

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Desflurano Piramal 100% (v/v) liquido per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Desflurano 100% (v/v)

3. FORMA FARMACEUTICA

Liquido limpido, incolore per inalazione

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Desflurano Piramal è indicato come agente inalatorio per l'induzione e/o il mantenimento dell'anestesia generale per interventi chirurgici in pazienti adulti in degenza o ambulatoriali e per il mantenimento dell'anestesia nei neonati e nei bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Desflurano deve essere somministrato soltanto da personale esperto nella somministrazione dell'anestesia generale usando un vaporizzatore specificamente disegnato e calibrato per l'uso con desflurano.

Deve essere immediatamente disponibile la strumentazione per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, la ventilazione artificiale, l'arricchimento di ossigeno e la rianimazione circolatoria.

Parametri come ECG, pressione sanguigna, saturazione dell'ossigeno e livelli di p-CO₂ dopo l'espiazione devono essere monitorati durante l'anestesia (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La somministrazione dell'anestesia generale deve essere personalizzata in base alla risposta del paziente. Viene determinata in base all'effetto desiderato, prendendo in considerazione l'età del paziente ed il suo stato clinico.

I valori MAC (la concentrazione alveolare minima alla quale il 50% dei pazienti non mostra risposta ad una incisione chirurgica standardizzata) per il desflurano diminuiscono con l'aumentare dell'età del paziente. La dose di desflurano deve essere corretta di conseguenza.

La concentrazione percentuale di desflurano corrispondente ad 1 MAC è stata determinata all'interno di un cilindro di gas come elencato nella Tabella 1 sottostante.

Tabella 1

Concentrazione percentuale di desflurano corrispondente ad 1 MAC secondo l'età del paziente e la miscela di inalazione (Media ± DS)

Età	N*	100 % Ossigeno	N*	60% Protossido di azoto/ 40% Ossigeno
2 settimane	6	9,2 ± 0,0	-	-
10 settimane	5	9,4 ± 0,4	-	-
9 mesi	4	10,0 ± 0,7	5	7,5 ± 0,8
2 anni	3	9,1 ± 0,6	-	-
3 anni	-	-	5	6,4 ± 0,4
4 anni	4	8,6 ± 0,6	-	-
7 anni	5	8,1 ± 0,6	-	-
25 anni	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 anni	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6
70 anni	6	5,2 ± 0,6	6	1,7

N* = numero di coppie crossover (usando il metodo up-down per la risposta quantale)

Premedicazione:

La premedicazione deve essere decisa dopo aver preso in considerazione le necessità individuali di ciascun paziente. L'uso di medicinali anticolinergici è una scelta dell'anestesista.

Desflurano può essere associato con altre sostanze comunemente usate in anestesia, preferibilmente oppioidi per via endovenosa, benzodiazepine e ipnotici. Gli oppioidi o le benzodiazepine diminuiscono la quantità di desflurano necessaria a produrre l'anestesia.

La quantità necessaria di Desflurano diminuisce anche con l'uso contemporaneo di protossido di azoto (N₂O).

Desflurano riduce la dose raccomandata di inibitori neuromuscolari (si veda anche il paragrafo 4.5). Se è necessario un maggiore rilassamento, possono essere somministrate dosi aggiuntive di miorilassanti.

Induzione dell'anestesia negli adulti

Tenendo in considerazione la scarsa tollerabilità della respirazione del desflurano in un paziente sveglio, il rapporto rischio beneficio di tale procedura deve essere analizzato su base individuale.

Negli adulti è raccomandata una concentrazione iniziale del 3%, con incrementi dello 0,5-1,0% ogni 2 o 3 respiri. L'inspirazione di concentrazioni di 4-11% di desflurano producono generalmente l'anestesia chirurgica in 2-4 minuti.

Possono essere usate concentrazioni più alte fino al 15%. Tali concentrazioni di desflurano diluiranno in modo proporzionale la concentrazione di ossigeno, e la somministrazione iniziale di ossigeno deve essere del 30% o superiore.

