

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Desfluran Piramal, 100% (v/v), płyn do sporządzania inhalacji parowej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Desfluran 100% (v/v)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Klarowny, bezbarwny płyn do sporządzania inhalacji parowej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Desfluran Piramal jest wskazany do stosowania jako lek wziewny do indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego podczas szpitalnym i ambulatoryjnym zabiegom chirurgicznym u dorosłych oraz do podtrzymania znieczulenia u niemowląt i dzieci.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Desfluran powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny przeszkolony w prowadzeniu znieczulenia ogólnego przy użyciu parownika specjalnie skonstruowanego i skalibrowanego do stosowania desfluranu.

Na miejscu musi być dostępny i gotowy do natychmiastowego użycia sprzęt do utrzymywania drożności dróg oddechowych, prowadzenia sztucznej wentylacji, wzbogacania mieszaniny oddechowej tlenem i prowadzenia resuscytacji krążeniowej.

W trakcie znieczulenia muszą być monitorowane takie parametry, jak EKG, ciśnienie krwi, saturacja tlenem oraz $p\text{CO}_2$ po wydechu (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Znieczulenie ogólne musi być prowadzone w sposób zindywidualizowany, w oparciu o stwierdzone u pacjenta reakcje. Prowadzone jest w zależności od zamierzonego efektu i z uwzględnieniem wieku oraz stanu klinicznego pacjenta.

Minimalne wartości stężenia pęcherzykowego (minimum alveolar concentration, MAC) desfluranu (definiowane jako minimalne stężenie w pęcherzykach płucnych, przy którym 50% pacjentów nie wykazuje reakcji na standardowe cięcie chirurgiczne) z wiekiem pacjenta maleją. Dawkę desfluranu należy zatem ustalać stosownie do wieku pacjenta.

W tabeli 1 przedstawiono wartości stężenia procentowego desfluranu odpowiadające 1 MAC, które ustalono dla desfluranu podawanego w wyszczególnionym gazie nośnym.

Tabela 1. Wartości stężenia procentowego desfluranu odpowiadającego 1 MAC w zależności od wieku pacjenta i składu mieszaniny wdychowej (średnia ± odch. stand.)				
Wiek	N*	Tlen 100%	N*	Podtlenek azotu 60%/ Tlen 40%
2 tygodnie	6	9,2 ± 0,0	-	-
10 tygodni	5	9,4 ± 0,4	-	-
9 miesięcy	4	10,0 ± 0,7	5	7,5 ± 0,8
2 lata	3	9,1 ± 0,6	-	-
3 lata	-	-	5	6,4 ± 0,4
4 lata	4	8,6 ± 0,6	-	-
7 lat	5	8,1 ± 0,6	-	-
25 lat	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 lat	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6
70 lat	6	5,2 ± 0,6	6	1,7

N* = liczba par w układzie naprzemiennym (w metodzie góra/dół modelu dyskretnego wyboru).

Premedykacja

Premedykację należy ustalać indywidualnie, stosownie do potrzeb danego pacjenta. Decyzję dotyczącą stosowania leków przeciwocholinergicznych podejmie lekarz anestezjolog.

Desfluran można stosować jednocześnie z innymi substancjami powszechnie stosowanymi w anestezjologii, najlepiej zaś z dożylnie podawanymi opioidami, benzodiazepinami i środkami nasennymi. W przypadku użycia opioidów lub benzodiazepin dawka desfluranu potrzebna do wywołania znieczulenia jest mniejsza.

Zapotrzebowanie na desfluran jest też zmniejszone w przypadku jednoczesnego stosowania podtlenku azotu (N₂O).

Desfluran zmniejsza zalecaną dawkę środków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. (Patrz również punkt 4.5)

Wprowadzenie do znieczulenia u osób dorosłych

Ze względu na złą tolerancję desfluranu-przez pacjentów przytomnych ocenę stosunku korzyści do ryzyka związanych z przeprowadzeniem indukcji znieczulenia przy pomocy tego właśnie leku należy przeprowadzać w sposób zindywidualizowany.

U dorosłych podawanie desfluranu zaleca się rozpocząć od stężenia wynoszącego 3%, które co 2–3 oddechy zwiększa się skokowo o 0,5–1,0%. Wdychanie desfluranu w stężeniu od 4% do 11% znieczulenie o głębokości odpowiedniej do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego uzyskuje się zwykle w ciągu od 2 do 4 minut.

