

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI (RCP)**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Suprane 100% vapori de inhalat, lichid

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Desfluran 100 % (v/v). Un flacon conține 240 ml desfluran.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Lichid pentru vapori de inhalat

Lichid limpede, incolor.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Desfluran este indicat ca agent inhalator pentru menținerea anesteziei generale pentru intervenții chirurgicale cu spitalizare și în ambulatoriu la adulți, adolescenți și pentru sugari și copii intubați.

4.2 Doze și mod de administrareMod de administrare

Anestezia generală se administrează individualizat, în funcție de răspunsul pacientului.

Desfluranul este indicat numai pentru întreținere și nu pentru inducerea anesteziei (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Doze

Concentrația alveolară minimă (CAM) pentru desfluran scade pe măsură ce pacientul înaintază în vârstă. Doza de desfluran trebuie ajustată corespunzător. CAM a fost determinată așa cum este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1		
CAM pentru desfluran în funcție de vârsta pacientului și amestecul de inhalat (media ± deviația standard (DS))		
Vârsta	100 % oxigen	60 % N ₂ O / 40 % O ₂
2 săptămâni	9,2 ± 0,0	-
10 săptămâni	9,4 ± 0,4	-
9 luni	10,0 ± 0,7	7,5 ± 0,8
2 ani	9,1 ± 0,6	-
3 ani	-	6,4 ± 0,4
4 ani	8,6 ± 0,6	-
7 ani	8,1 ± 0,6	-
25 de ani	7,3 ± 0,0	4,0 ± 0,3

45 de ani	6,0 ± 0,3	2,8 ± 0,6
70 de ani	5,2 ± 0,6	1,7

Mentținerea anesteziei la adulți

Desfluran administrat în amestec cu oxigen sau cu aer îmbogățit cu oxigen este utilizat în concentrație de 2,5-8,5 %. La adulți, niveluri chirurgicale ale anesteziei pot fi susținute la o concentrație redusă de desfluran când se utilizează concomitent oxid de azot.

Terapie concomitentă

Desfluran poate fi combinat cu alte medicamente utilizate frecvent în anestezie, care includ sedative, opioide, relaxante musculare și alte gaze. Pentru ajustări ale dozelor, vezi pct. 4.5.

Grupe speciale de pacienți

Dozele în insuficiență renală și hepatică

Concentrațiile de 1-4 % desfluran în oxid de azot / oxigen au fost utilizate cu succes la pacienții cu insuficiență renală cronică sau insuficiență hepatică și în timpul intervenției chirurgicale de transplant renal. Datorită metabolizării minime, nu este de așteptat să fie necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală și insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Mentținerea anesteziei la copii și adolescenți

Nivelurile chirurgicale de anestezie pot fi menținute la copii și adolescenți cu concentrații terminal – expiratorii de la 5,2 până la 10 % desfluran cu sau fără utilizarea concomitentă a oxidului de azot. Deși concentrațiile terminal - expiratorii de până la 18 % desfluran au fost administrate pentru intervale scurte de timp , dacă sunt utilizate concentrații mari împreună cu oxidul de azot, este important să se asigure în amestecul gazos inspirat un minim de 25 % oxigen.

Vârstnici

Mentținerea anesteziei la pacienți vârstnici

Desfluran administrat în amestec cu oxigen sau cu aer îmbogățit cu oxigen este utilizat în concentrație de 5,5-7,4 % La vârstnici, nivelurile chirurgicale de anestezie pot fi susținute prin administrarea unei concentrații reduse de desfluran când se folosește concomitent oxid de azot.

Mod de administrare

Desfluran se administrează prin inhalare.

Desfluran trebuie administrat numai de către personal medical instruit pentru administrarea anesteziei, folosind un vaporizator special conceput și destinat utilizării cu desfluran.

Toți pacienții anesteziați cu desfluran trebuie monitorizați constant, incluzând electrocardiogramă (ECG), tensiune arterială (TA), saturația în oxigen și concentrația terminal – expiratorie a dioxidului de carbon (CO₂.) Concentrația de desfluran asigurată prin vaporizator trebuie cunoscută cu exactitate.

Trebuie să fie disponibile imediat facilități pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii, ventilație artificială, îmbogățire cu oxigen și resuscitare circulatorie.