Durante l'induzione negli adulti, l'incidenza generale della desaturazione dell'ossiemoglobina (SpO₂<90%) era del 6%. Alte concentrazioni di desflurano possono indurre eventi avversi delle vie aeree superiori. Dopo l'induzione negli adulti con un medicinale endovenoso, come il tiopental o il propofol, il desflurano può essere iniziato a circa il 3,0% (0,5 MAC) - 6,0% (1 MAC), indipendentemente dal fatto che il gas trasportatore sia O₂ o N₂O/O₂.

Durante l'induzione dell'anestesia con desflurano può insorgere una continua eccitazione di breve durata.

Induzione dell'anestesia nei bambini

Il desflurano non deve essere usato per l'induzione dell'anestesia generale nei bambini a causa dell'alta frequenza di insorgenza di tosse, trattenimento del respiro, apnea, laringospasmo e aumento della salivazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Mantenimento dell'anestesia negli adulti

Il desflurano al 2,5-8,5% può essere necessario quando la somministrazione viene effettuata con ossigeno o con aria arricchita in ossigeno. Negli adulti livelli chirurgici di anestesia possono essere sostenuti a concentrazioni ridotte di desflurano (2%-6%) quando viene usato insieme a protossido d'azoto.

Se vengono utilizzate alte concentrazioni con ossido nitroso, è importante assicurare che il mix gassoso inalato contenga un minimo di 25% di ossigeno.

Dosi più basse di desflurano sono necessarie quando si utilizzano oppioidi, benzodiazepine o altri sedativi (vedere paragrafo 4.5).

Pressione sanguigna e frequenza cardiaca durante la manutenzione

La pressione sanguigna e la frequenza cardiaca devono essere monitorate attentamente durante il mantenimento come parte della valutazione della profondità dell'anestesia (vedere paragrafo 4.4).

Mantenimento dell'anestesia nei bambini

Il desflurano è indicato per il mantenimento dell'anestesia negli infanti e nei bambini. Possono essere mantenuti livelli adeguati di anestesia chirurgica in bambini con concentrazioni di desflurano di fine respirazione pari a 5,2-10% con o senza l'uso contemporaneo di protossido di azoto. Sebbene concentrazioni di fine respirazione fino al 18% di desflurano siano state somministrate per brevi periodi di tempo, se con il protossido d'azoto vengono usate alte concentrazioni, è importante assicurare che la miscela inspirata contenga un minimo del 25% di ossigeno.

Il desflurano non deve essere usato per il mantenimento dell'anestesia in bambini non intubati con meno di 6 anni a causa di un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse respiratorie (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Uso in chirurgia odontoiatrica

La somministrazione di Desflurano Piramal per l'uso odontoiatrico deve essere limitato ad interventi chirurgici in ospedale e ambulatorio (vedere paragrafo 4.3).

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale e epatica

Concentrazioni di 1-4% di desflurano insieme a protossido d'azoto o ossigeno sono state somministrate con successo in pazienti con compromissione cronica renale o epatica e durante il trapianto di rene. A causa del metabolismo ridotto, non è necessario un aggiustamento di dose in pazienti con compromissione renale o epatica.

Mantenimento in pazienti sottoposti a interventi di neurochirurgia

Desflurano deve essere somministrato a 0,8 MAC o un valore inferiore e insieme a induzione con barbiturici e iperventilazione (ipocapnia) fino alla decompressione cerebrale in pazienti con aumenti noti o sospetti della pressione del fluido cerebrospinale (CSFP). Deve essere fatta attenzione a mantenere la pressione di perfusione cerebrale (vedere paragrafo 4.4).

Uso di desflurano in pazienti ipovolemici, ipotesici, anziani e debilitati

Come per altri potenti anestetici inalatori, in questi pazienti è raccomandata una concentrazione più bassa di desflurano.

Modo di somministrazione

Desflurano è somministrato per via inalatoria.

