

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

SUPRANE 100% kvapalina na paru na inhaláciu

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Dezflurán 100 % (V/V). Jedna fľaša obsahuje 240 ml dezfluránu.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Kvapalina na paru na inhaláciu.  
Číra, bezfarebná kvapalina.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Dezflurán je indikovaný ako inhalačný agens na udržiavanie celkovej anestézie pri chirurgických zákrokoch u hospitalizovaných a ambulantných dospelých, dospelievajúcich pacientov a u intubovaných dojčiat a detí.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Podávanie celkovej anestézie musí byť individualizované na základe reakcie pacienta.

Dezflurán je indikovaný iba na udržiavanie a nie na navodenie anestézie (pozri časť 4.3 a 4.4).

##### Dávkovanie

Minimálna alveolárna koncentrácia (MAC) dezfluránu sa znižuje so zvyšujúcim sa vekom. Dávka dezfluránu sa má náležitým spôsobom upraviť. V tabuľke 1 sú uvedené zistené hodnoty MAC.

<b>Tabuľka 1</b>		
Hodnoty MAC dezfluránu podľa veku pacienta a inhalačnej zmesi (priemer $\pm$ smerodajná odchýlka (SD))		
Vek	100 % kyslík	60 % N <sub>2</sub> O/40 % O <sub>2</sub>
2 týždne	9,2 $\pm$ 0,0	-
10 týždňov	9,4 $\pm$ 0,4	-
9 mesiacov	10,0 $\pm$ 0,7	7,5 $\pm$ 0,8
2 roky	9,1 $\pm$ 0,6	-
3 roky	-	6,4 $\pm$ 0,4
4 roky	8,6 $\pm$ 0,6	-
7 rokov	8,1 $\pm$ 0,6	-
25 rokov	7,3 $\pm$ 0,0	4,0 $\pm$ 0,3
45 rokov	6,0 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,6
70 rokov	5,2 $\pm$ 0,6	1,7

##### Udržiavanie anestézie u dospelých

Pri podávaní pomocou kyslíka alebo kyslíkom obohateného vzduchu môže byť potrebný dezflurán v koncentráciách 2,5 až 8,5 %. Chirurgické úrovne anestézie sa môžu udržiavať u dospelých pri zníženej koncentrácii dezfluránu pri súbežnom použití oxidu dusného.

#### Súbežná liečba

Dezflurán možno kombinovať s inými liečivami bežne používanými pri anestézii vrátane sedatív, opioidov, myorelaxancií a iných plynov. Úpravy dávkovania, pozri časť 4.5.

#### *Osobitné populácie*

##### Dávkovanie pri poruche funkcie obličiek a pečene

U pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek alebo pečene a počas transplantácie obličiek boli úspešne použité koncentrácie 1 – 4 % dezfluránu v oxide dusnom/kyslíku. Z dôvodu minimálneho metabolizmu sa neočakáva potreba úpravy dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek ani pečene.

#### *Pediatrická populácia*

##### Udržiavanie anestézie u detí a dospievajúcich

Chirurgické úrovne anestézie sa môžu udržiavať u detí a dospievajúcich s koncentraciami na konci výdychu 5,2 až 10 % dezfluránu so súbežným používaním oxidu dusného alebo bez neho. Aj keď boli koncentrácie na konci výdychu až do 18 % dezfluránu podávané počas krátkych období, ak sa použijú vysoké koncentrácie s oxidom dusným, je dôležité zaistiť, aby vdýchnutá zmes obsahovala minimálne 25 % kyslíka.

#### *Starší pacienti*

##### Udržiavanie anestézie u starších pacientov

Pri podávaní pomocou kyslíka alebo kyslíkom obohateného vzduchu môže byť potrebný dezflurán v koncentráciách 5,5 až 7,4 %. Chirurgické úrovne anestézie u starších pacientov sa môžu udržiavať pri zníženej koncentrácii dezfluránu pri súbežnom použití oxidu dusného.

##### Spôsob podávania

Dezflurán sa podáva inhaláciou.

Dezflurán smú podávať iba osoby vyškolené na podávanie anestézie za použitia odparovača špeciálne navrhnutého a určeného na používanie s dezfluránom.

