hlapilnika, mora biti znana.

Takoj morajo biti na voljo prostori ustrezno opremljeni za vzdrževanje prostih dihalnih poti, umetno predihavanje in dodatno oksigenacijo ter za cirkulacijsko reanimacijo.

4.3 Kontraindikacije

Desfluran je kontraindiciran pri bolnikih s preobčutljivostjo na učinkovino ali z znano občutljivostjo na halogenirane spojine.

Desfluran se ne sme uporabiti pri bolnikih, za katere je splošna anestezija kontraindicirana.

Ne sme se uporabiti pri bolnikih z znano maligno hipertermijo ali genetsko dovzetnostjo zanjo (glejte tudi poglavje 4.4).

Desfluran se ne sme uporabiti pri bolnikih z anamnezo potrjenega hepatitisa zaradi uporabe halogeniranega inhalacijskega anestetika ali pri bolnikih z anamnezo nepojasnjene zmerne do hude motnje delovanja jeter (npr. zlatenica, povezana s povišano telesno temperaturo, in/ali eozinofilija) po anesteziji s halogeniranim inhalacijskim anestetikom.

Desfluran se ne sme uporabiti kot edino zdravilo za indukcijo anestezije pri bolnikih s tveganjem za bolezni koronarnih arterij ali pri bolnikih, pri katerih povišanja srčnega utripa ali krvnega tlaka niso zaželena.

Desfluran se, zaradi pogoste pojavnosti kašlja, zadrževanja diha, apneje, laringospazma in povečane sekrecije, ne sme uporabiti kot zdravilo za inhaliranje za indukcijo anestezije pri pediatričnih bolnikih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Maligna hipertermija

Pri dovzetnih posameznikih lahko močni inhalacijski anestetiki sprožijo hipermetabolno stanje v skeletnih mišicah, ki močno poveča potrebo po kisiku in povzroči klinični sindrom, znan kot maligna hipertermija. Desfluran je dokazano potencialni sprožilec maligne hipertermije. Klinični sindrom se izraža s hiperkapnijo in lahko vključuje zvišanje telesne temperature, mišično rigidnost, tahikardijo, tahipnejo, cianozo, aritmije in/ali nestabilen krvni tlak. Nekateri od naslednjih nespecifičnih znakov se lahko pojavijo tudi pri blagi anesteziji: akutna hipoksija, hiperkapnija in hipovolemija. Zdravljenje maligne hipertermije vključuje prenehanje uporabe sprožilnih zdravil ter dajanje intravenskega natrijevega dantrolenata in uvedbo podpornega zdravljenja. Do odpovedi ledvic lahko pride pozneje, zato je treba spremljati pretok seča in ga vzdrževati, če je mogoče. Desfluran se ne sme uporabiti pri osebah z znano dovzetnostjo za maligno hipertermijo. Pri uporabi desflurana so poročali o smrtnem izidu maligne hipertermije.

Perioperativna hiperkaliemija

Uporaba inhalacijskih anestetikov, vključno z desfluranom, je bila povezana z redkimi primeri povišanja ravni kalija v serumu, ki je pri bolnikih v postoperativnem obdobju povzročilo srčne aritmije (nekateri so bile smrtne) (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da so bolniki s prikritimi in tudi znanimi mišičnimi distrofijami, zlasti z Duchennovo mišično distrofijo, najbolj ranljivi. Z večino od teh primerov, vendar ne vsemi, je bila povezana sočasna uporaba suksametonijevega klorida. Pri teh bolnikih je prišlo tudi do znatnega povišanja ravni kreatinin kinaze v serumu in v nekaterih primerih tudi do sprememb v seču, skladnih z mioglobinurijo. Ne glede na pokazane podobnosti z maligno hipertermijo se pri nobenem od teh bolnikov niso pokazali znaki ali simptomi mišične rigidnosti ali hipermetabolnega stanja.

Priporočljiva je zgodnja in agresivna intervencija za zdravljenje hiperkaliemije in aritmij, ki se ne odzivajo na terapijo, ter nadaljnja ocena za odkrivanje prikrite nevromuskularne bolezni.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih s hiperaktivnostjo bronhijev

Desfluran se mora uporabljati previdno pri otrocih in mladostnikih z astmo ali anamnezo nedavne okužbe zgornjih dihalnih poti, ker ostaja možnost zoženja dihalnih poti in povečanja upora v njih.