Można też stosować większe stężenia, nawet do 15%. Przy tak dużych stężeniach desfluranu dochodzi do proporcjonalnego rozcieńczenia stężenia tlenu, w związku z czym w początkowej mieszaninie wdychowej tlen powinien stanowić minimum 30%.

W trakcie wprowadzania pacjentów dorosłych do znieczulenia do desaturacji hemoglobiny utlenowanej (SpO₂ <90%) dochodziło z ogólną częstością wynoszącą 6%. Desfluran w dużych stężeniach może wywoływać zdarzenia niepożądane w obrębie górnych dróg oddechowych. U pacjentów dorosłych wprowadzanych do znieczulenia przy użyciu dożylnego produktu leczniczego, np. tiopentalu lub propofolu, podawanie desfluranu można rozpocząć od stężenia w zakresie mniej więcej od 3,0% (0,5 MAC) do 6,0% (1 MAC) bez względu na to, czy gazem nośnym jest O₂, czy N₂O/O₂.

Podczas wprowadzania do znieczulenia desfluranem może wystąpić krótkotrwałe ciągłe pobudzenie.

Wprowadzenie do znieczulenia u dzieci

Desfluranu nie należy stosować do indukcji znieczulenia ogólnego u dzieci ze względu na częste wywoływanie kaszlu, zatrzymywania oddechu, bezdechu, skurczu krtani i zwiększonego wydzielania śliny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Podtrzymanie znieczulenia u osób dorosłych

Jeśli desfluran podawany jest w tlenie lub w powietrzu wzbogaconym tlenem, konieczne może być zastosowanie stężenia od 2,5% do 8,5%. U osób dorosłych znieczulenie o głębokości odpowiedniej do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego można podtrzymać przy użyciu mniejszego stężenia desfluranu (od 2% do 6%), jeśli jednocześnie stosuje się podtlenek azotu.

W przypadku podawania desfluranu w dużych stężeniach jednocześnie z podtlenkiem azotu należy dopilnować, aby stężenie tlenu w mieszaninie wdechowej wynosiło przynajmniej 25%.

U pacjentów przyjmujących opioidy, benzodiazepiny lub inne leki uspokajające potrzebna jest mniejsza dawka desfluranu (patrz punkt 4.5).

Podtrzymanie znieczulenia u dzieci

Desfluran jest wskazany do stosowania w podtrzymywaniu znieczulenia u niemowląt i dzieci. Znieczulenie na poziomie odpowiednim do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego można u dzieci podtrzymać desfluranem w stężeniu końcowo-wydechowym od 5,2% do 10% podawanym z podtlenkiem azotu lub bez niego. Choć odnotowano przypadki krótkotrwałego podawania desfluranu w stężeniach końcowo wydechowych sięgających nawet 18%, w przypadku podawania desfluranu w dużych stężeniach jednocześnie z podtlenkiem azotu należy dopilnować, aby stężenie tlenu w mieszaninie wdechowej wynosiło przynajmniej 25%.

Desfluranu nie należy stosować do podtrzymywania znieczulenia u niezaintubowanych dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na częstsze wywoływanie działań niepożądanych w obrębie układu oddechowego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Stosowanie w chirurgii stomatologicznej

Stosowanie produktu leczniczego Desfluran Piramal w stomatologii ograniczone jest jedynie do szpitali i ambulatoryjnych zabiegów chirurgicznych (patrz punkt 4.3).

Specjalne populacje

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek i wątroby

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek lub wątroby oraz podczas zabiegów przeszczepienia nerki z powodzeniem stosowano desfluran w stężeniach od 1% do 4% w skojarzeniu z podtlenkiem azotu lub tlenem. Z uwagi na niski stopień metabolizowania nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby.

Wprowadzenie do znieczulenia u pacjentów neurochirurgicznych

U pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym podwyższonym ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) desfluran powinien być podawany w stężeniu odpowiadającym 0,8 MAC lub mniejszym w skojarzeniu z indukcją znieczulenia przy użyciu barbituranów oraz z hiperwentylacją (hipokapnią) aż do momentu odbarczenia mózgu. Należy poświęcić należytą uwagę na utrzymywanie odpowiedniego ciśnienia perfuzyjnego w krążeniu mózgowym. (patrz punkt 4.4).

Stosowanie desfluranu u pacjentów z hipowolemią, niedociśnieniem tętniczym lub w złym stanie ogólnym

Tak jak w przypadku innych silnych wziewnych środków znieczulających u tych pacjentów zaleca się stosowanie mniejszych stężeń desfluranu.