Všetci pacienti, u ktorých sa používa anestézia dezfluránom, majú byť neustále monitorovaní vrátane elektrokardiogramu (EKG), krvného tlaku (KT), saturácie kyslíkom a koncentrácie oxidu uhličitého (CO<sub>2</sub>) na konci výdychu. Koncentrácia dezfluránu podávaná z odparovača musí byť presne známa.

Musia byť okamžite k dispozícii zariadenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest, mechanickú ventiláciu, oxygenáciu a resuscitáciu obehu.

### **4.3 Kontraindikácie**

Dezflurán je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo so známou precitlivosťou na halogénované liečivá.

Dezflurán sa nesmie používať u pacientov, u ktorých je kontraindikovaná celková anestézia.

Nesmie sa používať u pacientov s diagnostikovanou alebo genetickou predispozíciou na malígnu hypertermiu (pozri tiež časť 4.4).

Dezflurán sa nesmie používať u pacientov, ktorí majú v anamnéze potvrdenú hepatitídu spôsobenú halogénovanými inhalačnými anestetikami alebo nevysvetlenú miernu až závažnú dysfunkciu pečene

(napr. žltáčka spojená s horúčkou a/alebo eozinofiliou) po anestézii halogénovanými inhalačnými anestetikami.

Dezflurán sa nesmie používať ako jediné liečivo na indukciu anestézie u pacientov s rizikom ochorenia koronárnych artérií ani u pacientov, u ktorých zvýšenia srdcovej frekvencie a krvného tlaku nie sú žiaduce.

Dezflurán sa nesmie používať ako inhalačná látka na navodenie anestézie u pediatrických pacientov z dôvodu častého výskytu kašľa, zadržovania dychu, apnoe, laryngospazmu a zvýšenej sekrécie.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Malígna hypertermia

U citlivých osôb môžu potentné inhalačné anestetiká spustiť hypermetabolický stav kostrového svalstva, ktorý vedie k vysokej spotrebe kyslíka a ku klinickému syndrómu známemu ako malígna hypertermia. Preukázalo sa, že dezflurán je potenciálnym spúšťačom malígnej hypertermie. Klinický syndróm sa prejavuje hyperkapniou a môže zahŕňať zvýšenie telesnej teploty, svalovú stuhnutosť, tachykardiu, tachypnoe, cyanózu, arytmie a/alebo nestabilný krvný tlak. Niektoré z týchto nešpecifických prejavov sa môžu objaviť aj počas plytkej anestézie: akútna hypoxia, hyperkapnia a hypovolémia. Liečba malígnej hypertermie zahŕňa prerušenie podávania liečiv, ktoré ju spúšťajú, intravenózne podávanie dantrolénu sodného a aplikáciu podpornej liečby. Neskôr môže dôjsť k zlyhaniu obličiek a ak je to možné, je potrebné monitorovať a udržiavať prietok moču. Dezflurán sa nesmie používať u osôb so známou predispozíciou na malígnu hypertermiu. V prípade dezfluránu bol hlásený smrteľný prípad malígnej hypertermie.

##### Hyperkaliémia vyskytujúca sa v priebehu operácie

Použitie inhalačných anestetík vrátane dezfluránu sa spájalo so zriedkavým zvýšením koncentrácií draslíka v sére, ktoré u pacientov počas obdobia po chirurgickom zákroku viedlo k srdcovým arytmiám, ktoré boli niekedy aj smrteľné (pozri časť 4.8). Pacienti s latentnou aj manifestnou muskulárnou dystrofiou, najmä s Duchennovou muskulárnou dystrofiou, sa zdajú byť najcitlivejší. S väčšinou týchto prípadov, nie však so všetkými, bolo spojené súbežné podávanie suxametonium-chloridu. U týchto pacientov došlo aj k významným zvýšeniam koncentrácií kreatínkinázy v sére a v niektorých prípadoch aj k zmenám zloženia moču prejavujúcim sa myoglobínúriou. Napriek tomu, že prejavy sa podobali malígnej hypertermii, u žiadneho z týchto pacientov sa nevyskytli prejavy alebo príznaky svalovej stuhnutosti alebo hypermetabolického stavu.

Odporúča sa včasná a agresívna intervenčná liečba hyperkaliémie a rezistentných arytmií rovnako aj následné posúdenie latentného neuromuskulárneho ochorenia.