Vzdrževanje anestezije pri otrocih

Na voljo je malo podatkov o neintubiranih pediatričnih bolnikih, zato uporaba desflurana ni odobrena za vzdrževanje anestezije pri neintubiranih otrocih. Če se desfluran uporablja za vzdrževanje anestezije z laringealno masko (LMA - Laryngeal Mask Airway), je potrebna previdnost, zlasti pri otrocih, starih 6 let ali manj, ker obstaja večja verjetnost za neželjeno respiratorno reakcijo, kot sta kašljanje in laringospazem, zlasti pri odstranjevanju laringealne maske pri globoki anesteziji.

Porodništvo

Zaradi majhnega števila preiskovanih bolnic, uporaba desflurana ni priporočljiva v porodništvu. Desfluran se ne sme uporabiti pri nosečnicah, ker halogenirani anestetiki sproščajo maternico in zmanjšajo pretok krvi med maternico in posteljico (glejte poglavje 4.6).

Podaljšanje intervala Q-T

Poročali so o podaljšanju intervala Q-T, ki je bilo zelo redko povezano s stanjem „*torsade de pointes*“ (glejte poglavje 4.8). Pri dajanju desflurana dovzetnim bolnikom (npr. bolniki s prirojenim sindromom dolge dobe Q-T ali bolniki, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo podaljšanje intervala Q-T) je potrebna previdnost.

Previdnostni ukrepi:

Bolezen jeter

Pri uporabi halogeniranih anestetikov so poročali o motnji delovanja jeter, ikterusu in smrtni nekrozi jeter: zdi se, da take reakcije kažejo na preobčutljivost. Kot drugi halogenirani anestetiki lahko tudi desfluran pri bolnikih, ki so senzibilizirani zaradi predhodne izpostavitve halogeniranim anestetikom, povzroči hepatitis zaradi občutljivosti, kar lahko redko povzroči odpoved jeter in nekrozo jeter. Ciroza, virusni hepatitis ali druga obstoječa bolezen jeter je lahko razlog za izbiro anestetika, ki ni halogeniran anestetik.

Povečan možganski edem

Kot drugi hlapni anestetiki lahko tudi desfluran zviša tlak cerebrospinalne tekočine, če se ga da bolnikom z lezijami v intrakranialnem prostoru. Takim bolnikom je treba desfluran dati pri 0,8 MAC ali manj in skupaj z indukcijo z barbiturati in hiperventilacijo (hipokapnijo), dokler se ne vzpostavi možganska dekompresija. Potrebna je ustrezna pozornost, da se ohrani perfuzijski tlak v možganih.

Spremljanje krvnega tlaka in srčnega utripa

Pri bolnikih z boleznijo koronarnih arterij je pomembno vzdrževanje običajne hemodinamike, da se prepreči miokardna ishemija. Hitro povečanje koncentracije desflurana je povezano z znatnim povišanjem hitrosti srčnega utripa, povprečnega arterijskega tlaka in ravni adrenalina in noradrenalina v krvi. Desfluran se mora uporabljati z drugimi zdravili, po možnosti z intravenskimi opioidi in hipnotiki.

Hipotenzivni in hipovolemični bolniki

Med vzdrževanjem anestezije je treba skrbno spremljati krvni tlak in hitrost srčnega utripa, s čimer se oceni globina anestezije. Povečanje hitrosti bitja srca in krvnega tlaka, do katerega pride po hitrem, postopnem povečevanju koncentracije desflurana v izdihanem zraku ob koncu izdiha, morda ne pomeni neustrezne anestezije. Spremembe zaradi aktivacije simpatičnega sistema izzvenijo v približno 4 minutah. Povečanje hitrosti srčnega utripa in krvnega tlaka, do katerega pride pred hitrim povečanjem koncentracije desflurana ali v primeru njegove odsotnosti, se lahko razlaga kot blaga anestezija.

Hipotenzija in respiratorna depresija se povečujeta s poglobljanjem anestezije.

Uporaba desflurana pri hipovolemičnih, hipotenzivnih in oslabljenih bolnikih ni ustrezno raziskana. Kot velja za druge močne inhalacijske anestetike, je pri dajanju desflurana takim bolnikom priporočljiva uporaba manjših koncentracij.

