

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Suprane 100 % V/V para inhalata, tekućina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Desfluran 100 % (V/V). Jedna boca sadrži 240 ml desflurana.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Para inhalata, tekućina.

Prozirna, bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Desfluran je indiciran kao inhalacijski lijek za održavanje opće anestezije pri ambulantnom i bolničkom kirurškom zahvatu u odraslih, adolescenata i intubirane dojenčadi i djece.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena opće anestezije mora se individualno određivati na temelju odgovora bolesnika.

Desfluran je indiciran samo za održavanje, a ne za indukciju anestezije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Doza

Minimalna alveolarna koncentracija (engl. MAC; *minimum alveolar concentration*) desflurana smanjuje se s povećanjem dobi. Dozu desflurana potrebno je prilagoditi na odgovarajući način. Vrijednost MAC-a određena je kako je navedeno u Tablici 1.

Tablica 1		
Vrijednost MAC-a za desfluran u skladu s dobi bolesnika i inhalacijskom mješavinom (srednja vrijednost \pm SD)		
Dob	100% kisika	60% N ₂ O / 40% O ₂
2 tjedna	9,2 \pm 0,0	-
10 tjedana	9,4 \pm 0,4	-
9 mjeseci	10,0 \pm 0,7	7,5 \pm 0,8
2 godine	9,1 \pm 0,6	-
3 godine	-	6,4 \pm 0,4
4 godine	8,6 \pm 0,6	-
7 godina	8,1 \pm 0,6	-
25 godina	7,3 \pm 0,0	4,0 \pm 0,3
45 godina	6,0 \pm 0,3	2,8 \pm 0,6
70 godina	5,2 \pm 0,6	1,7

Održavanje anestezije u odraslih

Možda će biti potreban desfluran pri 2,5 - 8,5% ako se primjenjuje pomoću kisika ili zraka obogaćenog kisikom. U odraslih, kirurške razine anestezije mogu se zadržati pri reduciranim koncentracijama desflurana kada se istodobno koristi dušikov (I) oksid.

Istodobno liječenje

Desfluran se može kombinirati s drugim tvarima koje se uobičajeno primjenjuju u anesteziji uključujući sedative, opioide, lijekove za opuštanje mišića i druge plinove. Vidjeti dio 4.5 za prilagodbu doze.

Posebne populacije

Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

Koncentracije 1 - 4% desflurana u dušikovom (I) oksidu/kisiku uspješno su korištene u bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre i tijekom kirurškog zahvata transplantacije bubrega. Zbog minimalnog metabolizma, ne očekuje se potreba za prilagodbom doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Pedijatrijska populacija

Održavanje anestezije u djece i adolescenata

Kirurške razine anestezije mogu se održavati u djece i adolescenata s koncentracijama 5,2 do 10% desflurana na kraju izdisaja (engl. *end-tidal*) s ili bez istodobne primjene dušikova (I) oksida. Premda su u kratkom razdoblju primijenjene koncentracije desflurana u izdisaju (engl. *end-tidal*) do 18%, ako se koriste visoke koncentracije s dušikovim (I) oksidom, važno je osigurati da udahnuta mješavina sadrži minimalno 25% kisika.

Starija populacija

Održavanje anestezije u starijih bolesnika

Možda će biti potreban desfluran pri 5,5 - 7,4% ako se primjenjuje pomoću kisika ili zraka obogaćenog kisikom. U starijih bolesnika, kirurške razine anestezije mogu se zadržati pri reduciranim koncentracijama desflurana kada se istodobno koristi dušikov (I) oksid.

Način primjene

Desfluran se primjenjuje inhaliranjem.

Desfluran smiju primjenjivati samo osobe osposobljene za primjenu anestezije, korištenjem isparivača posebno dizajniranog i namijenjenog za korištenje s desfluranom.