4.3 Controindicazioni

- Desflurano non deve essere usato:
- In pazienti in cui sia controindicata l'anestesia generale.
- In pazienti con ipersensibilità nota agli anestetici alogenati o ad altri composti idrocarburi alogenati;
- In pazienti con propensione nota o sospetta all'ipertermia maligna (MH) o con una tendenza ereditaria all'MH.
- Per l'induzione dell'anestesia nei bambini, a causa del rischio significativo di tosse, trattenimento del respiro, apnea, laringospasmo e aumento della salivazione.
- Per il mantenimento dell'anestesia in bambini non intubati con meno di 6 anni a causa di un aumento dell'incidenza delle reazioni avverse respiratorie.
- Come unico anestetico in pazienti a rischio di malattia arteriosa coronarica o in pazienti nei quali sia indesiderato l'aumento del battito cardiaco o della pressione sanguigna.
- In pazienti con storia di epatite confermata o in cui si siano verificate disfunzione epatica da lieve a moderata (come ad esempio ittero, febbre inspiegabile o leucocitosi/eosinofilia) dopo la somministrazione di un precedente anestetico alogenato.
- In pazienti che si sottopongono a procedure dentali al di fuori di un ospedale o un ambulatorio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Desflurano deve essere usato con cautela in pazienti non intubati.

Ipertermia maligna (MH)

In individui sensibili (anamnesi di ipertermia maligna, miopatie come distrofia muscolare, sindrome di King, distrofia miotonica, miopatia central core), potenti anestetici per via inalatoria possono innescare uno stato ipermetabolico del muscolo scheletrico che porta ad alta richiesta di ossigeno e alla sindrome clinica nota come ipertermia maligna. Desflurano è noto per essere un fattore scatenante potenziale dell'ipertermia maligna. La sindrome clinica è segnalata dalla ipercapnia e può comprendere rigidità muscolare, tachicardia, tachipnea, cianosi, aritmie e/o pressione sanguigna instabile. Alcuni di questi segni non specifici possono anche comparire durante l'anestesia leggera: ipossia acuta, ipercapnia ed ipovolemia. Il trattamento dell'ipertermia maligna comprende l'interruzione dei medicinali che provocano il sintomo, la somministrazione di dantrolene sodico per via endovenosa, e l'applicazione della terapia di supporto. L'insufficienza renale può comparire più tardi e il flusso urinario deve essere monitorato e sostenuto se possibile.

Il desflurano non deve essere usato in soggetti noti per essere suscettibili alla MH. Casi di MH con esito fatale sono stati riportati con desflurano.

Iperkaliemia peri-operatoria

L'uso di anestetici inalatori è stato associato con aumenti molto rari dei livelli di potassio sierico che hanno portato ad aritmie cardiache in pazienti durante la fase post operatoria, a volte con esito fatale. La condizione è stata descritta in pazienti con malattia neuromuscolare sia latente sia evidente, in particolare la distrofia di Duchenne. L'uso del sssametonio (succinilcolina) è stato associato con la maggior parte dei casi ma non con tutti. Questi pazienti hanno mostrato evidenza di danno muscolare con aumento delle concentrazioni di creatininchinasi sierica e mioglobulinuria. Nonostante la presentazione simile rispetto all'ipertermia maligna, nessuno di questi pazienti ha mostrato segni o sintomi di rigidità muscolare o stato ipermetabolico.

Si raccomanda un trattamento immediato e vigoroso per l'iperkaliemia e le aritmie. È indicata la successiva valutazione per la presenza di malattia neuromuscolare latente. Parimenti, la possibile presenza di malattia neuromuscolare latente è successivamente chiarificata.

Ostetricia

A causa del limitato numero di pazienti studiati, la sicurezza del desflurano non è stata stabilita per l'uso nelle procedure ostetriche. Desflurano è un rilassante uterino e riduce il flusso sanguigno utero-placentare (Vedere paragrafo 4.6).

Aumento del glucosio

Desflurano è stato associato con un aumento del glucosio intra-operatorio.

Effetti sul fegato

Con l'uso di anestetici alogenati, sono stati segnalati disturbo della funzione epatica, ittero e necrosi epatica fatale: tali reazioni sembrano indicare ipersensibilità. Desflurano può provocare sensibilità all'epatite in pazienti che sono stati precedentemente sensibilizzati da una precedente esposizione ad anestetici alogenati. Cirrosi, epatite virale o altre malattie epatiche pre-esistenti possono essere un motivo per selezionare un anestetico diverso da un anestetico alogenato.

Aumento della pressione del fluido cerebrospinale (CSFP)

Desflurano può provocare un aumento dose-dipendente della pressione del liquido cerebrospinale (CSFP) quando somministrato a pazienti con lesioni che occupano uno spazio. In tali pazienti, desflurano deve essere somministrato a 0,8 MAC o un valore inferiore e insieme a induzione con barbiturici e iperventilazione (ipocapnia) fino alla decompressione cerebrale. Deve essere fatta attenzione a mantenere la pressione di perfusione cerebrale.