Uporaba z ogljikovim dioksidom (CO₂)

Desfluran lahko reagira s suhimi absorbenti ogljikovega dioksida (CO₂) v recirkulacijskih anestezijskih sistemih in proizvede ogljikov monoksid, kar lahko pri nekaterih bolnikih povzroči zvišano raven karboksihemoglobina. Zato se lahko uporabljajo le sveži (vlažni) absorbenti CO₂. Poročila primerov kažejo, da se mešanica kalcijevega in barijevega hidroksida (»barium hydroxide lime«) in mešanica natrijevega in kalcijevega hidroksida (»soda lime«) izsušita, ko sveži plini več ur ali dni z visoko hitrostjo pretoka prehajajo skozi vsebnik z absorbentom CO₂. Ko zdravstveno osebje posumi, da je absorbent CO₂ morda izsušen, ga je treba pred dajanjem desflurana zamenjati.

Kot pri drugih hitro delujočih anestetikih je treba v primerih, v katerih se pričakuje postanestezijska bolečina, upoštevati, da pri desfluranu do zbujanja pride hitro. Poskrbeti je treba, da se bolniku, na koncu postopka ali zgodaj v času oskrbe v enoti za okrevanje po anesteziji, da ustrezen analgetik.

Zbujanje iz anestezije lahko pri otrocih sproži kratko stanje vznemirjenosti (agitacije), ki lahko prepreči sodelovanje.

Kot pri uporabi drugih hlapnih anestetikov, je za bolnike z zmernim in velikim tveganjem za postoperativno slabost s siljenjem na bruhanje in bruhanje priporočljiva uporaba antiemetikov.

Posebnih priporočil glede ponovitve anestezije zaradi nezadostnih izkušenj ni mogoče dati. Kot pri uporabi vseh halogeniranih anestetikov, je za ponovitev anestezije v kratkem obdobju potrebna previdnost.

Desfluran se ne sme dati bolnikom, pri katerih lahko bolj verjetno pride do kontrakcije bronhijev, saj lahko pride do bronhialnih spazmov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Koncentracija drugih plinov

Vrednost MAC se za desfluran zmanjša s sočasnim dajanjem N₂O (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Nedepolarizirajoči in depolarizirajoči mišični relaksanti

Desfluran okrepi delovanje pogosto uporabljenih mišičnih relaksantov.

Koncentracije desflurana za anestezijo v ravnotežju zmanjšajo odmerek, ki je potreben za doseg željenega odziva pri 95 % populacije (ED₉₅), suksametonijevega klorida za približno 30 % in atrakurija za približno 50 % v primerjavi z anestezijo z N₂O/opioidi. Odmerki atrakurija, rokuronija in drugih mišičnih relaksantov, ki so potrebni za zagotavljanje 95-odstotnega (pri ED₉₅) zmanjšanja nevro-muskularnega prenosa pri različnih koncentracijah desflurana, so navedeni v preglednici 2. ED₉₅ vekuronija je 14 % manjši pri sočasni uporabi desflurana kot pri sočasni uporabi izoflurana. Poleg tega traja okrevanje po nevro-muskularni blokadi dlje pri desfluranu kot pri izofluranu.

Preglednica 2						
Odmerek (mg/kg) mišičnega relaksanta, ki povzroči 95-odstotno depresijo nevro-muskularnega prenosa						
Koncentracija desflurana	Atrakurij	Suksametonij	Vekuronij	Rokuronij	Cisatratkurij	Mivakurij
0,65 MAC/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,133	*n. p.	*n. p.	*n. p.	*n. p.	*n. p.
1,25 MAC/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,119	*n. p.	*n. p.	*n. p.	*n. p.	*n. p.
1,25 MAC/O ₂ 100 % O ₂	0,120	0,360	0,019	*n. p.	*n. p.	*n. p.
1,3 MAC/ 30 % O ₂ v zraku	*n. p.	*n. p.	*n. p.	*n. p.	0,0238	*n. p.
1,5 MAC/ 70 % N ₂ O/O ₂	*n. p.	*n. p.	*n. p.	0,19	0,034	0,058

* n. p. = ni podatka

Učinkovine uporabljene pred anestezijo

V kliničnih preskušanjih niso poročali o klinično pomembnem neželenem medsebojnem delovanju s pogosto uporabljenimi zdravili, ki so jih bolniki prejeli pred anestezijo, ali zdravili, ki so se uporabila med anestezijo (intravenska zdravila in zdravila za lokalno anestezijo). Vpliv desflurana na lastnosti drugih zdravil ni bil določen.