Svi bolesnici anestezirani desfluranom moraju biti neprestano pod nadzorom, uključujući elektrokardiogram (EKG), krvni tlak, zasićenje kisikom i ugljikov dioksid (CO₂) na kraju izdisaja (engl. *end-tidal*). Koncentracije desflurana koje se primjenjuju iz isparivača moraju biti točno poznate.

Neposredno mora biti dostupna oprema za održavanje dišnih putova bolesnika, umjetnu ventilaciju, obogaćivanje kisikom i cirkulacijsku reanimaciju.

4.3 Kontraindikacije

Desfluran je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili poznatom osjetljivošću na halogenirane lijekove.

Desfluran se ne smije koristiti u bolesnika za koje je opća anestezija kontraindicirana.

Ne smije se koristiti u bolesnika s poznatom ili genetskom podložnosti na malignu hipertermiju (vidjeti također dio 4.4).

Desfluran se ne smije koristiti u bolesnika s potvrđenim hepatitisom u povijesti bolesti zbog inhalacije halogeniranog anestetika ili s neobjašnjenom umjerenom do teškom disfunkcijom jetre u povijesti bolesti (npr., žutica povezana s vrućicom i/ili eozinofilijom) nakon anestezije inhalacijom halogeniranog anestetika.

Desfluran se ne smije koristiti kao jedino sredstvo za indukciju anestezije u bolesnika s rizikom od bolesti koronarnih arterija ili u bolesnika u kojih nije poželjno povećanje srčane frekvencije ili krvnog tlaka.

Desfluran se ne smije koristiti kao inhalacijsko sredstvo za indukciju u pedijatrijskih bolesnika zbog česte pojave kašlja, zadržavanja daha, apneje, laringospazma i pojačane sekrecije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Maligna hipertermija

U podložnih bolesnika, potentni inhalacijski anestetici mogu prouzrokovati hipermetaboličko stanje skeletnog mišićja, što povećava potrebe za kisikom i izaziva pojavu kliničkog sindroma poznatog kao maligna hipertermija. Desfluran se pokazao kao potencijalni uzročnik maligne hipertermije. Na klinički sindrom upućuje hiperkapnija, a može obuhvaćati povišenje tjelesne temperature, mišićnu ukočenost, tahikardiju, tahipneju, cijanozu, aritmije i/ili nestabilni krvni tlak. Neki od ovih nespecifičnih znakova mogu se javiti i tijekom lagane anestezije: akutna hipoksija, hiperkapnija i hipovolemija. Liječenje maligne hipertermije obuhvaća obustavljanje primjene uzročnih tvari, intravensku primjenu natrijeva dantrolena i provođenje potpornog liječenja. Budući da se bubrežno zatajenje može pojaviti kao kasna komplikacija, potrebno je nadzirati i održavati protok mokraće, ako je moguće. Desfluran se ne smije koristiti u bolesnika za koje je poznato da su podložni malignoj hipertermiji. Prijavljen je smrtni ishod maligne hipertermije uz primjenu desflurana.

Perioperativna hiperkalijemija

Primjena inhalacijskih anestetika, uključujući desfluran, povezana je s rijetkim povećanjem razine kalija u serumu koje u bolesnika dovodi do srčanih aritmija, ponekad smrtonosnih, tijekom postoperativnog razdoblja (vidjeti dio 4.8). Pokazalo se da su najranjiviji bolesnici s latentnim, kao i manifestnim mišićnim distrofijama, posebice Duchenneovom mišićnom distrofijom. Istodobna primjena suksametonijeva klorida povezana je s većinom tih slučajeva, ali ne sa svima. U tih je bolesnika također došlo do značajnog porasta razine kreatinin kinaze u serumu te, u nekim slučajevima, do promjene u urinu konzistentno s mioglobinurijom. Unatoč sličnosti u prezentaciji s malignom hipertermijom, nijedan bolesnik nije pokazao znakove ili simptome mišićne ukočenosti ili hipermetaboličkog stanja.