##### Použitie u detí a dospievajúcich s bronchiálnou hyperreaktivitou

Dezflurán sa má používať opatrne u detí a dospievajúcich s astmou alebo anamnézou nedávnej infekcie horných dýchacích ciest z dôvodu potenciálneho zúženia dýchacích ciest a zvýšenia rezistencie dýchacích ciest.

##### Udržiavanie anestézie u detí

V dôsledku obmedzených údajov dostupných u neintubovaných pediatrických pacientov dezflurán nie je schválený na udržiavanie anestézie u neintubovaných detí. Vyžaduje sa opatrnosť, ak sa dezflurán používa na udržiavanie anestézie s laryngeálnou maskou (LMA), a to najmä u detí do 6 rokov z dôvodu možnosti zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií na dýchaciu sústavu, napr. kašľa a laryngospazmu, najmä po odstránení LMA počas hlbkej anestézie.

##### Pôrodnické výkony

Vzhľadom na obmedzený počet sledovaných pacientok sa neodporúča používať dezflurán počas pôrodných výkonov. Dezflurán sa nemá používať u tehotných pacientok, pretože halogénované anestetiká majú relaxačný účinok na maternicu a znižujú uteroplacentárny prietok krvi (pozri časť 4.6).

### Predĺženie intervalu QT

Bolo hlásené predĺženie intervalu QT, ktoré bolo veľmi zriedkavo spojené s torsade de pointes (pozri časť 4.8). Dezflurán sa má podávať s opatrnosťou predisponovaným pacientom (napríklad pacientom s vrodeným syndrómom dlhého QT alebo pacientom užívajúcim lieky so schopnosťou predĺžiť interval QT).

### Opatrenia:

#### Ochorenie pečene

Pri použití halogénovaných anestetík boli hlásené porucha funkcie pečene, ikterus a smrteľná nekróza pečene: takéto reakcie zrejme poukazujú na precitlivosť. Podobne ako ostatné halogénované anestetiká, dezflurán môže vyvolať hepatitídu z precitlivosti u pacientov senzibilizovaných predchádzajúcou expozíciou halogénovaným anestetikám, čo môže zriedkavo spôsobiť zlyhanie pečene a nekrózu pečene. Cirhóza, vírusová hepatitída alebo iné už prítomné ochorenie pečene môže byť dôvodom na výber iného ako halogénovaného anestetika.

#### Zvýšený edém mozgu

Dezflurán, podobne ako ostatné prchavé anestetiká, môže vyvolať zvýšenie tlaku mozgovomiechového moku, keď sa podáva pacientom s léziami znižujúcimi voľný cerebrospinalný priestor. U takýchto pacientov sa má dezflurán podávať pri hodnote MAC 0,8 alebo menej a v kombinácii s navodením anestézie barbiturátmi a s hyperventiláciou (hypokapniou) v období pred cerebrálnou dekompresiou. Osobitná pozornosť sa musí venovať udržiavaniu cerebrálneho perfúzneho tlaku.

#### Monitorovanie krvného tlaku a srdcovej frekvencie

U pacientov s ischemickou chorobou srdca je dôležité zabezpečiť normálnu hemodynamiku, aby sa zabránilo ischemii myokardu. Výrazné zvýšenie frekvencie pulzu, stredného artériového tlaku a cirkulujúcich koncentrácií adrenalínu a noradrenalínu súvisia s rýchlym zvýšením koncentrácie dezfluránu. Dezflurán sa má použiť spolu s inými liekmi, prednostne s intravenóznymi opioidmi a hypnotikami.

#### Pacienti s hypotenziou a hypovolémiou

Počas udržiavania anestézie je potrebné dôkladne monitorovať krvný tlak a srdcovú frekvenciu, aby bolo možné zhodnotiť hĺbku anestézie. Zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku vyskytujúce sa po rýchlom prírastkovom zvýšení koncentrácie dezfluránu na konci výdychu nemusí svedčiť o nedostatočnej anestézii. Zmeny vyvolané aktiváciou sympatika ustúpia v priebehu približne 4 minút. Zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku vyskytujúce sa pred rýchlym zvýšením koncentrácie dezfluránu alebo bez neho môžu byť interpretované ako ľahká anestézia. Pri prehlbovaní anestézie dochádza k zvýrazneniu hypotenzie a útlmu dýchania.

Použitie dezfluránu u pacientov s hypovolémiou, hypotenziou a u oslabených pacientov nie je dostatočne preskúmané. Ako pri ostatných potentných inhalačných anestetikách sa u týchto pacientov odporúča nižšia koncentrácia.

#### Použitie s oxidom uhličitým (CO<sub>2</sub>)

Dezflurán môže reagovať s vyschnutými absorbentmi oxidu uhličitého (CO<sub>2</sub>) v recirkulačných anestetických systémoch a produkovať oxid uhoľnatý, čo môže u niektorých pacientov viesť k zvýšeniu koncentrácií karboxyhemoglobínu. Preto sa majú používať len čerstvé (vlhké) absorbenty CO<sub>2</sub>. Hlásené prípady naznačujú, že hydroxid barinatý a nátronové vápno vysychajú, keď čerstvé plyny prechádzajú cez nádobu s CO<sub>2</sub> vysokými prietokovými rýchlosťami počas niekoľkých hodín alebo dní. Ak má lekár podozrenie, že absorbujte CO<sub>2</sub> môže byť vyschnutý, pred podaním dezfluránu je nutné ho vymeniť.

Tak ako pri iných rýchlo účinkujúcich anestetikách, aj pri dezfluráne treba vziať do úvahy rýchle nadobudnutie vedomia v prípadoch, keď sa očakáva bolesť po ukončení anestézie. Je potrebné zaistiť, aby sa pacientovi podali vhodné analgetiká na konci zákroku alebo v krátkom čase po jeho umiestnení na jednotku poskytujúcu poanestetickú starostlivosť.

Nadobudnutie vedomia po anestézii u detí môže vyvolať krátky stav agitácie, ktorý môže brániť spolupráci.

Tak ako pri ostatných prchavých anestetikách, u pacientov so stredným a vysokým rizikom pooperačnej nevoľnosti a vracania sa odporúčajú antiemetiká.

Špecifické odporúčanie na opakovanú anestéziu nemožno stanoviť kvôli nedostatočným skúsenostiam. Tak ako pri všetkých halogénovaných anestetikách, k opakovanej anestézii v krátkom časovom úseku sa musí pristupovať opatrne.

Dezflurán sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú sklon ku kontrakcii bronchov, pretože môže dôjsť k bronchospazmu.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### Koncentrácia ostatných plynov

Hodnota MAC dezfluránu sa znižuje pri súbežnom podávaní N<sub>2</sub>O (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

##### Nedepolarizujúce a depolarizujúce myorelaxanciá

Dezflurán zosilňuje účinok bežne používaných myorelaxancií.

Rovnovážne koncentrácie dezfluránu s anestetickým účinkom znižujú hodnotu ED<sub>95</sub> suxametónium-chloridu približne o 30 % a atrakúria približne o 50 % v porovnaní s N<sub>2</sub>O/opioidovou anestéziou.

V tabuľke 2 sú uvedené dávky ofatrakúria, rokurónia a ďalších myorelaxancií potrebné na vyvolanie 95%-ného zníženia neuromuskulárneho prenosu (ED<sub>95</sub>) pri rôznych koncentráciách dezfluránu.

Hodnota ED<sub>95</sub> vekurónia je o 14 % nižšia pri dezfluráne ako pri izofluráne. Okrem toho odznenie neuromuskulárnej blokády trvá pri dezfluráne dlhšie ako pri izofluráne.

<b>Tabuľka 2</b> Dávka myorelaxancia (mg/kg) vyvolávajúca 95%-né zníženie neuromuskulárneho prenosu						
Koncentrácia dezfluránu	Atrakúrium	Suxametónium	Vekurónium	Rokurónium	Cisatrikúrium	Mivakúrium
0,65 MAC/ 60 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,133	*NA	*NA	*NA	*NA	*NA
1,25 MAC/ 60 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	0,119	*NA	*NA	*NA	*NA	*NA
1,25 MAC/O <sub>2</sub> 100 % O <sub>2</sub>	0,120	0,360	0,019	*NA	*NA	*NA
1,3 MAC/ 30 % O <sub>2</sub> vo vzduchu	*NA	*NA	*NA	*NA	0,0238	*NA
1,5 MAC/ 70 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub>	*NA	*NA	*NA	0,19	0,034	0,058

\*NA = nie je k dispozícii

##### Lieky podávané pred anestéziou

V klinických skúšaní neboli hlásené žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie s liekmi bežne používanými pred anestéziou alebo liekmi používanými počas anestézie (intravenózne liečivá a lokálne anestetiká). Účinok dezfluránu na metabolizmus iných liečiv sa nestanovil.