In caso di ipertensione intracranica pericolosa, l'uso di desflurano non è raccomandato.

Malattia cardiovascolare

In pazienti con malattia coronarica, è importante mantenere la stabilità emodinamica per prevenire ischemia cardiaca. Dopo un rapido aumento della concentrazione di desflurano, è stato notato un marcato aumento delle pulsazioni, della pressione arteriosa media e dei livelli di adrenalina e noradrenalina. Il desflurano non deve essere utilizzato come unico mezzo di anestesia in pazienti a rischio di malattia coronarica o in pazienti dove un aumento del battito cardiaco o un aumento della pressione non sia desiderabile. Può essere utilizzato con altri farmaci, preferibilmente oppioidi per via endovenosa e ipnotici.

Durante il mantenimento dell'anestesia, gli aumenti del ritmo cardiaco e della pressione sanguigna che si verificano dopo aumenti incrementali nella concentrazione di fine respirazione di desflurano, possono non rappresentare anestesia inadeguata. I cambiamenti dovuti all'attivazione simpatica si risolvono in circa 4 minuti. Gli aumenti del battito cardiaco e della pressione sanguigna che si verificano prima o in assenza di rapidi aumenti della concentrazione di desflurano, possono essere interpretati come anestesia leggera.

Ipotensione e depressione respiratoria aumentano quando l'anestesia è più profonda.

È stata osservata aritmia in associazione all'uso di desflurano. Tutti i pazienti anestetizzati con desflurano devono essere costantemente monitorati. I parametri come ECG, pressione del sangue, saturazione dell'ossigeno e p-CO₂ dopo l'espiazione devono essere monitorati in un ambiente dove sia disponibile un completo equipaggiamento di rianimazione e lo staff sia stato adeguatamente preparato.

Assorbenti di CO₂ secca

Il desflurano può reagire con assorbenti di anidride carbonica secca (CO₂) producendo monossido di carbonio che può portare ad alti livelli di carbossiemoglobina in alcuni pazienti. Casi studio suggeriscono che la calce di idrossido di bario e la calce sodica diventano secche quando vengono passati gas freschi attraverso cilindri di CO₂ a flussi ad alta velocità per molte ore o giorni. La formazione di CO non è clinicamente significativa quando l'assorbente è idratato normalmente. Attenersi strettamente alle istruzioni per l'uso degli assorbenti di CO₂ dati dal produttore. Quando un medico sospetta che l'assorbente di CO₂ possa essere secco, deve sostituirlo prima della somministrazione del desflurano.

Dolore post-anestetico

Deve essere preso in considerazione il rapido risveglio con desflurano nei casi in cui sia anticipato il dolore post-anestesia. Deve essere fatta attenzione di somministrare al paziente l'analgésico adeguato alla fine della procedura o precocemente durante la degenza nell'unità post-anestesia.

Precauzioni generali

Anestesi ripetute in un breve periodo di tempo devono essere somministrate con cautela.

Gli effetti di desflurano in pazienti con ipovolemia, ipotensione o scarse condizioni generali non sono stati indagati in modo approfondito. In questi pazienti, è consigliabile ridurre le concentrazioni.

Desflurano non deve essere somministrato a pazienti soggetti alla broncoostrizione, a causa del rischio di broncospasmo.

Durante l'induzione dell'anestesia si può verificare una eccitazione continua di breve durata.

Chirurgia dell'orecchio medio

Desflurano come altri anestetici volatili aumenta la pressione dell'orecchio medio soprattutto nei bambini, pertanto si raccomanda di monitorare la pressione dell'orecchio medio durante l'anestesia con desflurano.

Popolazione pediatrica

Desflurano non è indicato per l'induzione dell'anestesia inalatoria in bambini e neonati, a causa della frequente insorgenza di tosse, trattenimento del respiro, apnea, laringospasmo e aumento delle secrezioni.

Si deve usare cautela quando il desflurano viene utilizzato per il mantenimento dell'anestesia con maschera laringea (LMA) o maschera facciale nei bambini di età pari o inferiore a 6 anni a causa del maggiore potenziale di eventi respiratori avversi, ad es. tosse e laringospasmo, soprattutto con rimozione della LMA dopo anestesia profonda.