Sedativi in opiodi

Pri bolnikih, ki so bili anestezirani z različnimi koncentracijami desflurana in so prejeli vedno večje odmerke intravenskega fentanila ali intravenskega midazolama, se je pokazala manjša potreba po anestetiku oz. manjša vrednost MAC. Rezultati so navedeni v preglednici 3. Vpliv na MAC je podoben pri uporabi z drugimi opiodi in sedativi, kot so remifentanyl, deksmedetomidin in droperidol.

Preglednica 3		
Vpliv fentanila ali midazolama na desfluran		
Zdravilo	*MAC (%)	% zmanjšanja vrednosti MAC
Brez fentanila	6,33–6,35	-
Fentanyl (3 µg/kg)	3,12–3,46	46 - 51
Fentanyl (6 µg/kg)	2,25–2,97	53 - 64
Brez midazolama	5,85–6,86	-
Midazolam (25 µg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 µg/kg)	4,88	16,6

* Vključuje vrednosti za bolnike od 18 do 65 let.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaradi majhnega števila preiskovanih bolnic varnost desflurana za uporabo v porodništvu ni bila ugotovljena. Desfluran je relaksant za maternico in zmanjša pretok krvi med maternico in posteljico. Zadostnih podatkov o uporabi desflurana pri nosečnicah ali doječih materah ni, zato desfluran ni indiciran za uporabo v nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Desfluran ni indiciran za uporabo pri doječih materah. Ni znano, ali se desfluran izloča v materino mleko.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnike je treba obvestiti, da je sposobnost izvajanja opravil, kot je vožnja ali upravljanje strojev, po splošni anesteziji slabša, zaradi sedacije in izgube zavesti. Priporočljivo je, da se takim opraviom 24 ur izogibajo.

4.8 Neželeni učinki

Kot vsi drugi močni inhalacijski anestetiki lahko tudi desfluran povzroči od odmerka odvisno kardiorespiratorno depresijo. Večina drugih neželenih dogodkov je blagih in prehodnih. V postoperativnem obdobju sta bila opažena navzea in bruhanje, ki sta običajni posledici kirurškega posega in splošne anestezije ter ju lahko povzročijo inhalacijski anestetiki, druga zdravila, dana med kirurškim posegom ali po njem, in bolnikov odziv na kirurški poseg.

Pogostnost neželenih reakcij na zdravilo temelji na naslednji opredelitvi:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki		
Organski sistem	Prednostni izraz po MedDRA	Pogostnost
Preiskave	Povišana raven kreatinin fosfokinaze Nenormalen EKG Sprememba pri ST-T segmentu na elektrokardiogramu Inverzija vala T na elektrokardiogramu Povišana raven transaminaz (alanin in aspartat aminotransferaze) Povišana raven aspartat aminotransferaze Nenormalni rezultati koagulacijskega testa Povišana raven amoniaka Povišana raven bilirubina v krvi	Pogosti Pogosti Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana
Srčne bolezni	Nodalna aritmija Bradikardija Tahikardija Hipertenzija Miokardni infarkt Miokardna ishemija Aritmija Srčni zastoj <i>Torsade de pointes</i> Ventrikularna okvara Ventrikularna hipokinezija Atrijska fibrilacija	Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Občasni Občasni Občasni Neznana Neznana Neznana Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Koagulopatija	Neznana
Bolezni živčevja	Glavobol Omotica Konvulzije	Pogosti Občasni Neznana
Očesne bolezni	Konjunktivitis Očesni ikterus	Pogosti Neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Apneja ⁺ Kašelj ⁺ Laringospazem ^o Hipoksija ⁺ Respiratorni zastoj Respiratorna odpoved Respiratorna stiska Bronhospazem Hemoptiza	Pogosti Pogosti Pogosti Občasni Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana
Bolezni prebavil	Bruhanje ⁺ Navzea ⁺ Hipersekrecija sline ⁺ Akutni pankreatitis Abdominalna bolečina	Zelo pogosti Zelo pogosti Pogosti Neznana Neznana
Bolezni kože in podkožja	Urtikarija Eritem	Neznana Neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija Rabdomioliza	Občasni Neznana
Presnovne in prehranske motnje	Hiperkaliemija Hipokaliemija Metabolna acidoza	Neznana Neznana Neznana