4.3 Contraindicații

Desfluran este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau cu sensibilitate cunoscută la agenți halogenați.

Desfluran nu trebuie utilizat la pacienți la care este contraindicată anestezia generală.

Desfluran nu trebuie utilizat la pacienți cu susceptibilitate genetică cunoscută sau suspicionată la hipertermie malignă (vezi de asemenea pct. 4.4)

Desfluran nu trebuie utilizat la pacienți cu antecedente de hepatită confirmată cauzată de un anesteziic halogenat inhalator sau cu antecedente de disfuncție hepatică moderată spre severă neexplicată (de exemplu, icter asociat cu febră și/sau eozinofilie) după anestezie cu un anesteziic halogenat inhalator.

Desfluran nu trebuie utilizat ca agent unic de inducție a anesteziei la pacienți cu risc de boală arterială coronariană sau la pacienți la care se dorește evitarea creșterii frecvenței cardiace sau a tensiunii arteriale.

Desfluran nu trebuie utilizat ca agent inhalator de inducție la copii și adolescenți datorită frecvenței crescute de apariție a tusei, reținerea respirației de către copil, apnee, laringospasm și volum crescut de secreții.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipertermie malignă

La pacienții cu predispoziție crescută, agenții anesteziici inhalatorii pot declanșa o stare hipermetabolică a musculaturii scheletice, ducând la o creștere a consumului de oxigen și la sindromul clinic cunoscut sub numele de hipertermie malignă. S-a demonstrat că desfluran este un declanșator potențial al hipertermiei maligne. Sindromul clinic este semnalat prin hipercapnie și poate include creșterea temperaturii corporale, rigiditate musculară, tahicardie, tahipnee, cianoză, aritmii și/sau tensiune arterială instabilă. Unele dintre aceste semne nespecifice pot de asemenea să apară și în timpul anesteziei ușoare: hipoxie acută, hipercapnie și hipovolemie. Tratamentul hipertermiei maligne include întreruperea administrării agenților declanșatori, administrarea intravenoasă de dantrolen sodic și instituirea terapiei de susținere. Insuficiența renală poate apărea ulterior, de aceea trebuie monitorizată funcția renală și, dacă este posibil, susținută producția de urină. Desfluran nu trebuie utilizat la subiecți cunoscuți cu susceptibilitate la hipertermia malignă. La utilizarea desfluran au fost raportate cazuri de hipertermie malignă cu evoluție letală.

Hiperkaliemie perioperatorie

Utilizarea de agenți anesteziici inhalatori, inclusiv desfluran, a fost asociată cu creșteri rare ale concentrațiilor potasiului seric, care au condus la aritmii cardiace, dintre care unele letale, la pacienți în perioada postoperatorie. Pacienții cu distrofii musculare latente sau manifeste, în special distrofie musculară Duchenne, par a fi cei mai vulnerabili. Marea majoritatea a acestor cazuri, însă nu toate, au fost asociate cu utilizarea concomitentă a clorurii de suxametoniu. Acești pacienți au prezentat de asemenea și creșteri semnificative ale nivelurilor de creatininkinază serică și, în unele cazuri, modificări ale urinei care indică mioglobinurie. În pofida tabloului clinic similar cu hipertermia malignă, niciunul dintre acești pacienți nu a prezentat semne sau simptome de rigiditate musculară sau stare hipermetabolică.

Se recomandă intervenția timpurie și agresivă în tratamentul hiperkaliemiei și a aritmiilor rezistente, precum și evaluarea ulterioară pentru boală neuromusculară latentă.

Utilizarea la copii și adolescenți cu hiperreactivitate bronșică

Desfluran trebuie utilizat cu precauție la copii și adolescenți cu astm bronșic sau cu antecedente de infecție recentă a căilor respiratorii superioare datorită posibilității de îngustare a căilor respiratorii și a creșterii rezistenței în căile aeriene.

Menținerea anesteziei la copii

Ca urmare a datelor limitate disponibile la copii și adolescenți neintubați, desfluran nu este aprobat pentru întreținerea anesteziei la copii neintubați. Se recomandă precauție în cazul utilizării desfluran pentru întreținerea anesteziei cu o mască laringiană pentru ventilație și intubare (LMA) în special la copii cu vârsta de 6 ani sau mai mici deoarece există un risc crescut de reacție adversă respiratorie, adică tuse și laringospasm, în special la îndepărtarea LMA sub anestezie profundă.