Desflurano non è indicato per il mantenimento dell'anestesia in bambini non intubati.

Desflurano deve essere usato con cautela in bambini con una storia di asma o una infezione recente alle vie respiratorie superiori poiché ci può essere il rischio di broncoostrizione e di un'aumentata resistenza delle vie respiratorie.

Quando i bambini recuperano dopo l'anestesia, può verificarsi un breve periodo di agitazione che impedisce la cooperazione.

Prolungamento dell'intervallo QT

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT, associati molto raramente a Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Si deve usare cautela quando si somministra desflurano a pazienti sensibili.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il protossido d'azoto usato simultaneamente diminuisce la MAC del desflurano (vedere Tabella 1).

Miorilassanti depolarizzanti e non depolarizzanti

I rilassanti muscolari comunemente usati sono potenziati dal desflurano.

Le concentrazioni di anestetico di desflurano all'equilibrio riducono l'ED₉₅ del suxametonio di circa il 30% e quello di atracurio e pancuronio di circa il 50% rispetto all'anestesia con N₂O/oppioidi.

La Tabella 2 mostra le dosi di pancuronio, atracurio, sussametonio e vecuronio richieste per ottenere una depressione del 95% (ED95) della trasmissione neuromuscolare secondo diverse concentrazioni di desflurano (queste dosi sono identiche a quelle richieste per isoflurano). La ED95 del vecuronio è inferiore al 14%, con desflurano rispetto a isoflurano. Inoltre, il recupero dal blocco neuromuscolare è più lungo con desflurano rispetto a isoflurano.

Tabella 2 - Determinazione (mg / kg) del miorelaxante che induce depressione del 95% della trasmissione neuromuscolare.

MAC Desflurano	Pancuronio	Atracurio	Sussametonio	Vecuronio
0,65. MAC/ 60% N ₂ O/O ₂	0,026	0,133	* ND	* ND
1,25. MAC / 60% N ₂ O/O ₂	0,018	0,119	* ND	* ND
1,25. MAC /	0,022	0,120	0,360	0,019

* ND = non determinata

L'effetto ipotensivo può essere potenziato quando il desflurano viene somministrato in concomitanza con ACEI, antidepressivi triciclici, IMAO, farmaci antipertensivi, farmaci antipsicotici o beta-bloccanti.

Si raccomanda il relaxometro per un dosaggio esatto.

Medicinali pre-anestetici

Durante gli studi clinici non sono state segnalate interazioni avverse clinicamente significative in relazione all'ampio uso di medicinali pre-anestetici o prodotti medicinali usati durante l'anestesia (anestetici per via endovenosa e anestetici locali). Gli effetti del desflurano sulla disponibilità di altri medicinali non è stata determinata.

Il risveglio è influenzato da anestetici concomitanti con effetto sedativo-ipnotico come benzodiazepine, oppioidi, ecc.

Oppiacei e benzodiazepine

I pazienti anestetizzati con concentrazioni diverse di desflurano e che ricevono dosi crescenti di fentanil o midazolam hanno mostrato una riduzione significativa delle richieste di anestetico o della MAC (vedere Tabella 3). Si prevede che ci sia un'influenza simile sulla MAC con altri medicinali oppiacei e sedativi.

Tabella 3 - Effetto di Fentanil o Midazolam sulla MAC di Desflurano

	Concentrazione* (%) di desflurano in O ₂	% Riduzione della Concentrazione
No Fentanil	6,33- 6,35	-
Fentanil (3 µg / kg)	3,12-3,46	46-51
Fentanil (6 µg / kg)	2,25 -2,97	53-64
No midazolam	5,85- 6,86	-
Midazolam (25µg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50µg/kg)	4,88	16,6

* Pazienti con età compresa tra 18 e 65 anni

Controindicazioni per l'uso concomitante

- Deve essere evitato o utilizzato con estrema cautela nei pazienti sottoposti ad anestesia per il rischio di indurre fibrillazione ventricolare

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

A causa del limitato numero di pazienti studiati, la sicurezza del desflurano non è stata stabilita per l'uso nelle procedure ostetriche. Desflurano è un rilassante uterino e riduce il flusso sanguigno utero-placentare. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il desflurano dovrebbe essere utilizzato nelle donne in gravidanza solo quando assolutamente necessario.