##### Sedatíva a opioidy

U pacientov podstupujúcich anestéziu rôznymi koncentraciami dezfluránu, ktorým sa podávali zvyšujúce sa dávky intravenózneho fentanyl alebo intravenózneho midazolamu, došlo k zníženiu požiadaviek na anestéziu alebo MAC. Výsledky sú uvedené v tabuľke 3. Podobný vplyv na hodnotu MAC majú aj iné opioidy a sedatíva, ako napríklad remifentanil, dexmedetomidín a droperidol.

<b>Tabuľka 3</b>		
<b>Vplyv fentanylu alebo midazolamu na dezflurán</b>		
<b>Liečivo</b>	<b>*MAC (%)</b>	<b>Zníženie hodnoty MAC v %</b>
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

\* Zahŕňa hodnoty pre vek 18 – 65 rokov

#### 4.6 Gravidita a laktácia

##### *Gravidita*

Vzhľadom na obmedzený počet sledovaných pacientok nebola stanovená bezpečnosť dezfluránu na použitie počas pôrodných výkonov. Dezflurán má relaxačný účinok na maternicu a znižuje uteroplacentárny prietok krvi.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití dezfluránu u tehotných alebo dojčiacich žien, preto použitie dezfluránu nie je indikované počas gravidity (pozri časť 4.4). Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

##### *Dojčenie*

Použitie dezfluránu nie je indikované u dojčiacich žien. Nie je známe, či sa dezflurán vylučuje do materského mlieka.

##### *Fertilita*

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch na fertilitu u ľudí.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba upozorniť na to, že po celkovej anestézii je schopnosť vykonávať činnosti ako napríklad vedenie vozidiel alebo obsluha strojov narušená z dôvodu podania sedatív a straty vedomia. Odporúča sa vyhnúť takýmto činnostiam počas doby 24 hodín.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Tak ako všetky potentné inhalačné anestetiká, aj dezflurán môže vyvolať od dávky závislý kardiorespiračný útlm. Väčšina ďalších nežiaducich udalostí je mierna a prechodná. V pooperačnom období boli pozorované nevoľnosť a vracanie ako bežný následok operácie a celkovej anestézie, ktorých príčinou môže byť inhalačné anestetikum, iné liečivá podávané v priebehu operácie alebo po nej a reakcia pacienta na chirurgický zákrok.

Frekvencia nežiaducich reakcií je založená na nasledujúcej škále:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ ),
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ),
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ),
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ),
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Nežiaduce reakcie</b>		
<b>Trieda orgánových systémov (TOS)</b>	<b>Preferovaný termín podľa MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená koncentrácia kreatínfosfokinázy EKG mimo normy Zmena ST-T na elektrokardiograme Inverzia T vlny na elektrokardiograme Zvýšená koncentrácia transamináz (alanín- a aspartátaminotransferázy) Zvýšená koncentrácia aspartátaminotransferázy Výsledky koagulačných testov mimo normy Zvýšená koncentrácia amoniaku Zvýšená koncentrácia bilirubínu v krvi	Časté Časté Neznáme  Neznáme  Neznáme  Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Nodálna arytmia Bradykardia Tachykardia Hypertenzia Infarkt myokardu Ischémia myokardu Arytmia Zastavenie srdca Torsade de pointes Ventrikulárne zlyhanie Ventrikulárna hypokinéza Atriálna fibrilácia	Časté Časté Časté Časté Menej časté Menej časté Menej časté Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Koagulopatia	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy Závrat Kŕče	Časté Menej časté Neznáme
Poruchy oka	Konjunktivitída Očný ikterus	Časté Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Apnoe <sup>+</sup> Kašeľ <sup>+</sup> Laryngospazmus <sup>o</sup> Hypoxia <sup>+</sup> Zastavenie dýchania Zlyhanie dýchania Dychová tieseň Bronchospazmus Hemoptýza	Časté Časté Časté Menej časté Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie <sup>+</sup> Nevôľnosť <sup>+</sup> Zvýšená tvorba slín <sup>+</sup> Akútna pankreatitída Bolesť brucha	Veľmi časté Veľmi časté Časté Neznáme Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária Erytém	Neznáme Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Myalgia Rabdomyolýza	Menej časté Neznáme

Nežiaduce reakcie		
Trieda orgánových systémov (TOS)	Preferovaný termín podľa MedDRA	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperkaliémia Hypokaliémia Metabolická acidóza	Neznáme Neznáme Neznáme
Infekcie a nákazy	Faryngitída	Časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu*	Závrat* Migréna* Tachyarytmia* Palpitácie* Pálenie oka* Prechodná slepota* Encefalopatia* Ulcerózna keratitída* Očná hyperémia* Znížená zraková ostrosť* Podráždenie očí* Bolesť očí* Únava* Pocit pálenia na koži*	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy ciev	Vazodilatácia Malígna hypertenzia Hemorágia Hypotenzia Šok	Menej časté Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Malígna hypertermia Asténia Malátnosť	Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zlyhanie pečene Nekróza pečene Hepatitída Cytolytická hepatitída Cholestáza Žltáčka Porucha funkcie pečene Poškodenie pečene	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Psychické poruchy	Zadržovanie dychu <sup>+</sup> Agitácia Delírium Pooperačná agitácia	Časté Menej časté Neznáme Neznáme

° hlásené počas navodenia anestézie dezfluránom.

+ hlásené počas navodenia a udržiavania anestézie dezfluránom.

\* Reakcie sa vyskytli po náhodnej expozícii osôb, ktorí neboli pacientmi.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### 4.9 Predávkovanie

Predpokladá sa, že príznaky predávkovania dezfluránom sú podobné ako pri iných prchavých látkach a prejavia sa prehĺbením anestézie, útlmom srdcovej činnosti a/alebo dýchania u spontánne dýchajúcich pacientov a spomalením srdcovej činnosti u mechanicky ventilovaných pacientov, u ktorých sa hyperkapnia a hypoxia môžu vyskytnúť až v neskoršom štádiu.



V prípade predávkovania alebo pri podozrení na predávkovanie sa má postupovať nasledujúcim spôsobom:

1. Prerušenie alebo minimalizovanie expozície dezfluránu.
2. Zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest a začatie podpornej alebo riadenej ventilácie 100% kyslíkom.
3. Podpora a udržiavanie adekvátnej hemodynamiky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetiká, halogénované uhl'ovodíky a ATC kód: N01AB07.

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Dezflurán patrí do skupiny halogénovaných metyletyléterov, ktoré po inhalačnom podaní vyvolávajú reverzibilnú, od dávky závislú stratu vedomia a vnímania bolesti, potlačenie vôľovej motorickej aktivity, zníženie autonómnych reflexov a útlm respiračného a kardiovaskulárneho systému. Ako naznačuje jeho štruktúra, rozdeľovací koeficient krv/plyn je pri dezfluráne (0,42) nižší ako pri iných potentných inhalačných anestetikách, napríklad pri izofluráne (1,4) a dokonca ešte nižší ako pri oxide dusnom (0,46).

Zmeny v klinických účinkoch dezfluránu rýchlo nasledujú zmeny vo vdychovanej koncentrácii. Trvanie anestézie a vybrané zotavovacie opatrenia pre dezflurán na základe klinických skúšaní sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách:

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých a v pediatrickej populácii

U 178 ambulantných pacientok podstupujúcich laparoskopiu, ktoré boli premedikované fentanylom (1,5 – 2,0 µg/kg), bola anestézia začatá propofolom 2,5 mg/kg, dezfluránom/N<sub>2</sub>O 60 % v O<sub>2</sub> alebo samotným dezfluránom/O<sub>2</sub>. Anestézia bola udržiavaná propofolom 1,5 – 9,0 mg/kg/h, dezfluránom 2,6 – 8,4 % v N<sub>2</sub>O 60 % v O<sub>2</sub> alebo dezfluránom 3,1 – 8,9 % v O<sub>2</sub>.

#### **Výstupy a zotavenie po ambulantnej laparoskopii**

**178 žien, vek 20 – 47 rokov**

**Časy v minútach: priemer ± SD (rozsah)**

<b>Indukcia:</b>	<b>Propofol</b>	<b>Propofol</b>	<b>Dezflurán/N<sub>2</sub>O</b>	<b>Dezflurán/O<sub>2</sub></b>
<b>Udržiavanie:</b>	<b>Propofol/N<sub>2</sub>O</b>	<b>Dezflurán/N<sub>2</sub>O</b>	<b>Dezflurán/N<sub>2</sub>O</b>	<b>Dezflurán/O<sub>2</sub></b>
<b>Počet pacientok:</b>	<b>n = 48</b>	<b>n = 44</b>	<b>n = 43</b>	<b>n = 43</b>
<b>Medián veku</b>	30 (20 - 43)	26 (21 - 47)	29 (21 - 42)	30 (20 - 40)
<b>Doba anestézie</b>	49 ± 53 (8 - 336)	45 ± 35 (11 - 178)	44 ± 29 (14 - 149)	41 ± 26 (19 - 126)
<b>Čas do otvorenia očí</b>	7 ± 3 (2 - 19)	5 ± 2* (2 - 10)	5 ± 2* (2 - 12)	4 ± 2* (1 - 11)
<b>Čas do uvedenia mena</b>	9 ± 4 (4 - 22)	8 ± 3 (3 - 18)	7 ± 3* (3 - 16)	7 ± 3* (2 - 15)
<b>Čas do postavenia</b>	80 ± 34 (40 - 200)	86 ± 55 (30 - 320)	81 ± 38 (35 - 190)	77 ± 38 (35 - 200)
<b>Čas do chôdze</b>	110 ± 6 (47 - 285)	122 ± 85 (37 - 375)	108 ± 59 (48 - 220)	108 ± 66 (49 - 250)

<b>Čas do vhodnosti na prepustenie</b>	152 ± 75 (66 - 375)	157 ± 80 (73 - 385)	150 ± 66 (68 - 310)	155 ± 73 (69 - 325)
--	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

\* Rozdiely boli štatisticky významné ( $p < 0,05$ ) podľa Dunnettovejho postupu pri porovnaní všetkých liečob k skupine propofol-propofol/N<sub>2</sub>O (indukcia a udržiavanie). Výsledky porovnaní po dlhšom čase ako jedna hodina po anestézii neukazujú žiadne rozdiely medzi skupinami ani značnú variabilitu v rámci skupín.

U 88 ambulantných pacientov bez premedikácie bola anestézia začatá tiopentalom 3 – 9 mg/kg alebo dezfluránom v O<sub>2</sub>. Anestézia bola udržiavaná izofluránom 0,7 – 1,4 % v N<sub>2</sub>O 60 %, dezfluránom 1,8 – 7,7 % v N<sub>2</sub>O 60 % alebo dezfluránom 4,4 – 11,9 % v O<sub>2</sub>.

### Výstupy a časy do zotavenia po ambulantných chirurgických zákrokoch

46 mužov, 42 žien, vek 19 – 70 rokov

Časy v minútach: priemer ± SD (rozsah)

<b>Indukcia:</b>	<b>Tiopental</b>	<b>Tiopental</b>	<b>Tiopental</b>	<b>Dezflurán/O<sub>2</sub></b>
<b>Udržiavanie:</b>	<b>Izoflurán/N<sub>2</sub>O</b>	<b>Dezflurán/N<sub>2</sub>O</b>	<b>Dezflurán/O<sub>2</sub></b>	<b>Dezflurán/O<sub>2</sub></b>
<b>Počet pacientok:</b>	<b>n = 23</b>	<b>n = 21</b>	<b>n = 23</b>	<b>n = 21</b>
<b>Medián veku</b>	43 (20 - 70)	40 (22 - 67)	43 (19 - 70)	41 (21 - 64)
<b>Doba anestézie</b>	49 ± 23 (11 - 94)	50 ± 19 (16 - 80)	50 ± 27 (16 - 113)	51 ± 23 (19 - 117)
<b>Čas do otvorenia očí</b>	13 ± 7 (5 - 33)	9 ± 3* (4 - 16)	12 ± 8 (4 - 39)	8 ± 2* (4 - 13)
<b>Čas do uvedenia mena</b>	17 ± 10 (6 - 44)	11 ± 4* (6 - 19)	15 ± 10 (6 - 46)	9 ± 3* (5 - 14)
<b>Čas do chôdze</b>	195 ± 67 (124 - 365)	176 ± 60 (101 - 315)	168 ± 34 (119 - 258)	181 ± 42 (92 - 252)
<b>Čas do vhodnosti na prepustenie</b>	205 ± 53 (153 - 365)	202 ± 41 (144 - 315)	197 ± 35 (155 - 280)	194 ± 37 (134 - 288)

\* Rozdiely boli štatisticky významné ( $p < 0,05$ ) podľa Dunnettovejho postupu pri porovnaní všetkých liečob k skupine tiopental-izoflurán/N<sub>2</sub>O (indukcia a udržiavanie). Výsledky porovnaní po dlhšom čase ako jedna hodina po anestézii neukazujú žiadne rozdiely medzi skupinami ani značnú variabilitu v rámci skupín.

SUPRANE bol skúmaný u dvanástich dobrovoľníkov, ktorí nedostávali žiadne iné lieky. Hemodynamické účinky počas kontrolovanej ventilácie (PaCO<sub>2</sub> 38 mm Hg) boli:

**Hemodynamické účinky dezfluránu počas kontrolovanej ventilácie  
12 mužských dobrovoľníkov, vek 16 – 26 rokov  
Priemer ± SD (rozsah)**

Ekvivalent celkovej hodnoty MAC	% dez/O <sub>2</sub> na konci výdychu	% dez/N <sub>2</sub> O na konci výdychu	Srdcová frekvencia (úderý/min)		Stredný artériový tlak (mm Hg)		Srdcový index (l/min/m <sup>2</sup> )	
			O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> O	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> O	O <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> O
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)

\* Rozdiely boli štatisticky významné ( $p < 0,05$ ) oproti hodnotám v bdelom stave, Newmanova-Keulova metóda viacnásobných porovnaní.

Použitie koncentrácií dezfluránu vyšších ako 1,5 MAC môže spôsobiť apnoe.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia, distribúcia a biotransformácia

Dezflurán indukuje rýchle navodenie anestézie bez metabolizmu v pečeni alebo iných orgánoch a s minimálnym ukladaním v tukovom tkanive.

### Eliminácia

Dezflurán je primárne eliminovaný pľúcami v nezmenenom stave.

### Farmakokinetické parametre

U pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok počas nepretržitej inhalácie 6% dezfluránu s prietokovou rýchlosťou 4 – 6 l/min boli pozorované nasledujúce farmakokinetické parametre (priemer ± SD):  $c_{max}$  207,2 ± 26,7 µg/ml,  $t_{max}$  25,0 ± 5,5 min,  $AUC_{0-t}$  6 786,2 ± 926,5 µg\*min/ml a  $t_{1/2}$  25,7 ± 6,3 min.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Žiadna mutagenita ani teratogenita.

U potkanov a králikov nebol po podaní približne 10 a 13 kumulatívnych hodín MAC expozície dezfluránu pri ontogenéze pozorovaný žiaden teratogénny účinok. Po toxickej expozícii počas gravidity bola pozorovaná embryotoxicita. Je to pravdepodobne pre farmakologický účinok dezfluránu na matku.

Publikované štúdie na zvieratách (vrátane primátov) v dávkach vedúcich k ľahkej až strednej anestézii ukazujú, že použitie anestetických liečiv počas obdobia rýchleho rastu mozgu alebo synaptogenézy vedie k strate buniek vo vyvíjajúcom sa mozgu, čo môže byť spojené s dlhotrvajúcimi kognitívnymi deficitmi. Klinický význam týchto predklinických nálezov nie je známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Žiadne

### **6.2 Inkompatibility**

Žiadne

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte vo vzpriamenej polohe s pevne uzavretým viečkom. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliníkové fľaše s vnútornou ochrannou vrstvou z epoxyfenolovej živice s obsahom 240 ml dezfluránu. Fľaše sú uzavreté vstavaným zatlačeným ventilom s kontaktnými komponentmi produktu z nehrdzavejúcej ocele, nylónu, etylén-propylénového kopolyméru (EPDM) a polyetylénu.

Veľkosti balenia po 1 a 6 fľašiach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Po použití vráťte viečko na miesto.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Baxter Slovakia s.r.o.  
Dúbravská cesta 2  
841 04 Bratislava  
Slovensko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

05/0130/23-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2023