

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suprane, płyn do inhalacji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna butelka zawiera 240 ml desfluranu (*Desfluranum*).

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Płyn do inhalacji

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Suprane jest wskazany do stosowania jako anestetyk wziewny w celu indukcji i (lub) podtrzymania znieczulenia podczas szpitalnych i ambulatoryjnych zabiegów chirurgicznych u dorosłych oraz do podtrzymania znieczulenia podczas szpitalnych i ambulatoryjnych zabiegów chirurgicznych u dzieci. Suprane nie jest wskazany do indukcji znieczulenia u dzieci.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Sposób podawania

Desfluran podaje się metodą wziewną. W celu uzyskania odpowiedniego stężenia desfluranu lek należy podawać przy użyciu parownika specjalnie skonstruowanego i przeznaczonego do podawania desfluranu.

##### Premedykacja

Premedykację należy dobrać indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta. O doborze leków antycholinergicznym decyduje lekarz anestezjolog.

##### Dawkowanie

Minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC) desfluranu jest zależne od wieku pacjenta, wyznaczone wartości pokazuje tabela zamieszczona poniżej:

Wiek	MAC	
	100% tlenu	60% podtlenu azotu
0 - 1 rok	8,95 - 10,65%	5,75 - 7,75%*
1 - 12 lat	7,20 - 9,40%	5,75 - 7,00%**
18 - 30 lat	6,35 - 7,25%	3,75 - 4,25%
30 - 65 lat	5,75 - 6,25%	1,75 - 3,25%
ponad 65 lat	5,17±0.6%	1,67±0.4%

\* 3 - 12 miesięcy

\*\* 1 - 5 lat

### **Wprowadzenie do znieczulenia**

Wdychanie desfluranu w stężeniach od 4% do 11% wywołuje znieczulenie ogólne w ciągu 2 do 4 minut. W badaniach klinicznych stosowano większe stężenia, nawet do 15%. Tak duże stężenie wywołuje proporcjonalne rozcieńczenie ilości dostępnego tlenu. Duże stężenie leku może wywoływać działania niepożądane ze strony górnych dróg oddechowych, dlatego urządzenia do podawania tlenu i prowadzenia resuscytacji krążeniowo-oddechowej muszą być dostępne do natychmiastowego użycia.

Podczas indukcji znieczulenia może niekiedy wystąpić krótkotrwały okres pobudzenia.

### Stosowanie u dzieci

Desfluran nie jest zalecany do indukcji znieczulenia ogólnego u dzieci (tzw. znieczulenia „na maskę”) ze względu na dużą częstość występowania skurczu krtani, zwiększone wydzielanie śliny, zatrzymanie oddechu i kaszel.

### **Podtrzymywanie znieczulenia**

W przypadku jednoczesnego stosowania podtlenku azotu do utrzymania odpowiedniego poziomu znieczulenia chirurgicznego wystarcza stężenie desfluranu w granicach od 2% do 6%. W przypadku stosowania powietrza wzbogaconego tlenem lub czystego tlenu konieczne mogą być stężenia od 2,5% do 8,5%. Jakkolwiek przez krótki okres można stosować nawet 18% stężenia desfluranu, należy się upewnić czy podczas jednoczesnego podawania podtlenku azotu stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej nie jest mniejsze niż 25%.

W przypadku konieczności dodatkowego, głębszego zwiotczenia mięśni można podać dodatkową dawkę środków zwiotczających.

### Dawkowanie w przypadku niewydolności wątroby lub nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością wątroby lub nerek oraz podczas zabiegów przeszczepu nerki stosowano z powodzeniem stężenie desfluranu od 1% do 4% w połączeniu z mieszaniną tlenu i podtlenku azotu.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Desfluran nie powinien być stosowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do znieczulenia ogólnego.

Lek jest również przeciwwskazany w przypadku pacjentów o udowodnionej nadwrażliwości na pochodne halogenowane oraz u osób o znanej lub genetycznie uwarunkowanej podatności na wystąpienie hipertermii złośliwej.

Desfluran nie powinien być używany do indukcji znieczulenia u pacjentów z podwyższonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca oraz u osób, u których niewskazane jest przyspieszenie akcji serca i wzrost ciśnienia tętniczego krwi.

Nie należy stosować leku u pacjentów, u których po uprzednim podaniu anestetyków halogenowanych wystąpiło zaburzenie czynności wątroby, niewyjaśniony wzrost temperatury lub leukocytoza.

### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Desfluran powinien być stosowany wyłącznie przez osoby przeszkolone w zakresie znieczulania ogólnego i tylko przy użyciu parowników specjalnie skonstruowanych i przeznaczonych do stosowania z tym lekiem. Na miejscu powinien być dostępny sprzęt niezbędny do utrzymania drożności dróg oddechowych, prowadzenia sztucznej wentylacji, podawania mieszanki wzbogaconej tlenem oraz prowadzenia resuscytacji krążeniowej, gotowy do natychmiastowego użycia. W miarę pogłębiania znieczulenia ciśnienie tętnicze obniża się i nasila się depresja oddechowa.

Desfluran nie jest polecany do indukcji znieczulenia u dzieci poniżej 12 lat ze względu na często występujący u tej grupy pacjentów kaszel, zatrzymanie oddechu, bezdech, skurcz krtani i zwiększone wydzielanie śliny.

U pacjentów z guzami mózgu desfluran, podobnie jak inne anestetyki wziewne, może zwiększać ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego oraz ciśnienie śródczaszkowe.

Pacjentom tym, przed dekompresją czaszki desfluran należy podawać w stężeniu pęcherzykowym 0,8 MAC lub mniejszym, w połączeniu z indukcją barbituranami i hiperwentylacją (hipokapnia). Szczególną uwagę należy zwrócić na utrzymanie właściwego ciśnienia perfuzyjnego mózgu.

Stosowanie desfluranu u pacjentów z hipowolemią, obniżonym ciśnieniem tętniczym i ogólnie osłabionych nie było szczegółowo badane. Podobnie jak w przypadku innych, silnych, wziewnych środków znieczulających u tej grupy pacjentów zaleca się stosowanie mniejszych stężeń leku. Wykazano, że desfluran może wywoływać hipertermię złośliwą. W przypadku wystąpienia takiej reakcji do jej odwrócenia zaleca się podanie soli sodowej dantrolenu. Desfluranu nie należy podawać pacjentom o znanej skłonności do hipertermii złośliwej.

Nie zaleca się stosowania desfluranu w zabiegach położniczych z uwagi na ograniczone doświadczenie w tym zakresie.

Lek nie powinien być podawany pacjentom ze skłonnością do skurczu oskrzeli ponieważ może on taki skurcz wywołać.

Doświadczenie z zastosowaniem desfluranu do powtarzanych znieczuleń jest wciąż niewystarczające, aby określić zalecenia w tym zakresie. Podobnie jak w przypadku innych środków znieczulających z grupy pochodnych halogenowanych ponowne znieczulenie tego samego pacjenta w krótkim odstępie czasu po poprzednim znieczuleniu powinno być rozważane i przeprowadzone z dużą ostrożnością.

Tak jak inne anestetyki halogenowane desfluran może wywołać alergiczne zapalenie wątroby u pacjentów uczulonych przez wcześniejsze podawanie tych leków.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Działanie powszechnie stosowanych środków zwiotczających mięśnie jest potęgowane przez desfluran. U pacjentów otrzymujących opioidy, benzodiazepiny i inne środki uspokajające wymagane jest stosowanie mniejszych dawek desfluranu. Szczegółowe informacje poniżej. Ponadto stosowany równocześnie podtlenek azotu zmniejsza wartość MAC desfluranu (patrz: Dawkowanie). Podając desfluran łącznie z opioidami należy zachować szczególną ostrożność ze względu na depresyjny wpływ opioidów na ośrodek oddechowy.

#### **Niedepolaryzujące i depolaryzujące środki zwiotczające**

Dawki pankuronium, atrakurium, suksametonium i wekuronium niezbędne do wywołania 95% (ED<sub>95</sub>) zahamowania przewodnictwa nerwowo-mięśniowego przy różnych stężeniach desfluranu są podane w tabeli 1. Za wyjątkiem wekuronium dawki te są zbliżone do dawek stosowanych z izofluranem. ED<sub>95</sub> dla wekuronium jest o 14% mniejsze po podaniu z desfluranem niż z izofluranem. Ponadto ustępowanie wpływu na płytkę nerwowo-mięśniową przy jednoczesnym zastosowaniu desfluranu trwa dłużej niż po podaniu z izofluranem.

Badania kliniczne nie wykazały istotnych niepożądanych klinicznie interakcji z powszechnie stosowanymi środkami zwiotczającymi mięśnie.

**Tabela 1 - Dawki (mg/kg) środków zwiotczających mięśnie wywołujące 95% zahamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego**

Stężenie desfluranu	Pankuronium	Atrakurium	Suksametonium	Wekuronium
0,65% MAC/60%N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,026	0,133	B.D.*	B.D.*
1,25% MAC/60%N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,018	0,119	B.D.*	B.D.*
1,25% MAC/O <sub>2</sub>	0,022	0,120	0,360	0,019

\*B.D.= brak danych

### Opioidy i benzodiazepiny

Pacjenci znieczulani różnymi stężeniami desfluranu i otrzymujący przy tym zwiększające się dawki fentanylu wymagali znacznie mniejszych wartości MAC desfluranu do utrzymania głębokości znieczulenia. Podawanie zwiększanych dawek midazolamu powodowało nieznaczne zmniejszenie wartości MAC desfluranu. Wyniki są podane w tabeli 2. Zmniejszenie wartości MAC desfluranu jest podobne do obserwowanego przy podaniu izofluranu. Przewiduje się, że inne opioidy i leki uspokajające będą mieć podobny wpływ na wartość MAC omawianego preparatu.

**Tabela 2 - Desfluran 0,6 - 0,8 MAC/O<sub>2</sub>**

	* MAC (%)	zmniejszenie wartości MAC (w %)
bez fentanylu	6,33 - 6,35	-
fentanyl (3 µg/kg)	3,12 - 3,46	46 – 51
fentanyl (6 µg/kg)	2,25 - 2,97	53 – 64
bez midazolamu	5,85 - 6,86	-
midazolam (25 µg/kg)	4,93	15,7
midazolam (50 µg/kg)	4,88	16,6

\* dane dla przedziału wiekowego 18 - 65 lat

### 4.6. Ciąża i laktacja

Badania toksyczności desfluranu przeprowadzone na szczurach i królikach z zastosowaniem 1 MAC wykazały działanie toksyczne na płód prawdopodobnie związany z działaniem anestetyku podczas 40 kumulatywnych MAC-godzin ekspozycji.

Nie obserwowano żadnego działania niepożądanego podczas 10 kumulatywnych MAC-godzin ekspozycji.

U potomstwa zwierząt karmionego przez samice poddane w okresie ciąży i karmienia piersią (około 37 dni) 4 MAC-godzinnej ekspozycji na dobę obserwowano zwiększoną utratę masy ciała oraz zmniejszenie masy ciała.

Nie obserwowano żadnych działań niepożądanych w zakresie tych parametrów w przypadku samic poddanych przez ten sam okres 1 MAC-godzinie ekspozycji na dobę.

Wszystkie obserwowane skutki działania toksycznego u płodów lub potomstwa zwierząt były ograniczone do grup, w których u samic odnotowano działanie toksyczne (śmiertelność oraz utrata masy ciała) i dlatego też skutki u potomstwa zwierząt mogą być wynikiem działania farmakologicznego desfluranu na samice.

Brak dostatecznych danych pochodzących z kontrolowanych badań dotyczących działania desfluranu u kobiet ciężarnych. Dlatego też desfluran nie jest wskazany do stosowania podczas ciąży.

Nie zaleca się stosowania desfluranu u matek karmiących, ponieważ nie wiadomo czy przenika on do mleka matki.

### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie ma informacji dotyczących wpływu desfluranu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Jednakże pacjenci powinni zostać pouczeni, że po znieczuleniu ogólnym ich zdolność do wykonywania takich zadań może być zaburzona i dlatego powinni się od nich powstrzymać przez okres 24 godzin.

#### 4.8. Działania niepożądane

Podobnie jak w przypadku innych silnie działających anestetyków wziewnych desfluran może wywoływać zależny od dawki spadek ciśnienia tętniczego.

Obserwuje się również zależną od dawki depresję oddechową.

##### Działania niepożądane zależne od dawki:

- spadek ciśnienia tętniczego krwi;
- depresja oddechowa;
- zwiększenie przepływu mózgowego mogące prowadzić do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego;
- zaburzenia rytmu serca (tachykardia);
- niedokrwienie mięśnia sercowego.

##### Działania niepożądane niezależne od dawki:

- zwiększone wydzielanie śliny, zwłaszcza u dzieci;
- kaszel;
- skurcz krtani i oskrzeli;
- nudności i(lub) wymioty;
- przemijająca leukocytoza;
- zapalenie wątroby.

W badaniach klinicznych obejmujących dorosłych pacjentów (N=370) działania niepożądane związane ze stosowaniem desfluranu do wziewnej indukcji znieczulenia obejmowały (w nawiasie podano częstość występowania): kaszel (34%), zatrzymanie oddechu (30%), bezdech (15%), nadmierne wydzielanie śliny, skurcz krtani, spadek wysycenia oksyhemoglobiny (3 - 10%). Desfluran nie powinien być używany do indukcji znieczulenia u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej ani u chorych, u których niepożądane są zwężki ciśnienia tętniczego lub też przyspieszenie czynności serca. U pacjentów z chorobą wieńcową utrzymanie prawidłowych warunków hemodynamicznych jest istotne dla uniknięcia niedokrwienia mięśnia sercowego. Nudności i wymioty obserwowane w okresie pooperacyjnym często występują po zakończeniu zabiegów chirurgicznych przeprowadzanych w znieczuleniu ogólnym. Mogą być one wynikiem stosowania anestetyków wziewnych, innych środków podawanych śródoperacyjnie i po zabiegu oraz reakcją pacjenta na zabieg chirurgiczny.

Desfluran nie jest zalecany do indukcji znieczulenia u dzieci ze względu na często występujący u nich po jego podaniu kaszel, zatrzymanie oddechu, bezdech, skurcz krtani i zwiększone wydzielanie śliny.

Tak jak w przypadku wszystkich środków do znieczulenia ogólnego obserwowano przejściowe zwiększenie liczby białych krwinek nawet przy braku stresu wywołanego samą operacją. Podobnie jak w przypadku innych substancji tego typu wykazano, że znieczulenie przy użyciu desfluranu wywołuje hipermetabolizm mięśni szkieletowych prowadzący do znacznie zwiększonego zapotrzebowania na tlen i powodujący wystąpienie zespołu objawów klinicznych znanego pod nazwą hipertermii złośliwej. Na zespół ten składa się szereg niespecyficznych objawów takich jak hiperkapnia, sztywność mięśni, tachykardia, tachypnoe (przyspieszenie czynności oddechowej), sinica, zaburzenia rytmu i niestabilne ciśnienie tętnicze oraz nasilenie metabolizmu organizmu wyrażone wzrostem temperatury ciała. Leczenie obejmuje przerwanie podawania desfluranu, dożylną podanie soli sodowej dantrolenu oraz terapię wspomagającą. Jak dotąd opisano sporadyczne przypadki występowania hipertermii złośliwej podczas znieczulenia desfluranem. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z wywiadem wskazującym na ryzyko wystąpienia tego zespołu.

## 4.9. Przedawkowanie

### Doświadczenia kliniczne

Nie istnieją dane dotyczące przedawkowania substancji u ludzi.

### Objawy i leczenie przedawkowania

Przyjmuje się, że objawy przedawkowania desfluranu są podobne do występujących podczas stosowania innych anestetyków wziewnych i obejmują pogłębienie znieczulenia, depresję krążeniową i (lub) oddechową u pacjentów na własnym oddechu oraz spadek ciśnienia tętniczego u chorych wentylowanych, u których w późnej fazie może wystąpić także hiperkapnia i hipoksja. W przypadku przedawkowania lub objawów przypominających przedawkowanie należy wdrożyć następujące działania: przerwać podawanie desfluranu, zabezpieczyć drożność dróg oddechowych i rozpocząć wspomaganą lub sztuczną wentylację czystym tlenem; podtrzymywać działanie układu krążenia.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki znieczulające; węglowodory chlorowcowane.

Kod ATC: N01A B06

Desfluran należy do grupy halogenowanych metyloetyloeterów stosowanych w postaci wziewnej do uzyskania zależnej od dawki, odwracalnej utraty świadomości i doznań bólowych, zahamowania świadomej aktywności motorycznej, modyfikacji odruchów autonomicznych oraz sedacji układu oddechowego i układu krążenia. Innymi przedstawicielami tej grupy substancji są enfluran i jego izomer strukturalny - izofluran, które są halogenowane zarówno chlorem jak i fluorem. Desfluran jest halogenowany wyłącznie fluorem. Zgodnie z przewidywaniami wynikającymi ze znajomości jego struktury, niska stała podziału krew/gaz, wynosząca dla desfluranu 0,42 jest niższa niż dla innych silnie działających anestetyków wziewnych, takich jak izofluran (1,4) a nawet niż dla podtlenku azotu (0,46). Dane te tłumaczą szybkie wybudzanie ze znieczulenia desfluranem. Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno indukcja jak i wybudzanie podczas stosowania desfluranu były szybsze niż w przypadku izofluranu przy podobnym profilu krążeniowo-oddechowym obydwu płynów do anestezji wziewnej. Badania kliniczne nie zdołały jednak jednoznacznie potwierdzić szybszego wybudzania z anestezji desfluranem. W trakcie znieczulenia desfluranem nie obserwowano obniżenia progu drgawkowego ani innych niepożądanych zmian w elektroencefalogramie (EEG); podawane leki wspomagające również nie wywoływały nieprzewidzianych ani toksycznych odpowiedzi rejestrowanych w EEG.

Badania prowadzone na świniach genetycznie podatnych na wystąpienie hipertermii złośliwej wykazały, że desfluran jest potencjalnym induktorem tej reakcji.

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

### 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 anestetyków wziewnych dyfunduje do organizmu, co powoduje szybszą indukcję znieczulenia. Szybciej także jest wyplukiwany z tkanek, pozwalając na szybkie wybudzenie pacjenta i większą elastyczność w doborze głębokości

znieczulenia. Desfluran jest eliminowany przez płuca w stanie niezmienionym (jedynie 0,02% jest metabolizowane w organizmie).

### **Charakterystyka kliniczna**

MAC (minimalne stężenie pęcherzykowe) u ludzi zmniejsza się wraz z upływem lat. Stosowanie desfluranu u pacjentów z hipowolemią, niskim ciśnieniem tętniczym oraz ogólnie osłabionych wymaga zmniejszenia dawek leku zgodnie z omówieniem w punkcie 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Jak wynika z badań na świniach, desfluran nie uwrażliwia 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 desfluran nie zmieniał przepływu krwi z obszaru mięśnia sercowego zależnego od krążenia obocznego do prawidłowo ukrwionych obszarów („podkradanie wieńcowe”). Dotychczasowe badania kliniczne oceniające niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał i śmierć jako parametry końcowe nie wykazały, aby wpływ preparatu Suprane na tętniczki wieńcowe był związany z podkradaniem wieńcowym lub niedokrwieniem mięśnia sercowego u pacjentów z chorobą wieńcową. W szczegółowym programie badawczym obejmującym doświadczenia *in vivo* i *in vitro*, nie wykazano mutagennych właściwości desfluranu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Nie dotyczy

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie stwierdzono.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Preparat przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu w pozycji pionowej.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z oranżowego szkła z zamontowanym karbowanym zaworowym systemem zamknięcia lub butelki z aluminium pokryte od wewnątrz żywicą epoksyfenolową, z zamontowanym karbowanym zaworowym systemem zamknięcia w tekturowym pudełku.

1 lub 6 butelek po 240 ml w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Po użyciu leku należy szczelnie zamknąć butelkę zatyczką.

Desfluran powinien być stosowany wyłącznie przez osoby przeszkolone w zakresie znieczulania ogólnego i tylko przy użyciu parowników specjalnie skonstruowanych i przeznaczonych do stosowania z tym lekiem.

Obserwowano, że desfluran podobnie jak inne anestetyki z grupy pochodnych halogenowanych reaguje z suchymi pochłaniaczami dwutlenku węgla tworząc tlenek węgla. W celu zminimalizowania ryzyka powstawania tego toksycznego związku w obwodach zamkniętych oraz możliwości wzrostu stężeń karboksyhemoglobiny należy używać wyłącznie świeżych (wilgotnych) pochłaniaczy dwutlenku węgla.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Baxter Polska Sp. z o.o.  
ul. Kruczkowskiego 8  
00-380 Warszawa

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 8125

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

29.01.1999/18.03.2004/16.12.2008/01.09.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**