Obstetrică

Ca urmare a numărului limitat de pacienți studiați, desfluran nu este recomandat pentru utilizare în proceduri obstetricale. Desfluran nu trebuie utilizat la paciente gravide deoarece anestezicele halogenate sunt relaxante uterine și reduc fluxul sanguin utero-placentar (vezi pct. 4.6).

Prelungirea intervalului QT

S-a raportat prelungirea intervalului QT, asociată foarte rar cu torsada vârfurilor (vezi pct. 4.8). Se recomandă precauție la administrarea desfluranului la pacienții susceptibili (adică pacienți cu sindrom de QT lung congenital sau pacienți care iau medicamente care prelungesc intervalul QT).

Precauții:

Boli ale ficatului

Pe durata utilizării anestezicelor halogenate, s-au raportat cazuri de afectare a funcției hepatice, icter și necroză hepatică fatală; aceste reacții par să indice prezența hipersensibilității. La fel ca în cazul altor agenți anestezici halogenați, desfluran poate provoca hepatită de sensibilitate la pacienți sensibilizați prin expunere anterioară la anestezice halogenate, care rareori pot provoca insuficiență hepatică și necroză hepatică. Ciroza, hepatita virală sau altă boală hepatică preexistentă poate constitui o recomandare pentru alegerea unui anestezic altul decât un anestezic halogenat.

Creșterea edemului cerebral

Desfluran, la fel ca alte anestezice volatile, poate crește presiunea lichidului cefalorahidian când este administrat pacienților cu procese înlocuitoare de spațiu. La astfel de pacienți, desfluran trebuie administrat la 0,8 CAM sau mai puțin și în asociere cu un barbituric de inducție și hiperventilație (hipocapnie) până la decompresie cerebrală. Se impune o atenție adecvată pentru a menține presiunea de perfuzie cerebrală.

Monitorizarea tensiunii arteriale și a ritmului cardiac

La pacienții cu boală arterială coronariană, menținerea unei stabilități hemodinamice este importantă pentru evitarea ischemiei miocardice. O creștere rapidă a concentrației de desfluran este asociată cu o creștere marcată a frecvenței pulsului, a presiunii arteriale medii și a nivelurilor circulante de adrenalină și noradrenalină. Desfluranul trebuie utilizat împreună cu alte medicamente, de preferat opioide și hipnotice intravenoase.

Pacienți hipotensivi și hipovolemici

Tensiunea arterială și frecvența cardiacă trebuie monitorizate îndeaproape în timpul menținerii anesteziei pentru a evalua profunzimea anesteziei. Creșterile de frecvență cardiacă și de tensiune arterială care apar după creșteri rapide progresive ale concentrației terminal - expiratorii de desfluran ar putea să nu reprezinte o anestezie inadecvată. Modificările asociate activării sistemului nervos simpatic se remit în aproximativ 4 minute. Creșterile de frecvență cardiacă și de tensiune arterială care apar înainte de sau în absența unei creșteri rapide a concentrației de desfluran ar putea să fie interpretate ca anestezie ușoară.

Pe măsură ce anestezia devine mai profundă, hipotensiunea și depresia respiratorie se accentuează.

Utilizarea desfluranului la pacienții hipovolemici, hipotensivi și slăbiți nu a fost investigată în mod adecvat. Ca și în cazul altor agenți anestezici potenți pentru inhalare, la acești pacienți se recomandă o concentrație mai mică.

Utilizarea cu dioxid de carbon (CO₂)

Desfluranul poate reacționa cu adsorbanții de dioxid de carbon deshidratați (CO₂) din sistemele de anestezie cu recirculare pentru a produce monoxid de carbon care poate genera niveluri crescute de carboxihemoglobină la unii dintre pacienți. În consecință, trebuie utilizați numai adsorbanți de CO₂ proaspeți (umezi). Rapoartele de caz sugerează că varul de hidroxid de bariu și varul de sodă se deshidratează când gazele proaspete trec prin cilindrul de CO₂ la rate de flux înalte timp de mai multe

ore sau zile. Când medicul suspectează că absorbantul de CO₂ este deshidratat, acesta trebuie să fie înlocuit înainte de administrarea desfluranului.