Sposób podawania

Desfluran podaje się wziewnie.

4.3 Przeciwwskazania

Desfluranu nie wolno stosować:

- U pacjentów, w wypadku których istnieją przeciwwskazania do znieczulenia ogólnego.
- U pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na halogenowe środki znieczulające, inne węglowodory halogenowane.
- U pacjentów ze stwierdzoną lub podejrzaną skłonnością do hipertermii złośliwej (ang. malignant hyperthermia, MH) bądź z dziedziczną skłonnością do hipertermii złośliwej.
- Do indukcji znieczulenia u dzieci ze względu na istotne ryzyko wystąpienia kaszlu, zatrzymywania oddechu, bezdechu, skurczu krtani i zwiększonego wydzielania śliny.
- Do podtrzymywania znieczulenia u niezaintubowanych dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na częstsze wywoływanie działań niepożądanych w obrębie układu oddechowego.
- Jako jedyne leku znieczulającego u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca lub u pacjentów, u których przyspieszenie częstości akcji serca lub podwyższenie ciśnienia tętniczego byłyby niepożądane.
- U pacjentów, u których stwierdzono w przeszłości zapalenie wątroby lub wystąpiło zaburzenie czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i o nieustalonej etiologii (np. żółtaczką, gorączką o nieustalonej etiologii bądź leukocytozą/eozynofilią) po zastosowaniu halogenowego leku znieczulającego.
- U pacjentów poddających się zabiegom stomatologicznym wykonywanym poza terenem szpitala lub oddziału chirurgii jednego dnia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Desfluran należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów niezaintubowanych.

Hipertermia złośliwa (malignant hyperthermia, MH)

U osób podatnych (z hipertermią złośliwą lub miopatią, np. dystrofią mięśniową, zespołem Kinga-Denborough, dystrofią miotoniczną, miopatią typu „*central core*” w wywiadzie) silnie działające wziewne leki znieczulające mogą wprowadzać mięśnie szkieletowe w stan hipermetabolizmu, skutkujący zwiększeniem zapotrzebowania na tlen i pojawieniem się zespołu objawów klinicznych określanых mianem hipertermii złośliwej. Wykazano, że desfluran należy do czynników mogących wyzwać hipertermię złośliwą. Objawem sygnalizującym ten zespół jest hiperkapnia, której mogą towarzyszyć: sztywność mięśni, częstoskurcz, przyspieszenie oddechu, sinica, arytmie i/lub niestabilne ciśnienie tętnicze. Część tych nieswoistych objawów może się też pojawić w trakcie płytkiego znieczulenia: ostra hipoksja, hiperkapnia i hipowolemia. Leczenie hipertermii złośliwej polega na odstawieniu produktów leczniczych wyzwalających ten zespół, podaniu dożylnym soli sodowej dantrolenu i wszczęciu terapii podtrzymującej. W związku z możliwością wystąpienia w późniejszym czasie niewydolności nerek należy monitorować i w miarę możliwości podtrzymywać diurezę.

Desfluranu nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do hipertermii złośliwej. Zgłaszane były przypadki pacjentów, u których w czasie przyjmowania desfluranu hipertermia złośliwa doprowadziła do zgonu.

Hiperkaliemia okołozabiegowa

W związku ze stosowaniem wziewnych leków znieczulających opisywano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy, które u pacjentów w okresie pooperacyjnym prowadziło do zaburzeń rytmu serca, czasami zakończonych zgonem. Schorzenie to zostało opisane u pacjentów z chorobami nerwowo mięśniowymi – zarówno w postaci jawnej, jak i utajonej – szczególnie u pacjentów z dystrofią mięśniową Duchenne’a. W większości z tych przypadków (jednak nie we wszystkich) stwierdzono związek z zastosowaniem suksametonium (sukcynylocholiny). U pacjentów tych stwierdzano objawy uszkodzenia mięśni, którym towarzyszyło zwiększone stężenie kinazy kreatynowej w surowicy oraz mioglobulinuria. Choć obraz kliniczny przypominał hipertermię

złośliwą, to u żadnego z tych chorych nie występowały takie objawy, jak sztywność mięśniowa czy nadmiernie przyspieszony metabolizm.

W przypadku hiperkaliemii i arytmii zaleca się natychmiastowe wdrożenie intensywnego leczenia. Następnie wskazane jest przeprowadzenie diagnostyki w kierunku utajonej choroby nerwowo-mięśniowej. Podobnie możliwe występowanie ukrytej choroby nerwowo-mięśniowej zostaje następnie wyjaśnione.

Położnictwo

Z powodu zbyt małej liczby przebadanych pacjentek nie zostało dotychczas ustalone, czy stosowanie desfluranu do zabiegów położniczych jest bezpieczne. Desfluran działa rozkurczająco na mięsień macicy i zmniejsza maciczo-łożyskowy przepływ krwi. (Patrz punkt 4.6)

Zwiększenie stężenia glukozy

Stwierdzono związek pomiędzy zastosowaniem desfluranu i śródoperacyjnym zwiększeniem stężenia glukozy.

Wpływ na wątrobę

Po stosowaniu halogenowych leków znieczulających opisywano przypadki zaburzeń czynności wątroby, żółtaczkę i martwicę wątroby ze skutkiem śmiertelnym, a takie reakcje wydają się wskazywać na nadwrażliwość. Desfluran może powodować alergiczne zapalenie wątroby u pacjentów uczulonych wskutek wcześniejszego kontaktu z halogenowymi lekami znieczulającymi. Marskość wątroby, wirusowe zapalenie wątroby czy inne wcześniej rozpoznane schorzenie wątroby może uzasadniać zastosowanie leku znieczulającego spoza grupy halogenowych leków znieczulających.

Zwiększenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR)

U pacjentów ze zmianami w przestrzeni wewnątrzczaszkowej desfluran może powodować proporcjonalny do dawki wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Desfluran powinien być u tych pacjentów podawany w stężeniu odpowiadającym 0,8 MAC lub mniejszym w połączeniu z indukcją znieczulenia przy użyciu barbituranów oraz z hiperwentylacją (hipokapnią) aż do momentu odbarczenia mózgu. Należy poświęcić należytą uwagę na utrzymywanie odpowiedniego ciśnienia perfuzyjnego w krążeniu mózgowym.

W przypadku podwyższonego ryzyka wystąpienia nadciśnienia śródczaszkowego zastosowanie desfluranu nie jest zalecane.

Choroby układu krążenia

U pacjentów z chorobą wieńcową bardzo ważne jest utrzymanie prawidłowej hemodynamiki, aby zapobiec niedokrwieniu mięśnia sercowego. Po szybkim zwiększeniu stężenia desfluranu obserwowano znaczące podwyższenie tętna, średniego ciśnienia tętniczego i zwiększenie stężenia adrenaliny oraz noradrenaliny. Desfluranu nie należy stosować jako jedyne leku znieczulającego u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej, jak również u pacjentów, u których nie jest pożądane przyspieszenie akcji serca lub wzrost ciśnienia tętniczego. Może on być stosowany z innymi lekami, najlepiej zaś z dożylnie podawanymi opioidami i lekami nasennymi.

Podczas podtrzymywania znieczulenia zwyżki częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego występujące po szybkim stopniowym zwiększaniu stężenia końcowo-wydechowego desfluranu niekoniecznie świadczą o niedostatecznie głębokim poziomie znieczulenia. Zmiany wywołane aktywacją układu współczulnego ustępują mniej więcej w ciągu 4 minut. Zwyżki częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego, które pojawiają się przed szybkim zwiększeniem stężenia desfluranu albo bez zwiększenia stężenia tego leku, można natomiast interpretować jako oznaki płytkiego znieczulenia.

W miarę pogłębiania się znieczulenia nasilają się niedociśnienie i depresja oddechowa.

W związku z zastosowaniem desfluranu obserwowano wystąpienie arytmii. Wszystkich pacjentów, u których prowadzone jest znieczulenie desfluranem, należy ciągle monitorować. Konieczne jest monitorowanie parametrów, takich jak EKG, ciśnienie krwi, saturacja tlenem oraz pCO₂ po wydechu w miejscu, gdzie dostępny jest kompletny sprzęt do resuscytacji i gdzie personel został przeszkolony w technikach resuscytacji.

Wysuszone pochłaniacze CO₂

Desfluran może wchodzić w reakcję z wysuszonymi pochłaniaczami dwutlenku węgla (CO₂), w wyniku której powstaje tlenek węgla, co może powodować zwiększenie stężenia karboksyhemoglobiny u niektórych pacjentów. Z opublikowanych opisów przypadków wynika, że wapno barowe i wapno sodowane ulegają wysuszeniu podczas przepuszczania świeżych gazów przez zbiornik z CO₂, przy szybkim tempie przepływu, przez wiele godzin lub dni. Kiedy pochłaniacz jest prawidłowo uwodniony, ilość powstającego CO nie jest klinicznie istotna. Należy ściśle przestrzegać opracowanej przez producenta instrukcji użycia pochłaniacza CO₂. Jeśli lekarz podejrzewa, że pochłaniacz CO₂ może być wysuszony, powinien wymienić go przed podaniem desfluranu.