Allattamento

Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione del desflurano/metaboliti nel latte umano. Non può essere escluso il rischio per neonati/infanti. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Desflurano Piramal considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. L'allattamento deve essere evitato dopo l'anestesia fino a che il desflurano non sia stato eliminato (circa 24 ore).

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti potenziali del desflurano sulla fertilità umana. Nei ratti, sono stati osservati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi sono dati sull'effetto di desflurano in seguito ad anestesia sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere avvisati che la capacità di svolgere tali attività può essere compromessa dopo l'anestesia generale. È pertanto consigliabile astenersi da tali attività per un periodo di 24 ore dopo l'anestesia.

4.8 Effetti indesiderati

Desflurano può provocare una depressione cardiaca e respiratoria dose-dipendente e un leggero aumento dei livelli di glucosio ematico intra-operatori. La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi o moderati. Sono stati osservati nausea e vomito nel periodo post-operatorio, come conseguenza comune dell'intervento chirurgico e dell'anestesia generale, che possono essere dovuti all'anestetico per via inalatoria, ad altri medicinali somministrati durante e dopo l'operazione e alla risposta del paziente alla procedura chirurgica.

Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate usando la seguente convenzione di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, <1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, <1/100$),

Raro ($\geq 1/10.000, <1/1.000$)

Molto raro ($<1/10.000$)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

La Tabella 4 elenca le reazioni avverse al farmaco per sistemi e organi secondo la terminologia e le frequenze MedDRA.

Tabella 4 Reazioni avverse al farmaco			
Classificazione sistemi e organi	per	Effetto indesiderato	Frequenza
Infezioni ed infestazioni		Faringite	Comune

Patologie del sistema emolinfopoietico	Coagulopatia	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperkaliemia Ipokaliemia Acidosi metabolica	Non nota Non nota Non nota
Disturbi psichiatrici	Sospensione del respiro Agitazione	Comune Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Sonnolenza Convulsioni Capogiri ³ Emicrania ³ Encefalopatia ³	Comune Non comune Non nota Non nota Non nota Non nota
Patologie dell'occhio	Congiuntivite Cheratite ulcerosa ³ Iperemia oculare ³ Acuità visiva ridotta ³ Irritazione oculare ³ Dolore oculare ³ Cecità transitoria ³ Ittero Oculare ³	Comune Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota
Patologie cardiache	Aritmia nodale Bradycardia Tachicardia Infarto del miocardio Ischemia miocardica Aritmia Arresto cardiaco Torsioni di punta Insufficienza ventricolare Ipocinesia ventricolare Fibrillazione atriale Tachiaritmia ³ Palpitazioni ³	Comune Comune Comune Non comune Non comune Non comune Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota
Patologie vascolari	Iperensione Vasodilatazione Iperensione maligna Emorragia Ipotensione Shock	Comune Non comune Non nota Non nota Non nota Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Apnea ¹ Tosse ¹ Laringospasmo ² Ipossia ¹ Insufficienza respiratoria Dispnea Broncospasmo Emottisi	Comune Comune Comune Non comune Non nota Non nota Non nota Non nota
Patologie gastrointestinali	Vomito ¹ Nausea ¹ Salivazione eccessiva ¹ Pancreatite acuta Dolori addominali	Molto comune Molto comune Comune Non nota Non nota

Patologie epatobiliari	Insufficienza epatica Necrosi epatica Epatite Colestasi Ittero Funzione epatica compromessa, Malattia epatica	Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria Eritema Sensazione di pelle che brucia ³	Non nota Non nota Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia Rabdomiolisi	Non comune Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ipertermia maligna Astenia Malessere Fatica ³	Non nota Non nota Non nota Non nota
Esami diagnostici	Aumento della creatinina fosfochinasi Elettrocardiogramma anomalo Prolungamento dell'intervallo QTc nell'elettrocardiogramma Cambiamenti della traccia ST-T nell'elettrocardiogramma Inversione dell'onda T nell'elettrocardiogramma Aumento dell'alanina aminotrasferasi Aumento dell'aspartato aminotrasferasi Valori anormali della coagulazione Livelli di ammoniaca elevati Aumento della bilirubina Aumento del glucosio nel sangue	Comune Comune Comune Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura/trattamento ³	Agitazione postoperatoria	Non nota
Disturbi dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Non nota