Preporučuje se rana i agresivna intervencija liječenja hiperkalijemije i rezistentnih aritmija, kao i kasnija procjena latentne neuromuskularne bolesti.

Primjena u djece i adolescenata s bronhijalnom hiperreaktivnošću

Desfluran se mora primjenjivati uz oprez u djece i adolescenata s astmom ili nedavnom infekcijom gornjih dišnih putova u povijesti bolesti zbog mogućnosti sužavanja dišnih putova i povećanja otpora u dišnim putovima.

Održavanje anestezije u djece

Zbog ograničene dostupnosti podataka u pedijatrijskih bolesnika koji nisu intubirani, desfluran nije odobren za održavanje anestezije u djece koja nisu intubirana. Potreban je oprez u slučaju ako se desfluran koristi za održavanje anestezije s laringealnom maskom (engl. LMA; *laryngeal mask airway*) posebice u djece u dobi od 6 godina ili mlađe zbog povećane mogućnosti od štetne respiratorne reakcije, npr. kašljanja i laringospazma, posebno pri uklanjanju LMA u dubokoj anesteziji.

Opstetricija

Zbog ograničenog broja ispitivanih bolesnika, desfluran se ne preporučuje za primjenu u zahvatima opstetricije. Desfluran se ne smije primjenjivati u trudnica jer halogenirani anestetici opuštaju maternicu i smanjuju protok krvi maternice i placente (vidjeti dio 4.6).

Prolongacija QT intervala

Prijavljena je prolongacija QT intervala, vrlo rijetko povezana s tipom torsade de pointes (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez pri primjeni desflurana u podložnih bolesnika (npr. bolesnika s kongenitalnim sindromom dugog QT intervala ili bolesnika koji uzimaju lijekove s mogućnošću produljenja QT intervala).

Mjere opreza:

Bolest jetre

Pri primjeni halogeniranih anestetika, prijavljeni su poremećaj funkcije jetre, žutica i nekroza jetre s fatalnim ishodom: takve reakcije pokazale su se kao indikacija preosjetljivosti. Kao i u slučaju ostalih halogeniranih anestetika, desfluran može uzrokovati hepatitis zbog preosjetljivosti u bolesnika kod kojih je došlo do senzitivizacije ranijim izlaganjem halogeniranim anestheticima, što rijetko može uzrokovati zatajenje jetre i nekrozu jetre. Ciroza, virusni hepatitis ili ostale postojeće bolesti jetre mogu biti razlog odabira anestetika koji nije halogenirani anestetik.

Povećanje edema mozga

Desfluran, kao i ostali hlapljivi anestetici, može povećati tlak cerebrospinalne tekućine pri primjeni u bolesnika s lezijama koje zauzimaju prostor. U takvih bolesnika, desfluran se mora primjenjivati pri 0,8 MAC ili manje te zajedno s indukcijom barbituratom i hiperventilacijom (hipokapnija) do cerebralne dekompresije. Odgovarajuća pažnja mora se posvetiti održavanju cerebralnog perfuzijskog tlaka.

Praćenje krvnog tlaka i srčane frekvencije

U bolesnika s bolešću koronarnih arterija, važno je održavanje normalne hemodinamike kako bi se izbjegla ishemija miokarda. Brzo povećanje koncentracije desflurana povezano je s primjetnim povećanjem brzine pulsa, srednjom vrijednošću arterijskog tlaka i cirkulirajućim razinama adrenalina i noradrenalina. Desfluran se mora primjenjivati s drugim lijekovima, preporučljivo s intravenskim opioidima i hipnoticima.

Hipotenzivni i hipovolemijski bolesnici

Krvni tlak i srčana frekvencija moraju se pažljivo nadzirati tijekom održavanja anestezije kako bi se procijenila dubina anestezije. Povećanje srčane frekvencije i krvnog tlaka koje se javi nakon vrlo brzog povećanja po jedinici doze u koncentracijama desflurana na kraju izdisaja (engl. *end-tidal*) ne može predstavljati neadekvatnu anesteziju. Promjene zbog simpatičke aktivacije riješe se u približno 4 minute. Povećanje srčane frekvencije i krvnog tlaka koje se javi prije ili u odsutnosti vrlo brzog povećanja koncentracije desflurana može se tumačiti kao lagana anestezija. Hipotenzija i respiratorna depresija povećavaju se s produbljenjem anestezije.

Primjena desflurana u hipovolemijskih, hipotenzivnih i oslabljenih bolesnika nije adekvatno istražena. Kao i u slučaju ostalih potentnih inhalacijskih anestetika, za te se bolesnike preporučuje niža koncentracija.

Upotreba s ugljikovim dioksidom (CO₂)

Desfluran može reagirati s isušanim apsorbensima ugljikova dioksida (CO₂) u recirkulacijskim sustavima anestezije i stvoriti ugljikov monoksid koji može dovesti do povišenih razina karboksihemoglobina u nekih bolesnika. Stoga se moraju koristiti samo svježi (vlažni) CO₂ apsorbeni. Pojedinačni prijavljeni slučajevi ukazuju da se barijev hidroksid vapno i soda vapno isušuju kada svježi plinovi prolaze kroz spremnik CO₂ pri visokim brzinama protoka tijekom brojnih sati ili dana. Kada liječnik sumnja da se CO₂ apsorbens isušio, mora se zamijeniti prije primjene desflurana.

Kao i u slučaju ostalih brzodjelujućih anestetika, u obzir se mora uzeti brzo buđenje pri primjeni desflurana u slučajevima kada se očekuje bol nakon anestezije. Potrebno je paziti da se primijeni odgovarajuća analgezija u bolesnika na kraju zahvata ili rano u jedinici za skrb nakon anestezije.

Buđenje iz anestezije u djece može izazvati kratko stanje uznemirenosti koja može ometati suradnju.

Kao i kod ostalih hlapljivih anestetika, u bolesnika s umjerenim i visokim rizikom od postoperativne mučnine i povraćanja preporučuju se antiemetici.

Ne može se dati posebna preporuka za ponovljenu anesteziju zbog nedovoljno iskustva. Kao i u slučaju svih halogeniranih anestetika, ponovljenoj anesteziji u kratkom razdoblju mora se pažljivo pristupiti.

Desfluran se ne smije primijeniti u bolesnika koji su skloni razvijanju bronhijalne kontrakcije jer može doći do bronhijalnih spazama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Koncentracija ostalih plinova

MAC za desfluran reducira se istodobnom primjenom N₂O (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Lijekovi za opuštanje mišića koji nisu depolarizirajući i koji su depolarizirajući

Lijekovi za opuštanje mišića koji se uobičajeno koriste potenciraju se desfluranom.

Anestetske koncentracije desflurana u ravnoteži reduciraju ED₉₅ suksametonijeva klorida za približno 30%, a atrakurija za približno 50% u usporedbi s anestezijom N₂O/opioidi. Doze atrakurija, rokuronija i ostalih lijekova za opuštanje mišića potrebne za stvaranje 95% (ED₉₅) depresije u neuromuskularnom prijenosu pri različitim koncentracijama desflurana navedene su u Tablici 2.

ED₉₅ vekuronija je 14% niži s desfluranom nego s izofluranom. Nadalje, oporavak od neuromuskularne blokade dulji je s desfluranom nego s izofluranom.

Koncentracija desflurana	Atrakurij	Suksametonij	Vekuronij	Rokuronij	Cisatrakurij	Mivakurij
0,65 MAC/ 60% N ₂ O/O ₂	0,133	*NP	*NP	*NP	*NP	*NP
1,25 MAC/ 60% N ₂ O/O ₂	0,119	*NP	*NP	*NP	*NP	*NP
1,25 MAC/O ₂ 100% O ₂	0,120	0,360	0,019	*NP	*NP	*NP
1,3 MAC/ 30% O ₂ u zraku	*NP	*NP	*NP	*NP	0,0238	*NP
1,5 MAC/ 70% N ₂ O/O ₂	*NP	*NP	*NP	0,19	0,034	0,058

*NP = nije primjenjivo

Lijekovi koji se primjenjuju prije anestezije

U kliničkim ispitivanjima nisu prijavljene nikakve klinički značajne štetne interakcije s uobičajenim lijekovima koji se primjenjuju prije anestezije ili s lijekovima koji se koriste tijekom anestezije (intravenski lijekovi i lokalni anestetici). Učinak desflurana na dispoziciju ostalih lijekova nije utvrđen.

Sedativi i opioidi

Bolesnici anestezirani različitim koncentracijama desflurana koji su primili povećane doze intravenskog fentanila ili intravenskog midazolama pokazali su smanjenje u anestetskim zahtjevima ili MAC-u. Rezultati su prijavljeni u Tablici 3. Postoji sličan utjecaj na MAC s ostalim opioidima i sedativima, poput remifentanila, deksmedetomidina i droperidola.

Tablica 3		
Učinak fentanila ili midazolama na desfluran		
Lijek	*MAC (%)	% MAC-smanjenje
Bez fentanila	6,33 - 6,35	-
Fentanil (3 µg/kg)	3,12 - 3,46	46 - 51
Fentanil (6 µg/kg)	2,25 - 2,97	53 - 64
Bez midazolama	5,85 - 6,86	-
Midazolam (25 µg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 µg/kg)	4,88	16,6

* Uključuje vrijednosti za dob 18 - 65 godina

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zbog ograničenog broja ispitivanih bolesnica, sigurnost desflurana nije ustanovljena za primjenu u zahvatima opstetricije. Desfluran je lijek koji opušta maternicu i smanjuje protok krvi maternice i placentе.

Nema adekvatnih podataka o primjeni desflurana u trudnica ili dojilja; stoga desfluran nije indiciran za primjenu tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.4). Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Desfluran nije indiciran za primjenu u dojilja. Nije poznato izlučuje li se desfluran u majčino mlijeko.

Plodnost

Nema podataka o učinku na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike je potrebno upozoriti da je sposobnost izvođenja zadataka kao što je upravljanje vozilima i rad sa strojevima zbog sedacije i gubitka svijesti poremećena nakon opće anestezije te se preporučuje da se takvi zadaci izbjegavaju u razdoblju od 24 sata.

4.8 Nuspojave

Kao i kod svih potentnih inhalirajućih anestetika, desfluran može izazvati kardiorespiratornu depresiju ovisnu o dozi. Većina drugih štetnih događaja blagi su i prolazni. Mučnina i povraćanje uočeni su u postoperativnom razdoblju, česte komplikacije kirurškog zahvata i opće anestezije, što može biti zbog inhalacije anestetika, ostalih sredstava primijenjenih intraoperativno ili postoperativno i zbog bolesnikova odgovora na kirurški zahvat.

Za učestalost nuspojava korišten je sljedeći kriterij:

- Vrlo često ($\geq 1/10$);
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$),
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$),
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Nuspojave		
Klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni naziv	Učestalost

Nuspojave		
Klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni naziv	Učestalost
Pretrage	Povišenje kreatinin fosfokinaze	Često
	Abnormalni EKG	Često
	Promjena ST-T na elektrokardiogramu	Nepoznato
	Inverzija T vala na elektrokardiogramu	Nepoznato
	Povišenje transaminaze (alanin i aspartat aminotransferaza)	Nepoznato
	Povišenje aspartat aminotransferaze	Nepoznato
	Abnormalni test koagulacije	Nepoznato
	Povišenje amonijaka	Nepoznato
Srčani poremećaji	Povišenje bilirubina u krvi	Nepoznato
	Nodalna aritmija	Često
	Bradikardija	Često
	Tahikardija	Često
	Hipertenzija	Često
	Infarkt miokarda	Manje često
	Ishemija miokarda	Manje često
	Aritmija	Manje često
	Srčani arest	Nepoznato
	Torsade de pointes	Nepoznato
	Ventrikularno zatajenje	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Ventrikularna hipokinezija	Nepoznato
	Atrijalna fibrilacija	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Koagulopatija	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Često
	Omaglica	Manje često
	Konvulzije	Nepoznato
Poremećaji oka	Konjunktivitis	Često
	Okularni ikterus	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Apneja ⁺	Često
	Kašalj ⁺	Često
	Laringospazam ^o	Često
	Hipoksija ⁺	Manje često
	Respiratorni arest	Nepoznato
	Respiratorno zatajenje	Nepoznato
	Respiratorni poremećaj	Nepoznato
	Bronhospazam	Nepoznato
	Hemoptiza	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje ⁺	Vrlo često
	Mučnina ⁺	Vrlo često
	Hipersekrecija sline ⁺	Često
	Akutni pankreatitis	Nepoznato
	Bol u abdomenu	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija	Nepoznato
	Eritem	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija	Manje često
	Rabdomioliza	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalijemija	Nepoznato
	Hipokalijemija	Nepoznato
	Metabolička acidoza	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Faringitis	Često

Nuspojave		
Klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni naziv	Učestalost
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*	Omaglica* Migrena* Tahiaritmija* Palpitacije* Pečenje očiju* Prolazna sljepoća* Encefalopatija* Ulcerozni keratitis* Očna hiperemija* Smanjena oštrina vida* Nadraženost oka* Bol u oku* Umor* Osjećaj pečenja kože*	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Vazodilatacija Maligna hipertenzija Hemoragija Hipotenzija Šok	Manje često Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Maligna hipertermija Astenija Malaksalost	Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	Zatajenje jetre Nekroza jetre Hepatitis Citolitički hepatitis Kolestaza Žutica Abnormalna funkcija jetre Poremećaj jetre	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Zadržavanje daha ⁺ Agitacija Delirij Postoperativna agitacija	Često Manje često Nepoznato Nepoznato

^o prijavljeno tijekom indukcije desfluranom.

⁺ prijavljeno tijekom indukcije i održavanja desfluranom.

* Do reakcije je došlo zbog slučajnog izlaganja osoba koje nisu bolesnici.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Očekuje se da simptomi predoziranja desfluranom budu slični onima ostalih hlapljivih lijekova s produbljivanjem anestezije, srčane i/ili respiratorne depresije u bolesnika sa spontanom disanjem i srčane depresije u ventiliranih bolesnika u kojih se u kasnijoj fazi može javiti hiperkarbija i hipoksija.

U slučaju predoziranja ili slučaja koji izgleda kao predoziranje, potrebno je učiniti sljedeće:

1. Prekinuti ili minimizirati izlaganje desfluranu.
2. Uspostaviti dišni put i pokrenuti potpomognutu ili kontroliranu ventilaciju sa 100% kisikom.
3. Podržavati i održavati primjerenu hemodinamiku.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Anestetici, halogenirani ugljikovodici i ATK oznaka: N01AB07.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci:

Desfluran je dio obitelji halogeniranih metiletilera koji se primjenjuju inhalacijom nakon čega slijedi, ovisno o dozi, reverzibilan gubitak svijesti, gubitak osjeta boli, sprečavanje dobrovoljne motoričke aktivnosti, smanjenje autonomnih refleksa i sedacija disanja i kardiovaskularnog sustava. U skladu sa strukturom desflurana, koeficijent dijeljenja krvi/plina (0,42) niži je od ostalih potentnih inhalacijskih anestetika kao što je izofluran (1,4), pa čak i niži od dušikova (I) oksida (0,46).

Promjene u kliničkim učincima desflurana brzo slijede promjene u udahnutim koncentracijama. Trajanje anestezije i odabrane mjere oporavka za desfluran iz kliničkih ispitivanja navedeni su u sljedećim tablicama:

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih i u pedijatrijskoj populaciji:

U 178 ambulantnih bolesnika u kojih je izvedena laparoskopija, koje su prethodno primile fentanil (1,5 - 2,0 µg/kg), anestezija je pokrenuta propofolom 2,5 mg/kg, desfluranom/N₂O 60% u O₂ ili samo desfluranom/O₂. Anestezija je održavana propofolom 1,5 - 9,0 mg/kg/h, desfluranom 2,6 - 8,4% u N₂O 60% u O₂ ili desfluranom 3,1 - 8,9% u O₂.

Buđenje i oporavak nakon ambulantne laparoskopije 178 bolesnika, dob 20 - 47

Vrijeme u minutama: srednja vrijednost ± SD (raspon)

Indukcija:	Propofol	Propofol	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂
Održavanje:	Propofol/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂
Broj bolesnika:	N = 48	N = 44	N = 43	N = 43
Medijan dobi	30 (20 - 43)	26 (21 - 47)	29 (21 - 42)	30 (20 - 40)
Vrijeme anestezije	49 ± 53 (8 - 336)	45 ± 35 (11 - 178)	44 ± 29 (14 - 149)	41 ± 26 (19 - 126)
Vrijeme do otvaranja očiju	7 ± 3 (2 - 19)	5 ± 2* (2 - 10)	5 ± 2* (2 - 12)	4 ± 2* (1 - 11)
Vrijeme do izgovaranja imena	9 ± 4 (4 - 22)	8 ± 3 (3 - 18)	7 ± 3* (3 - 16)	7 ± 3* (2 - 15)
Vrijeme do ustajanja	80 ± 34 (40 - 200)	86 ± 55 (30 - 320)	81 ± 38 (35 - 190)	77 ± 38 (35 - 200)
Vrijeme do hodanja	110 ± 6 (47 - 285)	122 ± 85 (37 - 375)	108 ± 59 (48 - 220)	108 ± 66 (49 - 250)
Vrijeme do otpusta	152 ± 75 (66 - 375)	157 ± 80 (73 - 385)	150 ± 66 (68 - 310)	155 ± 73 (69 - 325)

*Razlike su statistički značajne (p < 0,05) prema Dunnettovu postupku usporedbe svih liječenja sa skupinom propofol-propofol/N₂O (indukcija i održavanje). Rezultati usporedbi duljih od jednog sata nakon anestezije nisu pokazali nikakve razlike između skupina niti značajnu varijabilnost unutar skupina.

U 88 ambulantnih bolesnika koji nisu primili prethodni lijek, anestezija je započeta tiopentalom 3 - 9 mg/kg ili desfluranom u O₂. Anestezija je održavana izofluranom 0,7 - 1,4% u N₂O 60%, desfluranom 1,8 - 7,7% u N₂O 60%, ili desfluranom 4,4 - 11,9% u O₂.

**Vrijeme buđenja i oporavka kod ambulantnog kirurškog zahvata
46 muškaraca, 42 žene, dob 19 - 70**

Vrijeme u minutama: srednja vrijednost ± SD (raspon)

Indukcija:	Tiopental	Tiopental	Tiopental	Desfluran/O₂
Održavanje:	Izofluran/N₂O	Desfluran/N₂O	Desfluran/O₂	Desfluran/O₂
Broj bolesnika:	N = 23	N = 21	N = 23	N = 21
Medijan dobi	43 (20 - 70)	40 (22 - 67)	43 (19 - 70)	41 (21 - 64)
Vrijeme anestezije	49 ± 23 (11 - 94)	50 ± 19 (16 - 80)	50 ± 27 (16 - 113)	51 ± 23 (19 - 117)
Vrijeme do otvaranja očiju	13 ± 7 (5 - 33)	9 ± 3* (4 - 16)	12 ± 8 (4 - 39)	8 ± 2* (4 - 13)
Vrijeme do izgovaranja imena	17 ± 10 (6 - 44)	11 ± 4* (6 - 19)	15 ± 10 (6 - 46)	9 ± 3* (5 - 14)
Vrijeme do hodanja	195 ± 67 (124 - 365)	176 ± 60 (101 - 315)	168 ± 34 (119 - 258)	181 ± 42 (92 - 252)
Vrijeme do otpusta	205 ± 53 (153 - 365)	202 ± 41 (144 - 315)	197 ± 35 (155 - 280)	194 ± 37 (134 - 288)

*Razlike su statistički značajne (p < 0,05) prema Dunnettovu postupku usporedbe svih liječenja sa skupinom tiopental-izofluran/N₂O (indukcija i održavanje). Rezultati usporedbi duljih od jednog sata nakon anestezije nisu pokazali nikakve razlike između skupina niti značajnu varijabilnost unutar skupina.

Suprane je ispitivan na dvanaest dobrovoljaca koji nisu primili nikakve lijekove. Hemodinamički učinci tijekom kontrolirane ventilacije (PaCO₂ 38 mm Hg) bili su:

**Hemodinamički učinci desflurana tijekom kontrolirane ventilacije
12 muških dobrovoljaca, dob 16 - 26
srednja vrijednost ± SD (raspon)**

Ekvivalent ukupnog MAC-a	Na kraju izdisaja (End-Tidal) % Des/O₂	Na kraju izdisaja (End-Tidal) % Des/N₂O	Srčana frekvencija (otkucaj/min)		Srednja vrijednost arterijskog tlaka (mm Hg)		Srčani 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 su statistički značajne (p < 0,05) u usporedbi s vrijednostima budnosti, Newman-Keulove metode višestruke usporedbe.

Primjena koncentracija desflurana viših od 1,5 MAC-a može rezultirati apnejom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija, distribucija i biotransformacija:

Desfluran inducira vrlo brzu indukciju anestezije bez metabolizma u jetri ili drugim organima i s minimalnim nakupljanjem u masnom tkivu.

Eliminacija:

Desfluran se eliminira primarno nepromijenjen putem pluća.

Farmakokinetički parametri:

U bolesnika na kirurškom zahvatu tijekom konstantne inhalacije 6% desflurana s brzinom protoka 4 - 6 l/min, uočeni farmakokinetički parametri (srednja vrijednost \pm SD) su C_{max} 207,2 \pm 26,7 μ g/ml, T_{max} 25,0 \pm 5,5 min, AUC_{0-t} 6786,2 \pm 926,5 μ g*min/ml i $T_{1/2}$ bio je 25,7 \pm 6,3 min.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema mutagenosti ili teratogenosti.

Nisu uočeni teratogeni učinci u štakora i kunića nakon približno 10 i 13 kumulativnih MAC-sati izlaganja desfluranu u ontogenezi. Embriotoksičnost je uočena nakon toksičnog izlaganja tijekom trudnoće, vjerojatno zbog farmakološkog učinka desflurana na majku.

Objavljena ispitivanja u životinja (uključujući primata) pri dozama koje su rezultirale blagom do umjerenom anestezijom pokazala su da je primjena anestetika tijekom razdoblja brzog rasta mozga ili sinaptogeneze rezultirala gubitkom stanica mozga u razvoju koji se može povezati s prolongiranim kognitivnim nedostacima. Klinički značaj tih nekliničkih nalaza nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u uspravnom položaju sa čvrsto postavljenim zatvaračem. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijske boce s unutarnjim slojem zaštitnog laka od epoksi-fenolne smole koje sadrže 240 ml desflurana. Boce su zatvorene integriranim postavljenim ventilom za zatvaranje s komponentama unutarnjeg sloja od nehrđajućeg čelika, najlona, etilen-propilen kopolimera (EPDM) i polietilena.

Veličine pakiranja od 1 i 6 boca.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vratite zatvarač nakon upotrebe.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-368795278

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. listopada 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.06.2024.