Neželeni učinki		
Organski sistem	Prednostni izraz po MedDRA	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	Faringitis	Pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih*	Omotica* Migrena* Tahiaritmija* Palpitacije* Pekoče oči* Prehodna slepota* Encefalopatija* Ulcerativni keratitis* Očesna hiperemija* Manjša ostrina vida* Draženje oči* Bolečina v očeh* Utrujenost* Pekoč občutek na koži*	Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana
Žilne bolezni	Vazodilatacija Maligna hipertenzija Krvavitev Hipotenzija Šok	Občasni Neznana Neznana Neznana Neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Maligna hipertermija Astenija Splošno slabo počutje	Neznana Neznana Neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Odpoved jeter Nekroza jeter Hepatitis Citolični hepatitis Holestaza Zlatenica Nenormalno delovanje jeter Motnje delovanja jeter	Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana Neznana
Psihiatrične motnje	Zadrževanje diha ⁺ Agitacija Pooperacijska agitacija	Pogosti Občasni Neznana

^o poročano med indukcijo z desfluranom

⁺ poročano med indukcijo in vzdrževanjem z desfluranom

* Do reakcij je prišlo zaradi nenamerne izpostavljenosti oseb, ki niso bili bolniki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pričakuje se, da so simptomi prevelikega odmerjanja desflurana podobni simptomom do katerih pride pri drugih hlapnih zdravilih, in sicer poglobitev anestezije, kardialna in/ali respiratorna depresija pri bolnikih, ki dihajo spontano, in kardialna depresija pri ventiliranih bolnikih, pri katerih lahko do hiperkapnije (hiperkarbije) in hipoksije pride šele v pozni fazi.

V primeru prevelikega odmerjanja ali znakov, ki kažejo na preveliko odmerjanje, je treba sprejeti naslednje ukrepe:

1. Prekinite ali zagotovite najmanjšo možno izpostavljenost desfluranu.
2. Vzpostavite dihalno pot in začnite asistirano ali kontrolirano ventilacijo s 100-odstotnim kisikom.
3. Podpirajte in ohranjajte ustrezno hemodinamiko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anestetiki, halogenirani ogljikovodiki, oznaka ATC: N01AB07.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki:

Desfluran spada v družino halogeniranih metil etil etrov, ki se dajejo z inhaliranjem in povzročijo od odmerka odvisno reverzibilno izgubo zavesti in občutka bolečine, supresijo hotene motorične aktivnosti, zmanjšanje samodejnih refleksov ter sedacijo respiratornega in kardiovaskularnega sistema. Kot nakazuje struktura desflurana, je njegov topnostni koeficient plina v krvi (0,42) manjši od topnostnega koeficienta plina v krvi (»blood/ gas partition coefficient«) drugih močnih inhalacijskih anestetikov, kot je izofluran (1,4), in celo manjši od didušikovega oksida (0,46).

Spremembe kliničnega vpliva desflurana hitro sledijo spremembam v vdihani koncentraciji. Trajanje anestezije in izbrani ukrepi za okrevanje pri uporabi desflurana v kliničnih študijah so navedeni v naslednjih preglednicah.

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih in pediatrični populaciji:

Pri 178 ambulantnih bolnicah, pri katerih so opravili laparoskopijo in so bile premedicirane s fentanilom (1,5–2,0 µg/kg), so anestezijo uvedli z 2,5 mg propofola/kg, desfluranom/60 % N₂O v O₂ ali samo desfluranom/O₂. Anestezijo so vzdrževali z 1,5–9,0 mg propofola/kg/h, 2,6–8,4 % desflurana v 60 % N₂O v O₂ ali 3,1–8,9 % desflurana v O₂.

Zbujanje in okrevanje po ambulantni laparoskopiji
178 žensk, starih med 20 in 47 let
Čas v minutah: povprečje ± SD (razpon)

Indukcija:	Propofol	Propofol	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂
Vzdrževanje:	Propofol/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂
Število bolnic:	N = 48	N = 44	N = 43	N = 43
Mediana starosti	30 (20 - 43)	26 (21 - 47)	29 (21 - 42)	30 (20 - 40)
Trajanje anestezije	49 ± 53 (8 - 336)	45 ± 35 (11 - 178)	44 ± 29 (14 - 149)	41 ± 26 (19 - 126)
Čas do odprtja oči	7 ± 3 (2 - 19)	5 ± 2* (2 - 10)	5 ± 2* (2 - 12)	4 ± 2* (1 - 11)
Čas do navedbe svojega imena	9 ± 4 (4 - 22)	8 ± 3 (3 - 18)	7 ± 3* (3 - 16)	7 ± 3* (2 - 15)
Čas do vstajanja	80 ± 34 (40 - 200)	86 ± 55 (30 - 320)	81 ± 38 (35 - 190)	77 ± 38 (35 - 200)
Čas do hoje	110 ± 6 (47 - 285)	122 ± 85 (37 - 375)	108 ± 59 (48 - 220)	108 ± 66 (49 - 250)
Čas do ustreznega stanja za odpust	152 ± 75 (66 - 375)	157 ± 80 (73 - 385)	150 ± 66 (68 - 310)	155 ± 73 (69 - 325)

* Razlike so bile statistično značilne ($p < 0,05$) po Dunnettovem postopku primerjave vseh obravnav s skupino, ki je prejela propofol-propofol/N₂O (indukcija in vzdrževanje). Rezultati za primerjave nad eno uro po anesteziji ne kažejo sprememb med skupinami in znatne variabilnosti znotraj posameznih skupin.

Pri 88 ambulantnih bolnikih, ki niso bili premedicirani, so anestezijo uvedli s 3–9 mg tiopentala/kg ali desfluranom v O₂. Anestezijo so vzdrževali z 0,7–1,4 % izoflurana v 60 % N₂O, 1,8–7,7 % desflurana v 60 % N₂O ali 4,4–11,9 % desflurana v O₂.

**Čas za zbujanje in okrevanje pri ambulantnem kirurškem posegu
46 moških, 42 žensk, starih med 19 in 70 let
Čas v minutah: povprečje ± SD (razpon)**

Indukcija:	Tiopental	Tiopental	Tiopental	Desfluran/O₂
Vzdrževanje:	Izofluran/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂	Desfluran/O₂
Število bolnic:	N = 23	N = 21	N = 23	N = 21
Mediana starosti	43 (20 - 70)	40 (22 - 67)	43 (19 - 70)	41 (21-64)
Trajanje anestezije	49 ± 23 (11 - 94)	50 ± 19 (16 - 80)	50 ± 27 (16 - 113)	51 ± 23 (19 - 117)
Čas do odprtja oči	13 ± 7 (5 - 33)	9 ± 3* (4 - 16)	12 ± 8 (4 - 39)	8 ± 2* (4 - 13)
Čas do navedbe svojega imena	17 ± 10 (6 - 44)	11 ± 4* (6 - 19)	15 ± 10 (6 - 46)	9 ± 3* (5 - 14)
Čas do hoje	195 ± 67 (124 - 365)	176 ± 60 (101 - 315)	168 ± 34 (119 - 258)	181 ± 42 (92 - 252)
Čas do ustreznega stanja za odpust	205 ± 53 (153 - 365)	202 ± 41 (144 - 315)	197 ± 35 (155 - 280)	194 ± 37 (134 - 288)

* Razlike so bile statistično značilne ($p < 0,05$) po Dunnettovem postopku primerjave vseh obravnav s skupino, ki je prejela tiopental-izofluran/N₂O (indukcija in vzdrževanje). Rezultati za primerjave nad eno uro po anesteziji ne kažejo sprememb med skupinami in znatne variabilnosti znotraj posameznih skupin.

Zdravilo Suprane so preiskovali pri dvanajstih prostovoljcih, ki niso prejeli nobenih drugih zdravil. Vpliv na hemodinamiko med kontrolirano ventilacijo (PaCO₂ 38 mmHg) je naveden v nadaljevanju:

**Vpliv desflurana na hemodinamiko med kontrolirano ventilacijo
12 moških prostovoljcev, starih med 16 in 26 let
Povprečje ± SD (razpon)**

Ustreznik skupne vrednosti MAC	% desflurana/O₂ v izdihanem zraku ob koncu izdih	% desflurana/N₂O v izdihanem zraku ob koncu izdih	Hitrost bitja srca (utripi/min)		Povprečni arterijski tlak (mmHg)		Srčni indeks (l/min/m²)	
			O₂	N₂O	O₂	N₂O	O₂	N₂O
0	0 % / 21 %	0 % / 0 %	69 ± 4 (63 - 76)	70 ± 6 (62 - 85)	85 ± 9 (74 - 102)	85 ± 9 (74 - 102)	3,7 ± 0,4 (3,0-4,2)	3,7 ± 0,4 (3,0-4,2)
0,8	6 % / 94 %	3 % / 60 %	73 ± 5 (67 - 80)	77 ± 8 (67 - 97)	61 ± 5* (55 - 70)	69 ± 5* (62 - 80)	3,2 ± 0,5 (2,6-4,0)	3,3 ± 0,5 (2,6-4,1)
1,2	9 % / 91 %	6 % / 60 %	80 ± 5* (72 - 84)	77 ± 7 (67 - 90)	59 ± 8* (44 - 71)	63 ± 8* (47 - 74)	3,4 ± 0,5 (2,6-4,1)	3,1 ± 0,4* (2,6-3,8)
1,7	12 % / 88 %	9 % / 60 %	94 ± 14* (78 - 109)	79 ± 9 (61 - 91)	51 ± 12* (31 - 66)	59 ± 6* (46 - 68)	3,5 ± 0,9 (1,7-4,7)	3,0 ± 0,4* (2,4-3,6)

* Razlike so bile statistično značilne ($p < 0,05$) v primerjavi z vrednostmi v budnem stanju, po Newman-Keulsovi metodi multiple primerjave.

Uporaba koncentracij desflurana, večjih od 1,5 MAC, lahko povzroči apnejo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija, porazdelitev in biotransformacija

Desfluran povzroči hitro induciranje anestezije brez presnavljanja v jetrih ali drugih organih in z minimalnim kopičenjem v maščobnem tkivu.

Izločanje

Desfluran se v glavnem izloča skozi pljuča v nespremenjeni obliki.

Farmakokinetični parametri

Opaženi farmakokinetični parametri (povprečje \pm SD (Standard Deviation)) pri operiranih bolnikih med stalnim inhaliranjem 6 % desflurana s hitrostjo pretoka 4–6 l/min znašajo:

C_{\max} 207,2 \pm 26,7 $\mu\text{g/ml}$, T_{\max} 25,0 \pm 5,5 min, AUC_{0-t} 6786,2 \pm 926,5 $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ in $T_{1/2}$ 25,7 \pm 6,3 min.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ni mutagenosti ali teratogenosti.

Pri podganah in kuncih po približno 10 in 13 kumulativnih MAC-urah izpostavljenosti desfluranu v ontogenezi ni bil opažen teratogeni učinek. Embriotoksičnost je bila opažena po toksičnem izpostavljanju med brejostjo, možno zaradi farmakološkega vpliva desflurana na samico mater.

Objavljene študije na živalih (vključno s primati) pri odmerkih, ki so povzročili blago do zmerno anestezijo, kažejo, da je zaradi uporabe anestetičnih spojin v obdobju hitre rasti možganov ali sinaptogeneze prišlo do izgube celic v razvijajočih se možganih, kar je lahko povezano z dolgotrajnimi kognitivnimi primanjkljaji. Klinična pomembnost teh nekliničnih ugotovitev ni znana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v pokončnem položaju s trdno pritrjeno zaporko. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasti vsebniki, ki so znotraj prevlečeni z zaščitnim lakom iz epoksifenolne smole in vsebujejo 240 ml desflurana. Vsebniki so zaprti z vdelanim narebranim zapornim ventilom s komponentami iz nerjavečega jekla, najlona, etilen-propilen kopolimera (EPDM) in polietilena, ki so v stiku z zdravilom.

Pakiranja po 1 in 6 vsebnikov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zaporko po uporabi znova namestite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxter d.o.o.
Letališka cesta 29A
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03004/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 5. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 10. 2022