¹ Segnalata durante l'induzione e il mantenimento dell'anestesia

² Segnalata durante l'induzione dell'anestesia

³ Segnalata da non-pazienti in seguito ad esposizione accidentale

Altre reazioni avverse segnalate con prodotti simili includono:
PATOLOGIE CARDIACHE: Elettrocardiogramma QT prolungato

Popolazione pediatrica

La frequenza, la tipologia e l'intensità di queste reazioni avverse sono considerate identiche per i bambini e gli adulti

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e trattamento del sovradosaggio

Si può ritenere che i sintomi di sovradosaggio da desflurano siano simili a quelli osservati con altri agenti volatili e comprendano approfondimento dell'anestesia, depressione cardiaca e/o respiratoria in pazienti che respirano autonomamente, ipotensione in pazienti ventilati nei quali l'ipercapnia e l'ipossia si possono verificare solo ad uno stadio avanzato.

In caso di sovradosaggio, occorre adottare le seguenti misure: interrompere immediatamente la somministrazione di desflurano, assicurare la pervietà delle vie aeree ed iniziare una ventilazione assistita o controllata con ossigeno puro. Le funzioni emodinamiche devono essere adeguatamente supportate e mantenute.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema nervoso; anestetici; generali; idrocarburi alogenati; codice ATC: N01AB07.

Desflurano appartiene alla famiglia dei metiletileteri alogenati che vengono somministrati per inalazione, causando in maniera dose-dipendente, temporanea perdita di conoscenza e di sensazione del dolore, soppressione dell'attività motoria volontaria, riduzione dei riflessi autonomi e depressione della respirazione e del sistema cardiovascolare. Il desflurano è un liquido incolore e volatile con un punto di ebollizione di 22,8^o C. Non è infiammabile o esplosivo nei rapporti di miscelazione utilizzati in anestesiology.

Appartengono allo stesso gruppo l'enflurano e l'isoflurano, che sono alogenati sia con cloro che con fluoro. Desflurano è alogenato solo con fluoro.

Come desumibile dalla struttura chimica, il coefficiente di diffusione del gas nel sangue per desflurano (0,42) è inferiore a quello di tutti gli altri anestetici volatili (isoflurano ha un coefficiente di partizione sangue/gas pari a 1,4) e leggermente inferiore a quello del protossido d'azoto (0,46). Questi dati indicano che desflurano soddisferebbe la necessità di un agente caratterizzato da un rapido recupero dall'anestesia.

Gli studi negli animali hanno dimostrato che l'induzione dell'anestesia ed il risveglio dall'anestesia sono più rapidi con desflurano di quanto si ottenga con isoflurano pur avendo i due farmaci un profilo cardiovascolare simile. Il monitoraggio dell'ECG non ha fatto riscontrare segni di effetti epileptogeni o di altri effetti indesiderati nel sistema nervoso centrale durante l'anestesia con desflurano, e l'uso concomitante di medicinali adiuvanti non ha prodotto risposte all'ECG impreviste o tossiche.

Gli studi clinici effettuati fino ad oggi per valutare l'ischemia miocardica, l'infarto e la morte come parametri di esito, non hanno stabilito che le proprietà coronariche arteriolari del desflurano siano associate con furto coronarico o ischemia miocardica in pazienti con malattia dell'arteria coronarica.

Studi sui suini resi sensibili all'ipertermia maligna hanno indicato che il desflurano è un potente agente scatenante per l'ipertermia maligna.

L'effetto farmacologico del desflurano è dose-dipendente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali

Come atteso in base al profilo chimico-fisico, gli studi di farmacocinetica nell'animale e nell'uomo indicano che desflurano entra più rapidamente nell'organismo rispetto agli altri anestetici volatili, rendendo possibile una più rapida induzione dell'anestesia. Desflurano esce anche più rapidamente dall'organismo, consentendo un recupero veloce ed una maggiore flessibilità nella messa a punto della profondità dell'anestesia. Desflurano viene escreto per via polmonare ed è metabolizzato solo in minima parte (0,02%), ha quindi un basso potenziale tossico.