Ból poznieczuleniowy

Należy wziąć pod uwagę szybkie wybudzenie przy stosowaniu desfluranu w przypadkach, w których przewiduje się ból poznieczuleniowy. Należy zadbać o to, aby pacjent na zakończenie zabiegu lub zaraz po przeniesieniu na salę wybudzeń otrzymał odpowiednie leczenie przeciwbólowe.

Ogólne środki ostrożności

Należy z ostrożnością podchodzić do powtarzania znieczulenia w krótkich odstępach czasu. Działanie desfluranu u pacjentów z hipowolemią, niedociśnieniem tętniczym lub w złym stanie ogólnym nie było szczegółowo badane. U tych pacjentów zaleca się stosowanie mniejszych stężeń. Desfluranu nie powinno się podawać pacjentom ze skłonnościami bronchospastycznymi ze względu na ryzyko wystąpienia skurczu oskrzeli. Podczas wprowadzania do znieczulenia może wystąpić krótkotrwałe ciągłe pobudzenie.

Zabiegi chirurgiczne na uchu środkowym

Desfluran, podobnie jak pozostałe wziewne leki znieczulające, powoduje wzrost ciśnienia w uchu środkowym, szczególnie u dzieci, w związku z czym w trakcie znieczulenia desfluranem zaleca się monitorowanie ciśnienia w uchu środkowym.

Dzieci i młodzież

Desfluran nie jest wskazany do indukcji znieczulenia z zastosowaniem maski krtaniowej lub twarzowej u dzieci i niemowląt ze względu na dużą częstość występowania kaszlu, zatrzymania oddechu, bezdechu, skurczu krtani i nadmiernego wytwarzania wydzielin.

Desfluran nie jest wskazany do stosowania w podtrzymywaniu znieczulenia u niezaintubowanych dzieci.

Desfluran należy stosować z zachowaniem ostrożności u dzieci z astmą w wywiadzie lub po niedawno przeżytym zakażeniu górnych dróg oddechowych, gdyż występuje u nich zwiększone ryzyko skurczu oskrzeli i zwiększony opór dróg oddechowych.

Po wybudzeniu ze znieczulenia u dzieci przez krótki okres może wystąpić stan pobudzenia uniemożliwiający współpracę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowany w skojarzeniu z desfluranem podtlenek azotu powoduje zmniejszenie wartości MAC

desfluranu (Patrz Tabela 1).

Depolaryzujące i niedepolaryzujące środki zwiotczające

Desfluran nasila działanie powszechnie stosowanych leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

W tabeli 2 podano dawki pankuronium, atrakurium, suksametonium i wekuronium potrzebne do zahamowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w 95% (ED95) przy różnych stężeniach desfluranu (są to dokładnie te same dawki, co w przypadku izofluranu). Wartość ED95 dla wekuronium jest o 14% mniejsza przy podawaniu desfluranu niż przy stosowaniu izofluranu. Ponadto czas ustępowania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego w przypadku stosowania desfluranu jest dłuższy niż w przypadku stosowania izofluranu.

Tabela 2. Dawka środka zwiotczającego (mg/kg), która wywołuje 95% zahamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.

MAC desfluranu	Pankuronium	Atrakurium	Suksametonium	Wekuronium
0,65. MAC /60% N ₂ O/O ₂	0,026	0,133	* n/o	* n/o
1,25. MAC / 60% N ₂ O/O ₂	0,018	0,119	* n/o	* n/o
1,25. MAC / 100% O ₂	0,022	0,120	0,360	0,019

* n/o = nie oznaczono

W celu ustalenia dokładnej dawki zalecane jest wykorzystanie relaksometrii.

Leki podawane przed znieczuleniem

W badaniach klinicznych nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie niepożądanych interakcji ani z powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi podawanymi przed znieczuleniem, ani z produktami leczniczymi stosowanymi w trakcie znieczulenia (dożylnymi i miejscowymi środkami znieczulającymi). Nie ustalono wpływu desfluranu na dostępność innych produktów leczniczych.

Opioidy i benzodiazepiny

U pacjentów znieczulanych desfluranem w różnych stężeniach i otrzymujących wzrastające dawki fentanylu lub midazolamu wykazano zmniejszenie zapotrzebowania na leki znieczulające lub zmniejszone MAC. (Patrz Tabela 3). Podobnego wpływu na MAC należy spodziewać się w przypadku innych opioidowych i uspokajających produktów leczniczych.

Tabela 3. Wpływ fentanylu lub midazolamu na MAC desfluranu

	Stężenie* (%) desfluranu w O ₂	% zmniejszenie stężenia
Bez fentanylu	6,33-6,35	-
Fentanyl (3 mikrogramów/kg)	3,12-3,46	46-51
Fentanyl (6 mikrogramów/kg)	2,25-2,97	53-64
Bez midazolamu	5,85-6,86	-
Midazolam (25 mikrogramów/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 mikrogramów/kg)	4,88	16,6

* Pacjenci w wieku 18–65 lat.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z powodu zbyt małej liczby przebadanych pacjentek nie zostało dotychczas ustalone, czy stosowanie desfluranu do zabiegów położniczych jest bezpieczne. Desfluran działa rozkurczająco na mięsień macicy i zmniejsza maciczo-łożyskowy przepływ krwi.-Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Desfluran powinien być stosowany u kobiet w ciąży tylko w razie bezwzględnej konieczności.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania desfluranu/metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmić piersią, czy nie podawać produktu Desfluran Piramal, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. Nie należy karmić piersią po podaniu znieczulenia aż do momentu eliminacji desfluranu (ok. 24 godziny).

Płodność

Brak danych dotyczących możliwego wpływu desfluranu na płodność u ludzi. U szczurów zaobserwowano wpływ na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych na temat wpływu znieczulenia desfluranem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn po wybudzeniu. Pacjentów należy jednak poinformować, że po znieczuleniu ogólnym zdolność wykonywania tych czynności może być zaburzona. Zaleca się zatem nie wykonywać tych czynności przez okres 24 godzin od znieczulenia.

4.8 Działania niepożądane

Desfluran może wywoływać zależną od dawki depresję krążeniowo-oddechową oraz nieznaczne śródoperacyjne zwiększenie glikemii. Większość działań niepożądanych cechuje się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego. W okresie pooperacyjnym opisuje się nudności i wymioty, które są częstymi następstwami zabiegu operacyjnego i znieczulenia ogólnego i które mogą być wywoływane przez wziewne leki znieczulające, inne produkty lecznicze podawane w trakcie zabiegu operacyjnego lub po jego zakończeniu, a także mogą stanowić reakcję organizmu pacjenta na sam zabieg operacyjny.

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych pogrupowano zgodnie z następującą klasyfikacją:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane w podziale na grupy na podstawie klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wg MedDRA.

Tabela 4. Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Koagulopatia	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia Hipokaliemia Kwasica metaboliczna	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Wstrzymywanie oddechu Pobudzenie psychoruchowe	Często Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Senność Drgawki Zawroty głowy ³ Migrena ³ Encefalopatia ³	Często Niezbyt często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek Wrzodziejące zapalenie rogówki ³ Przekrwienie gałki ocznej ³ Zmniejszona ostrość widzenia ³ Podrażnienie oka ³ Ból oka ³ Przemijająca ślepotą ³	Często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Arytmia węzłowa Bradykardia Tachykardia Zawał mięśnia sercowego Niedokrwienie mięśnia sercowego Arytmia Zatrzymanie akcji serca <i>Torsade de pointes</i> Niewydolność komorowa Hipokineza komór serca Migotanie przedsionków Tachyarytmia ³ Kołatanie serca ³	Często Często Często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Rozszerzenie naczyń Złośliwe nadciśnienie tętnicze Krwotok Niedociśnienie Wstrząs	Często Niezbyt często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bezdech senny ¹ Kaszel ¹ Skurcz krtani ² Hipoksja ¹ Niewydolność oddechowa Duszność Skurcz oskrzeli Krwioplucie	Często Często Często Niezbyt często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty ¹ Nudności ¹ Nadmierne wydzielanie śliny ¹	Bardzo często Bardzo często Często

	Zapalenie trzustki ostre Ból brzucha	Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby Martwica wątroby Zapalenie wątroby Cholestaza Żółtaczka Zaburzenie czynności wątroby Choroba wątroby Zażółcenie twardówki oczu ³	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka Rumień Odczucie pieczenia skóry ³	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni Rabdomioliza	Niezbyt często Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Hipertermia złośliwa Osłabienie Dyskomfort Zmęczenie ³	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej Nieprawidłowy zapis EKG Wydłużenie odstępu QTc w EKG Zmiany w zakresie odcinka ST-T w EKG Odwroćenie załamka T w Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Nieprawidłowe wartości parametrów układu krzepnięcia Zwiększone stężenie amoniaku Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi Zwiększone stężenie glukozy we krwi	Często Często Często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ³	Pobudzenie psychoruchowe pooperacyjne	Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Częstość nieznana

1 Działanie niepożądane występujące podczas indukcji i podtrzymania znieczulenia

2 Działanie niepożądane występujące podczas indukcji znieczulenia

3 Działanie niepożądane opisywane przez osoby niebędące pacjentami po przypadkowej ekspozycji

Dzieci i młodzież

Częstość występowania, rodzaj i nasilenie powyższych działań niepożądanych uważane są za identyczne u dzieci i dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy i leczenie przedawkowania

Spodziewane objawy podmiotowe przedawkowania desfluranu są podobne do objawów występujących podczas stosowania innych leków wziewnych, z pogłębieniem znieczulenia, depresją krążeniową i(lub) oddechową u pacjentów samodzielnie oddychających oraz niedociśnieniem tętniczym u pacjentów wentylowanych, u których tylko na późnym etapie może dojść do hiperkapnii i niedotlenienia.

W przypadku przedawkowania należy wykonać następujące czynności: przerwać podawanie desfluranu, udrożnić drogi oddechowe i rozpocząć wspomaganą lub kontrolowaną wentylację czystym tlenem. Wspierać i podtrzymywać odpowiednią hemodynamikę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakologiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ nerwowy; leki znieczulające; do znieczulenia ogólnego; węglowodory halogenowane; kod ATC: N01AB07

Desfluran należy do grupy halogenowanych metyloetyloeterów stosowanych w postaci wziewnej do uzyskania zależnej od dawki, odwracalnej utraty świadomości i uczucia bólu, zahamowania zależnej od woli aktywności motorycznej, stłumienia odruchów autonomicznych oraz depresji układu oddechowego i układu krążenia.

Innymi przedstawicielami tej grupy substancji są enfluran i izofluran, które są halogenowane zarówno chlorem jak i fluorem. Desfluran jest halogenowany wyłącznie fluorem.

Zgodnie z przewidywaniami wynikającymi ze znajomości struktury desfluranu, współczynnik dyfuzji desfluranu we krwi (0,42) jest mniejszy niż w przypadku wszystkich dostępnych wziewnych leków znieczulających (izofluran wykazuje współczynnik rozdziału krew/gaz wynoszący 1,4) i nieco mniejszy niż w przypadku podtlenku azotu (0,46). Z danych tych wynika, że desfluran powinien spełniać wymogi leku cechującego się szybkim wybudzaniem ze znieczulenia.

Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno indukcja, jak i wybudzanie podczas stosowania desfluranu są szybsze niż w przypadku izofluranu, przy podobnym profilu sercowo-naczyniowym. Podczas monitorowania EEG w trakcie znieczulenia desfluranem nie wykryto obniżenia progu drgawkowego ani innych działań niepożądanych na ośrodkowy układ nerwowy, a jednoczesne podawanie pomocniczych produktów leczniczych nie wywoływało żadnych niespodziewanych ani toksycznych reakcji rejestrowanych w EEG.

Dotychczasowe badania kliniczne oceniające niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego i śmierć jako parametry końcowe nie wykazały, aby wpływ desfluranu na tętniczki wieńcowe był związany z podkradaniem wieńcowym lub niedokrwieniem mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą wieńcową.

W badaniach na świniami podatnych na hipertermię złośliwą wykazano, że desfluran to bardzo silny czynnik wywołujący hipertermię złośliwą.

Działanie farmakologiczne desfluranu jest zależne od dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka ogólna

Jak przewidziano na podstawie profilu fizykochemicznego leku badania farmakokinetyczne na zwierzętach i ludziach dowiodły, że desfluran szybciej od innych wziewnych leków znieczulających dyfunduje do organizmu, co pozwala na szybszą indukcję znieczulenia. Jest on także szybciej wypłukiwany z organizmu, pozwalając na szybkie wybudzenie pacjenta i elastyczność w doborze głębokości znieczulenia. Desfluran jest eliminowany przez płuca i jest metabolizowany tylko w niewielkim stopniu (0,02%), stąd jego mały potencjał toksyczności.

Charakterystyka u pacjentów

Działanie farmakologiczne jest wprost proporcjonalne do wdychanego stężenia desfluranu. Główne działania niepożądane są zaostrzeniem działania farmakologicznego leku.

MAC (minimalne stężenie pęcherzykowe) zmniejsza się z wiekiem. U pacjentów z hipowolemią, niskim ciśnieniem tętniczym oraz ogólnie osłabionych zaleca się zmniejszenie dawkowania zgodnie z treścią punktu 4.4.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo farmakologiczne, toksyczność ostra i podostra

Z danych nieklinicznych na temat toksyczności ostrej i podostrej desfluranu wynika, że lek ten wywołuje w sposób proporcjonalny do stężenia przewidywalną i możliwą do kontrolowania depresję układu oddechowego i układu krążenia. Nie odnotowano w tym przypadku żadnych narządowo-swoistych działań toksycznych.

U świń, desfluran nie uwarżliwiał mięśnia sercowego na podaną egzogennie adrenalinę. W wybranych modelach zwierzęcych desfluran wydaje się wywoływać rozszerzenie naczyń wieńcowych na poziomie tętniczek w sposób podobny do izofluranu. W zwierzęcym modelu naśladującym chorobę naczyń wieńcowych, z wykorzystaniem przytomnych psów z założonymi na stałe implantami, desfluran nie zmieniał przepływu krwi z obszaru mięśnia sercowego zależnego od krążenia obocznego do prawidłowo ukrwionych obszarów („podkradanie wieńcowe”).

Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach nad toksycznym wpływem na zarodek, w których szczurom i królikom podawano desfluran podczas fazy organogenezy, stwierdzono szkodliwy wpływ na zarodek po ekspozycji na poziomie 4 MACgodziny na dobę (łącznie ok. 40 MAC godzin). Po ekspozycji na poziomie łącznie 10 MAC godzin nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych.

U szczurów, w okresie ciąży i karmienia piersią, stwierdzono zwiększenie liczby utraconych zarodków po zagnieżdzeniu i zmniejszony przyrost masy ciała potomstwa przy poziomie ekspozycji matki wynoszącym 4 MAC godziny na dobę. W tym samym okresie ekspozycja matek wynosząca 1 MAC godzinę na dobę nie powodowała żadnych działań niepożądanych. Wszystkie z działań niepożądanych zaobserwowanych u płodu lub potomstwa ograniczały się do grup, w których wystąpiła toksyczność u matki (zgon i zmniejszony przyrost masy ciała), co oznacza, że działania stwierdzane u potomstwa mogą odzwierciedlać działanie farmakologiczne desfluranu u samicy.

Płodność samców i samic szczura zmniejszała się przy ekspozycji na poziomie 4 MAC godzin na dobę. Działania te ograniczały się do tych grup dawkowania, w których stwierdzono toksyczny wpływ na matkę.

Opublikowane badania na zwierzętach (w tym na ssakach naczelnych) z użyciem dawek powodujących lekkie lub umiarkowane znieczulenie wykazują, że stosowanie środków znieczulających w okresie szybkiego rozwoju mózgu lub synaptogenezy powoduje utratę komórek w rozwijającym się mózgu, której mogą towarzyszyć długotrwałe upośledzenia funkcji poznawczych. Znaczenie kliniczne obserwowanych skutków nieklinicznych nie jest znane.

Mutagenność

W szczegółowym programie badawczym obejmującym doświadczenia *in vivo* i *in vitro* nie wykazano mutagennych właściwości desfluranu.

Rakotwórczość

Nie prowadzono długookresowych badań rakotwórczości desfluranu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Desfluran może wchodzić w reakcję z wysuszonymi pochłaniaczami dwutlenku węgla (CO₂), w wyniku której powstaje tlenek węgla (CO).

W celu zminimalizowania ryzyka powstawania tlenku węgla w obwodach zamkniętych oraz możliwości zwiększenia stężenia karboksyhemoglobiny należy używać wyłącznie świeżych (wilgotnych) pochłaniaczy dwutlenku węgla.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać butelkę w pozycji pionowej szczelnie zamkniętą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 250 ml wykonana ze szkła oranżowego typu III, z powłoką z PVC na zewnątrz butelki, z zamknięciem z HDPE/ EPDM i aluminiowym uszczelnieniem.

Produkt dostarczany jest w pudełkach po 6 butelek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Przypadkowa ekspozycja personelu medycznego na desfluran może powodować narażenie na działania niepożądane.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Piramal Critical Care B.V.

Rouboslaan 32, 2252 TR

Voorschoten
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23684

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.01.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.04.2019