Ca și în cazul altor agenți anesteziți cu acțiune rapidă, revenirea rapidă din anestezia cu desfluran trebuie luată în considerare în cazurile în care se anticipează durere post-anestezie. Se vor lua toate măsurile pentru ca pacientului să i se administreze analgezie adecvată la sfârșitul procedurii sau chiar de la începutul șederii în unitatea de terapie intensivă post-anestezie.

Revenirea după anestezie la copii poate fi însoțită de o stare de agitație de scurtă durată, cu întârzierea cooperării.

Ca și în cazul altor anestezice volatile, antiemeticele sunt recomandate pacienților cu risc moderat și crescut de greață și vărsături postoperatorii.

Ca urmare a experienței insuficiente, nu se poate face o recomandare specifică privind anestezia repetată. La fel ca în cazul tuturor anestezicelor halogenate, anestezia repetată într-o perioadă scurtă de timp trebuie abordată cu prudență.

Desfluranul nu trebuie administrat la pacienții predispuși la constricție bronșică, deoarece poate apărea bronhospasmul.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Concentrația altor gaze

Valoarea CAM pentru desfluran se reduce prin administrarea concomitentă a N₂O (vezi Tabelul 1 din secțiunea 4.2).

Relaxante musculare non-depolarizante și depolarizante

Relaxantele musculare utilizate în mod frecvent sunt potențate de desfluran.

Concentrațiile anesteziice ale desfluranului în stare de echilibru reduc valoarea dozei efective DE₉₅ a clorurii de suxametoniu cu aproximativ 30 % și pe cea a atracuriumului cu aproximativ 50 % comparativ cu anestezia cu N₂O/opioide. Dozele de ofatracurium, rocuronium și pentru alte relaxante musculare necesare pentru a produce o scădere cu 95 % (DE₉₅) a transmiterii neuromusculare la concentrații diferite de desfluran sunt prezentate în Tabelul 2. Valoarea DE₉₅ pentru vecuronium este cu 14 % mai mică în asociere cu desfluran decât cu isofluran. În plus, recuperarea după blocada neuromusculară este mai lungă cu desfluran decât cu isofluran.

Tabelul 2 Dozele (mg/kg) de relaxant muscular care provoacă o scădere cu 95 % a transmiterii neuromusculare						
Concentrație de desfluran	Atracurium	Suxametoniu	Vecuronium	Rocuronium	Cisatricurium	Mivacurium
0,65 CAM/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,133	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)
1,25 CAM/ 60 % N ₂ O/O ₂	0,119	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)
1,25 CAM/O ₂ 100 % O ₂	0,120	0,360	0,019	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)
1,3 CAM/ 30 % O ₂ în aer	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	0,0238	*Nu este disponibil(ă)
1,5 CAM/ 70 % N ₂ O/O ₂	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	*Nu este disponibil(ă)	0,19	0,034	0,058

*NA = nu este disponibil(ă)

Medicamente preanestezice

În trialurile clinice, nu au fost raportate interacțiuni adverse semnificative clinic cu medicamentele preanestezice utilizate în mod obișnuit sau cu medicamentele utilizate în timpul anesteziei (agenți intravenoși și agenți anestezici locali). Efectul desfluranului asupra farmacocineticii altor medicamente nu a fost stabilit.

Sedative și opioide

Pacienții anesteziați cu diferite concentrații de desfluran care au primit doze în creștere de fentanil intravenos sau midazolam intravenos au prezentat o scădere a necesarului de anestezice sau a CAM. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 3. Există o influență similară asupra CAM a altor medicamente opioide și sedative, cum ar fi remifentanilul, dexmedetomidina și droperidolul.

Medicație	*CAM (%)	% reducere CAM
Fără fentanil	6,33 – 6,35	-
Fentanil (3 µg/kg)	3,12 – 3,46	46 - 51
Fentanil (6 µg/kg)	2,25 – 2,97	53 - 64
Fără midazolam	5,85 – 6,86	-
Midazolam (25 µg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 µg/kg)	4,88	16,6

* Include valori pentru intervalul de vârstă 18 - 65 de ani

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca urmare a numărului limitat de pacienți studiați, siguranța desfluranului nu a fost stabilită pentru utilizare în proceduri obstetricale. Desfluran este un relaxant uterin și scade fluxul sanguin utero-placentar.

Nu există date adecvate ca urmare a utilizării desfluranului la femeile gravide sau care alăptează; prin urmare, nu este indicată utilizarea desfluranului în timpul sarcinii (vezi pct 4.4).

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Desfluran nu este indicat pentru utilizare la femei care alăptează. Nu se cunoaște dacă desfluranul este excretat în laptele uman.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie informați că abilitatea de a efectua sarcini precum conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor după anestezia generală, ca urmare a sedării și a pierderii conștienței, este afectată, și este recomandabil să se evite astfel de activități timp de 24 de ore.

4.8 Reacții adverse

La fel ca pentru toate anestezicele inhalatorii potente, desfluranul poate produce depresie cardio-respiratorie dependentă de doză. Majoritatea celorlalte reacții adverse sunt ușoare și tranzitorii. În perioada postoperatorie au fost observate greață și vărsături, efecte frecvente după o intervenție chirurgicală cu anestezie generală, datorate anestezicului inhalator, altor agenți administrați intra sau post – operator și reacției pacientului la intervenția chirurgicală.

Frecvența reacțiilor adverse (ADR) este determinată pe baza următoarei scale:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$);

- Frecvente ($\geq 1/100$ - $< 1/10$),
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$),
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$),
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$),
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții adverse		
Aparate, sisteme și organe	Terminologie MedDRA preferată	Frecvență
Investigații diagnostice	Creșterea concentrației de creatin-fosfokinază Modificări ale ECG Modificări ale segmentului ST- undei T Invesiune undă T Valori crescute ale transaminazelor (alanine și aspartat aminotransferază) Aspartat aminotransferaza crescută Test de coagulare anormal Concentrație de amoniac crescută Concentrație de bilirubină din sânge crescută	Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Aritmii nodale Bradycardie Tahicardie Hipertensiune Infarct miocardic Ischemie miocardică Aritmie Stop cardiac Torsada vârfurilor Insuficiență ventriculară Hipokinezie ventriculară Fibrilație atrială	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic	Coagulopatie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee Amețeală Convulsii	Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Conjunctivită Icter ocular	Frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Apnee ⁺ Tuse ⁺ Laringospasm ^o Hipoxie ⁺ Stop respirator Insuficiență respiratorie Detresă respiratorie Bronhospasm Hemoptizie	Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături ⁺ Greață ⁺ Sialoree ⁺ Pancreatită acută Durere abdominală	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie Eritem	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută

Reacții adverse		
Aparate, sisteme și organe	Terminologie MedDRA preferată	Frecvență
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie Rabdomioliză	Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperkaliemie Hipokaliemie Acidoză metabolică	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Faringită	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate*	Amețeală* Cefalee de tip migrenos* Tahiaritmie* Palpitații* Senzație de arsură oculară* Cecitate tranzitorie* Encefalopatie* Keratită ulcerativă* Hiperemie oculară* Acuitate vizuală redusă* Iritație oculară* Durere oculară* Oboseală* Senzație de arsură cutanată*	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Vasodilatație Hipertensiune malignă Hemoragie Hipotensiune Șoc	Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Hipertermie malignă Astenie Stare generală de rău	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Insuficiență hepatică Necroză hepatică Hepatită Sindrom de citoliză hepatică Icter Funcție hepatică anormală Afectare hepatică	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Reținerea respirației ⁺ Agitație Agitație post-operatorie	Frecvente Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută

° raportate în timpul inducției cu desfluran

+ raportate în timpul inducției și al întreținerii cu desfluran

* Reacții cauzate de expuneri accidentale la non-pacienți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Se anticipează că simptomele supradozajului cu desfluran sunt similare cu cele ale altor agenți volatili, cu creșterea profunzimii anesteziei, depresie cardiacă și/sau respiratorie la pacienții cu respirație spontană și depresie cardiacă la pacienții ventilați la care hipercapnia și hipoxia pot apărea numai în stadiu avansat.

În caz de supradozaj sau a ceea ce pare a fi supradozaj, trebuie să fie luate următoarele măsuri:

1. Întrerupeți sau scădeți expunerea la desfluran.
2. Stabiliți o cale respiratorie și inițiați ventilația asistată sau controlată cu oxigen 100 %.
3. Susțineți și mențineți funcția cardio vasculară cu hemodinamică adecvată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anestezice, hidrocarburi halogenate și cod ATC : N01AB07.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice:

Desfluranul aparține clasei de metiletileteri halogenați care se administrează prin inhalare producând o pierdere reversibilă a stării de conștiență și a senzațiilor de durere, dependentă de doză, suprimarea activității motorii voluntare, reducerea reflexelor autonome și sedarea respirației și a sistemului cardiovascular. Așa cum sugerează structura sa, coeficientul de partiție sânge/gaz al desfluranului (0,42) este mai mic decât al altor anestezice inhalatorii potente precum isofluran (1,4) și chiar mai mic decât cel al oxidului de azot (0,46).

Efectele clinice ale desfluranului apar rapid ca urmare a modificărilor concentrației de desfluran inspirat. Durata anesteziei și măsurile de recuperare selectate pentru desfluran din studiile clinice sunt prezentate în tabelele următoare:

Eficacitatea și siguranța clinică la adulți și la copii și adolescenți:

La 178 de femei din ambulatoriu la care s-a efectuat laparoscopie, cărora li s-a administrat premedicație cu fentanil (1,5-2,0 μg/kg), s-a inițiat anestezie cu propofol 2,5 mg/kgcorp, desfluran/N₂O 60 % în O₂ sau numai desfluran/O₂. Anestezia a fost menținută cu propofol 1,5-9,0 mg/kgcorp/oră, desfluran 2,6-8,4 % în N₂O 60 % în O₂, sau desfluran 3,1-8,9 % în O₂.

**Revenire și recuperare după procedura de laparoscopie în ambulatoriu
178 de femei, vârsta 20-47 de ani**

Timp exprimat în minute: media ± DS (interval)

Inducție:	Propofol	Propofol	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂
Menținere:	Propofol/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂
Număr de pacienți:	N = 48	N = 44	N = 43	N = 43
Vârsta mediană	30 (20 - 43)	26 (21 - 47)	29 (21 - 42)	30 (20 - 40)
Timpul anesteziei	49 ± 53 (8 - 336)	45 ± 35 (11 - 178)	44 ± 29 (14 - 149)	41 ± 26 (19 - 126)
Timp până la deschiderea ochilor	7 ± 3 (2 - 19)	5 ± 2* (2 - 10)	5 ± 2* (2 - 12)	4 ± 2* (1 - 11)
Timp până la rostirea numelui	9 ± 4 (4 - 22)	8 ± 3 (3 - 18)	7 ± 3* (3 - 16)	7 ± 3* (2 - 15)
Timp până la ridicare în picioare	80 ± 34 (40 - 200)	86 ± 55 (30 - 320)	81 ± 38 (35 - 190)	77 ± 38 (35 - 200)
Timp până la mers	110 ± 6 (47 - 285)	122 ± 85 (37 - 375)	108 ± 59 (48 - 220)	108 ± 66 (49 - 250)
Timp până la stare adecvată pentru externare	152 ± 75 (66 - 375)	157 ± 80 (73 - 385)	150 ± 66 (68 - 310)	155 ± 73 (69 - 325)

*Diferențele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$) prin procedura Dunnett de comparare a tuturor tratamentelor în grupul propofol-propofol/N₂O (inducție și menținere). Rezultatele pentru comparații mai mari de o oră după anestezie nu arată diferențe între grupuri și variabilitate considerabilă în cadrul grupurilor.

La 88 de pacienți fără premedicație, anestezia a fost inițiată cu tiopental 3-9 mg/kgcorp sau desfluran în O₂. Anestezia a fost menținută cu isofluran 0,7-1,4 % în N₂O 60 %, desfluran 1,8-7,7 % în N₂O 60 % sau desfluran 4,4-11,9 % în O₂.

**Timpe de revenire și recuperare după intervenția chirurgicală în ambulatoriu
46 de bărbați, 42 de femei, vârsta 19-70 de ani
Timpe exprimat în minute: media ± DS (interval)**

Inducție:	Thiopental	Thiopental	Thiopental	Desfluran/O₂
Menținere:	Isofluran/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂	Desfluran/O₂
Număr de pacienți:	N = 23	N = 21	N = 23	N = 21
Vârsta mediană	43 (20 - 70)	40 (22 - 67)	43 (19 - 70)	41 (21-64)
Timpe anesteziei	49 ± 23 (11 - 94)	50 ± 19 (16 - 80)	50 ± 27 (16 - 113)	51 ± 23 (19 - 117)
Timpe până la deschiderea ochilor	13 ± 7 (5 - 33)	9 ± 3* (4 - 16)	12 ± 8 (4 - 39)	8 ± 2* (4 - 13)
Timpe până la rostirea numelui	17 ± 10 (6 - 44)	11 ± 4* (6 - 19)	15 ± 10 (6 - 46)	9 ± 3* (5 - 14)
Timpe până la mers	195 ± 67 (124 - 365)	176 ± 60 (101 - 315)	168 ± 34 (119 - 258)	181 ± 42 (92 - 252)
Timpe până la stare adecvată pentru externare	205 ± 53 (153 - 365)	202 ± 41 (144 - 315)	197 ± 35 (155 - 280)	194 ± 37 (134 - 288)

*Diferențele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$) prin procedura Dunnett de comparare a tuturor tratamentelor cu grupul thiopental-isofluran/N₂O (inducție și menținere). Rezultatele pentru comparații mai mari de o oră după anestezie nu arată diferențe între grupuri și variabilitate considerabilă în cadrul grupurilor.

SUPRANE a fost studiat la doisprezece voluntari care nu au primit alte medicamente. Efectele hemodinamice pe durata ventilației controlate (PaCO₂ 38 mm Hg) au fost:

**Efectele hemodinamice ale desfluranului pe durata ventilației controlate
12 voluntari de sex masculin, vârsta 16-26 de ani
media ± DS (interval)**

Echivalent CAM total	Concentrația terminal expiratorie Des/O₂	Concentrația terminal expiratorie Des/N₂O e	Frecvență cardiacă (bătăi/min.)		Tensiune arterială medie (mm Hg)		Indexul cardiac (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)

*Diferențele au fost semnificative statistic ($p < 0,05$) comparativ cu valorile în stare de veghe, metoda Newman-Keul de comparație multiplă.

Utilizarea concentrațiilor de desfluran care depășesc 1,5 CAM pot produce apnee.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție, distribuție și biotransformare:

Desfluranul determină o inducție rapidă a anesteziei fără metabolizare în ficat sau alte organe și cu acumulare minimă în țesutul adipos.

Eliminare:

Desfluranul este eliminat în principal nemodificat prin plămâni.

Parametri farmacocinetici:

La pacienții supuși intervenției chirurgicale care inhalează constant desfluran 6 % cu o rată a fluxului de 4-6 l/min, parametrii farmacocinetici observați (media±DS) sunt C_{max} 207,2 ± 26,7 μg/ml, T_{max} 25,0 ± 5,5 min, ASC_{0-t} 6786,2 ± 926,5 μg*min/ml, iar T_{1/2} a fost 25,7 ± 6,3 min.

5.3 Date preclinice de siguranță

Absența mutagenității sau a teratogenității.

Nu s-au observat efecte teratogene la șobolani și iepuri după o expunere la desfluran de aproximativ 10 și 13 CAM-ore cumulate, în contextul ontogenezei. Toxicitatea embrionară a fost observată după expunerea toxică în timpul sarcinii, posibil ca urmare a efectului farmacologic matern al desfluranului.

Studiile la animale (inclusiv primate) publicate referitor la doze care induc o anestezie ușoară până la moderată demonstrează că utilizarea agenților anestezici în perioada de creștere rapidă a creierului sau de sinaptogeneză are ca rezultat pierderea celulară la nivelul creierului în curs de dezvoltare, care poate fi asociată cu deficiențe cognitive prelungite. Semnificația clinică a acestor observații non-clinice nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în poziție verticală, cu capacul fără filet închis corespunzător. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare la temperatură.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din aluminiu captușite la interior cu un lac protector din rășină epoxifenolică, care conțin 240 ml desfluran. Flacoanele sunt prevăzute cu închidere integrată cu valvă sertizată, cu componente de contact cu produsul din oțel inoxidabil, nailon, copolimer de etilenă-propilenă (EPDM) și polietilenă.

Sunt disponibile ambalaje cu 1 și 6 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Puneți capacul fără filet la loc după utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxter Healthcare SRL
Calea 13 Septembrie, Nr.90,
050713, Sector 5, Bucuresti

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14826/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Decembrie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022.