Caratteristiche nei pazienti

L'effetto farmacologico è proporzionato alla concentrazione inspirata di desflurano. I principali effetti avversi sono le esacerbazioni dell'azione farmacologica.

La MAC (concentrazione alveolare minima) diminuisce con l'aumentare dell'età. Si raccomandano dosi ridotte nei pazienti ipovolemici, ipotesici e debilitati, come riportato nel paragrafo 4.4.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sicurezza farmacologica, tossicità acuta e sub-cronica

I dati non clinici sulla tossicità acuta e subcronica di desflurano indicano che questo instaura, in modo concentrazione dipendente, una depressione prevedibile e controllabile della respirazione e del sistema circolatorio. In questo caso non vi è stato alcuno sviluppo di tossicità organo-specifica con desflurano.

Nei suini, il desflurano non sensibilizza il miocardio alla somministrazione esogena di adrenalina.

Il desflurano sembra produrre vasodilatazione coronarica a livello arteriolare in modelli animali selezionati, in modo simile a quella dell'isoflurano. In un modello animale che simuli l'insufficienza coronarica quale il cane sveglio cannulato, il desflurano non sembra produrre deviazione del flusso ematico dalle zone ischemiche a quelle normalmente perfuse ("furto coronarico").

Tossicità riproduttiva

Studi di embriotossicità in cui a ratti e conigli è stata somministrato desflurano durante la fase di organogenesi, hanno mostrato effetti embriotossici dopo un periodo di esposizione di 4 MAC-ora al giorno (circa 40 MAC cumulative all'ora). Nessuna reazione avversa è stata individuata dopo un periodo di esposizione di 10 MAC cumulative all'ora.

Nei ratti, durante la gestazione e l'allattamento, è stato osservato aumento della perdita post-impianto e riduzione nell'aumento di peso della prole dopo un periodo di esposizione materna di 4 MAC ora al giorno. Durante questo stesso periodo, l'esposizione materna di 1MAC ora/giorno non ha causato effetti avversi. Ciascuno degli effetti avversi osservati sul feto o sulla prole era limitato al gruppo dove si era verificata la tossicità materna (morte e ridotto aumento di peso) quindi, gli effetti sulla prole potrebbero riflettere l'effetto farmacologico del desflurano sulle femmine.

La fertilità nei ratti maschi e femmine era ridotta ad una esposizione di 4MAC ore/giorno. Gli effetti erano limitati a quelli dose-gruppo in cui è stata osservata tossicità materna.

Studi pubblicati sugli animali (compresi i primati) a dosi che inducono anestesia da lieve a moderata, dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita cerebrale o sinaptogenesi, porta a perdita cellulare nel cervello in via di sviluppo che può essere associata a deficienze cognitive prolungate. Il significato clinico di questi risultati preclinici non è noto.

Mutagenicità

Una indagine dettagliata mediante studi *in vivo* e *in vitro* non ha rilevato alcuna evidenza di proprietà mutageniche del desflurano.

Cancerogenicità

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine sulla cancerogenicità del desflurano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti

6.2 Incompatibilità

Desflurano può reagire con assorbenti di anidride carbonica (CO₂) secca e produrre monossido di carbonio (CO).

Per prevenire il rischio di formazione di monossido di carbonio nei circuiti di respirazione e la possibilità di livelli elevati di carbossiemoglobina, deve essere usato materiale assorbente fresco (umido) di anidride carbonica.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare il flacone in posizione verticale con il tappo ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro ambrato di Tipo III da 250 mL con un rivestimento protettivo esterno in PVC, con una chiusura HDPE / Etilene propilene diene monomero (EPDM) e una filettatura di alluminio.

Il prodotto confezionato è fornito in scatole da 1 o 6 flaconi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

L'esposizione accidentale degli operatori sanitari al desflurano può portare ad un rischio di effetti indesiderati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (piano terra), 2252 TR
Voorschoten
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043018011 - "100% V/V Liquido Per Inalazione" 6 Flaconi In Vetro Da 250 mL.

043018023 - "100% V/V Liquido per Inalazione" 1 Flacone in Vetro da 250mL.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: febbraio 2016

Data del rinnovo più recente: 21/04/2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco