

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SUPRANE - Inhalationsnarkotikum

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Desfluran (1,2,2,2-tetrafluoräthyl-difluormethyläther)

1 Flasche enthält 240 ml Desfluran.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Suprane ist als Inhalationsnarkotikum bei ambulanten und stationären Eingriffen zur Einleitung und Erhaltung der Narkose bei Erwachsenen (18 Jahre und älter), sowie zur Erhaltung der Narkose bei Kindern (Neugeborene bis < 18 Jahre) indiziert.

Suprane ist zur Narkoseeinleitung bei Kindern nicht geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Suprane darf nur von Ärzten angewendet werden, die über einen für die Durchführung einer Allgemeinnarkose ausreichenden Ausbildungsstand verfügen.

Dosierung

Der MAC-Wert (minimale alveoläre Konzentration) von Desfluran ist altersspezifisch und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Dementsprechend ist die Desfluran-Dosierung anzupassen (Tabelle 1).

Tabelle 1. MAC für Desfluran in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und von der Art des Gasgemisches

Alter	N*	100% Sauerstoff	N*	60% Lachgas/40% Sauerstoff
2 Wochen	6	9,2 ± 0,0	-	-
10 Wochen	5	9,4 ± 0,4	-	-
9 Monate	4	10,0 ± 0,7	5	7,5 ± 0,8
2 Jahre	3	9,1 ± 0,6	-	-
3 Jahre	-	-	5	6,4 ± 0,4
4 Jahre	4	8,6 ± 0,6	-	-
7 Jahre	5	8,1 ± 0,6	-	-
25 Jahre	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 Jahre	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6

70 Jahre | 6 5,2 ± 0,6 6 1,7
*N = Anzahl der Vergleichspaare (unter Anwendung der Up and down-Methode)

Prämedikation

Die Entscheidung eine Prämedikation durchzuführen bzw. die Wahl des Arzneimittels zur Prämedikation muss individuell erfolgen, wobei nach bisherigen Erfahrungen Reaktionen des Respirationstraktes gegenüber Desfluran nicht sicher beeinflussbar sind.

In klinischen Studien erhielten Patienten, bei denen die Verabreichung einer Desfluran-Narkose vorgesehen war, oft eine Prämedikation mit Opioiden und/oder Benzodiazepinen.

Einleitung der Narkose bei Erwachsenen

Bei Erwachsenen wird eine Anfangskonzentration von 3% empfohlen, die alle 2 bis 3 Atemzüge in Schritten von 0,5-1,0% gesteigert wird.

Inspiratorische Konzentrationen von 4,0-11,0% Desfluran führen in 2-4 Minuten zum für chirurgische Eingriffe erforderlichen Toleranzstadium. Höhere Konzentrationen bis zu 15,0% können verwendet werden. Hohe Desfluran-Konzentrationen führen zu einer entsprechenden Senkung der Sauerstoffkonzentration, daher ist bei Narkosebeginn eine Sauerstoffkonzentration von 30% oder mehr zu wählen. Während der Einleitung der Narkose bei Erwachsenen lag das Auftreten eines Sauerstoffdefizits im Blut ($SpO_2 < 90\%$) allgemein bei 6%.

Hohe Desfluran-Konzentrationen während der Narkoseeinleitung können unerwünschte Reaktionen der oberen Atemwege auslösen. Eine intravenöse Narkoseeinleitung (z.B. Thiopental, Propofol) ist jedenfalls in Erwägung zu ziehen.

Nach intravenöser Narkoseeinleitung kann mit einer Konzentration von ca. 0,5-1 MAC Desfluran begonnen werden. Dies gilt sowohl für reinen Sauerstoff als auch für ein Lachgas/Sauerstoffgemisch.

Bei Patienten mit bekannter oder erwarteter Neigung einer Liquordruckzunahme soll Suprane mit einem MAC von 0,8 oder weniger und in Kombination mit einer Barbiturateinleitung und Hyperventilation (Hypokapnie) bis zur zerebralen Dekompression verabreicht werden. Es muss besonders darauf geachtet werden, dass der zerebrale Perfusionsdruck erhalten bleibt (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Narkoseeinleitung kann es zu kurzzeitigen Unruhezuständen kommen.

Einleitung der Narkose bei Kindern

Suprane ist zur Einleitung einer Inhalationsnarkose bei Kindern nicht indiziert, da es dabei häufig zu Husten, Atemanhalten, Atemstillstand, Laryngospasmus und Sekretionssteigerung kommt (siehe Abschnitt 4.3).

Erhaltung der Narkose bei Erwachsenen

Bei Verwendung von reinem Sauerstoff oder einem Sauerstoff-Luft-Gemisch kann Desfluran in Konzentrationen von 2,5-8,5% erforderlich sein.

Eine für chirurgische Zwecke bei Erwachsenen ausreichende Narkosetiefe wird mit einer geringeren Desfluran-Konzentration (Konzentrationen von 2,0-6,0%) erreicht, wenn gleichzeitig Lachgas verwendet wird.

Bei Anwendung hoher Desfluran-Konzentrationen in Kombination mit Lachgas ist ein Anteil von wenigstens 25% Sauerstoff im inspiratorischen Gasgemisch sicherzustellen.

Ist eine weitere Relaxation erforderlich, können zusätzlich Muskelrelaxanzien verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden, Benzodiazepinen oder anderen Sedativa werden geringere Dosen von Desfluran benötigt (siehe Abschnitt 4.5).

Erhaltung der Narkose bei Kindern

Eine für chirurgische Zwecke bei Kindern erforderliche Narkosetiefe wird mit einer Desfluran-Konzentration von 5,2-10,0% mit oder ohne Beifügung von Lachgas erreicht. ***Obwohl Endtitrationen von bis zu 18% kurzfristig verabreicht wurden, muss sichergestellt sein, dass bei hohen Desfluran-Konzentrationen in Kombination mit Lachgas das inspiratorische Gasgemisch wenigstens 25% Sauerstoff enthält.***

Suprane ist für die Anwendung zur Erhaltung der Narkose bei *nicht-intubierten Kindern unter 6 Jahren* wegen des erhöhten Auftretens von respiratorischen Nebenwirkungen nicht zugelassen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

Auf Grund der geringen Metabolisierung von Desfluran ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung zu erwarten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion und bei Nierentransplantationen wurden Desfluran-Konzentrationen von 1,0-4,0% mit Lachgas/Sauerstoff eingesetzt.

Dosierung bei hypovolämischen, hypotonen und/oder geschwächten Patienten

Zur Anwendung von Desfluran bei hypovolämischen, hypotonen und/oder geschwächten Patienten liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Wie bei anderen potenten Inhalationsnarkotika wird für diese Patienten die Anwendung einer niedrigeren Konzentration an Desfluran empfohlen.

Art der Anwendung

Zur Inhalation.

Einleitung und Erhaltung der Narkose sind individuell auf das Ansprechen des Patienten abzustimmen.

Suprane darf nur in speziell für Desfluran konzipierten und kalibrierten Verdampfern eingesetzt werden.

Technische Möglichkeiten bzw. Ausrüstungen zum Freihalten der Atemwege, zur Sauerstoffgabe, zur künstlichen Beatmung und Wiederbelebung müssen unmittelbar zugänglich sein.

Zur wiederholten Anwendung von Suprane liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Wie bei allen halogenierten Anästhetika darf eine mehrmalige Anwendung innerhalb kurzer Zeit nur mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Ergänzende Hinweise zur Anwendung von Suprane siehe Abschnitte 4.4 und 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Suprane darf nicht angewendet werden

- bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder anderen halogenierten Kohlenwasserstoffverbindungen

- bei Patienten, bei denen jede Allgemeinnarkose kontraindiziert ist
- bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Neigung zu maligner Hyperthermie (MH) oder bei entsprechender erblicher Disposition zu MH
- (zur Narkoseeinleitung) bei Patienten, bei denen ein Risiko für eine Koronararterienerkrankung besteht bzw. bei denen ein Anstieg der Herzfrequenz oder des Blutdrucks vermieden werden muss
- bei Patienten, in deren Vorgeschichte es nach einer Inhalationsnarkose mit halogenierten Anästhetika zu einer bestätigten Hepatitis oder unklaren mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen (z.B. Gelbsucht verbunden mit Fieber und/oder Eosinophilie) gekommen ist
- zur Einleitung einer Inhalationsnarkose bei Kindern, da es dabei häufig zu Husten, Atemanhalten, Atemstillstand, Laryngospasmus und Sekretionssteigerung kommt (siehe Abschnitt 4.2).
- in der Schwangerschaft und Stillzeit, da keine ausreichenden Daten über die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Maligne Hyperthermie (MH)

Bei empfindlichen Personen können hochwirksame Anästhetika einen hypermetabolen Zustand der Skelettmuskulatur auslösen, welcher zu hohem Sauerstoffbedarf und dem klinischen Syndrom der malignen Hyperthermie führt. Desfluran besitzt das Potential als Auslöser einer malignen Hyperthermie zu fungieren.

Das klinische Bild zeichnet sich durch Hyperkapnie aus und kann auch Muskelsteife, Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Arrhythmien und/oder instabilen Blutdruck beinhalten.

Einige dieser unspezifischen Symptome können auch während einer leichten Anästhesie auftreten: akuter Sauerstoffmangel, Hyperkapnie und Hypovolämie.

Die Behandlung der MH umfasst das Absetzen der auslösenden Substanzen, die intravenöse Applikation von Dantrolen-Natrium und die Anwendung weiterer unterstützender Maßnahmen.

Nierenversagen kann zu einem späteren Zeitpunkt auftreten und die Harnabgabe ist zu überwachen und gegebenenfalls zu unterstützen.

Fälle von MH mit letalem Ausgang unter Desfluran wurden berichtet.

Perioperative Hyperkaliämie

Gelegentlich führt die Verabreichung einer Inhalationsnarkose einschließlich Desfluran zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration, in dessen Folge bei Patienten in der Postoperationsphase auch Herzrhythmusstörungen auftreten können, manchmal mit letalem Verlauf. Patienten mit latenter und offenkundiger Muskeldystrophie, speziell vom Typ Duchenne, erscheinen am meisten gefährdet. Eine gleichzeitige Verabreichung von Succinylcholin wurde bei den meisten dieser Fälle, aber nicht bei allen, beobachtet. Diese Patienten entwickelten auch einen deutlichen Anstieg der Serum-Kreatinkinase-Konzentration und in manchen Fällen führte es zur Myoglobulinurie.

Obwohl im Erscheinungsbild eine Ähnlichkeit mit der Malignen Hyperthermie vorliegt, entwickelte keiner dieser Patienten eine Muskelsteife oder einen hypermetabolen Status. Frühe und umfassende Interventionen zur Bekämpfung der Hyperkaliämie und der persistierenden Arrhythmien werden empfohlen. Ebenso ist anschließend das mögliche Vorliegen latenter neuromuskulärer Erkrankungen abzuklären.

Kinder mit Hyperaktivität der Bronchien

Desfluran sollte bei Kindern mit Asthma oder Infektionen der oberen Luftwege in der Vorgeschichte aufgrund einer möglichen Luftwegsverengung oder Ansteigen des Luftwegwiderstandes mit Vorsicht verwendet werden.

Aufrechterhaltung einer Inhalationsnarkose

Blutdruck und Herzfrequenz sind im Rahmen der Beurteilung der Narkosetiefe während der Erhaltungsphase sorgfältig zu überwachen.

Aufrechterhaltung einer Inhalationsnarkose bei Kindern

Aufgrund der limitierten Datenlage bei nicht-intubierten Kindern, ist Suprane für die Anwendung zur Erhaltung der Narkose bei nicht-intubierten Kindern nicht zugelassen. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Suprane zur Erhaltung der Narkose mit einer Laryngeal- oder Gesichtsmaske bei Kindern bis zu 6 Jahren wegen eines erhöhten Risikos für respiratorische Komplikationen wie z.B. Husten und Laryngospasmus, speziell beim Entfernen der Maske während einer tiefen Narkose.

Geburtshilfe

Auf Grund geringer Erfahrungswerte und der geringen Anzahl an untersuchten Patientinnen wurde Desfluran in der Geburtshilfe nicht etabliert, es sind keine Aussagen über die sichere Anwendung von Suprane in Zusammenhang mit der Geburtshilfe möglich. Desfluran wirkt entspannend auf die Uterusmuskulatur und verringert den Blutfluss zwischen Uterus und Plazenta (siehe auch Abschnitt 4.6).

Verlängerung des QT-Intervalls

Es liegen Berichte über eine QT-Verlängerung durch Suprane vor. In sehr seltenen Fällen kam es dabei zu einer Torsade-de-pointes-Tachykardie. Suprane sollte daher bei Risikopatienten mit Vorsicht verabreicht werden.

Weitere Hinweise

Bei der Anwendung von halogenierten Narkosemitteln, wurde von Leberfunktionsstörungen, Gelbsucht und letaler Lebernekrose berichtet - diese Reaktionen scheinen auf eine Überempfindlichkeit hinzudeuten. Suprane kann eine Überempfindlichkeits-Hepatitis bei Patienten verursachen, die durch vorherige Anwendung halogenierter Inhalationsnarkotika sensibilisiert sind.

Zirrhose, virale Hepatitis oder andere bereits bestehende Lebererkrankungen können Anlass sein, nicht-halogenierte Anästhetika zu bevorzugen.

Desfluran kann eine dosisabhängige Steigerung des Liquordruckes (CSFP) hervorrufen. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Neigung zu einer Liquordruckzunahme soll Suprane mit einem MAC von 0,8 oder weniger in Kombination mit einer Barbiturateinleitung und Hyperventilation (Hypokapnie) bis zur zerebralen Dekompression verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Desfluran wirkt koronardilatierend. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist es wichtig, eine ungehinderte Hämodynamik aufrechtzuerhalten, um eine Myokardischämie zu verhindern. Deutlicher Anstieg der Pulsrate, des mittleren arteriellen Druckes und der Epinephrin- und Norepinephrin-Spiegel stehen mit einem raschen Anstieg der Desflurankonzentration in Verbindung. Suprane soll bei Patienten mit dem Risiko einer Koronaren Herzkrankheit, einer erhöhten Herzfrequenz oder eines erhöhten Blutdrucks nicht als alleiniges Mittel zur Narkoseeinleitung verwendet werden.

Die kombinierte Anwendung von Suprane mit weiteren Arzneimitteln, vorzugsweise intravenösen Opioiden und Hypnotika, ist angeraten.

Kommt es während der Erhaltungsphase der Narkose nach rascher Steigerung der Desfluran-Enddosis zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, darf dies nicht als unzureichende Narkosetiefe interpretiert werden. Diese Änderungen sind auf die Aktivierung des sympathischen Nervensystems zurückzuführen und sind nach ca. 4 Minuten abgeklungen. Wenn jedoch ein Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck eintritt, bevor oder ohne dass eine rasche Erhöhung der Desfluran-Dosis erfolgt ist, deutet dies auf eine leichte Anästhesie hin.

Niedriger Blutdruck und Atemdepression verstärken sich mit zunehmender Narkosetiefe. Suprane soll nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Neigung zu Bronchokonstriktion, da es bei solchen Patienten zu Bronchospasmen kommen kann.

Wird Suprane in Rückatmungssystemen mit Kohlendioxid-Absorbern verwendet, kann es durch Interaktion mit einem trockenen Kohlendioxid-Absorber zur Bildung von Kohlenmonoxid kommen. Dies kann bei einigen Patienten zu erhöhten Carboxyhämoglobin-Werten führen (siehe Abschnitt 6.6).

Auf Grund der kurzen Aufwachphase ist, wie bei anderen schnellwirksamen Anästhetika auch, mit einem schnellen Auftreten postoperativer Schmerzen zu rechnen. Dem Patienten sollte rechtzeitig ein entsprechendes Analgetikum verabreicht werden, entweder am Ende der Anästhesie oder in der frühen Aufwachphase.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann der Blutzuckerspiegel während der Narkose unter Suprane leicht ansteigen.

Beim Erwachen aus der Narkose kann es bei Kindern zu kurzen Unruhezuständen kommen, was eine Kooperation möglicherweise behindert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Konzentration anderer Gase

Die gleichzeitige Verabreichung von Lachgas senkt die minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Desfluran (siehe Tabelle 1).

Muskelrelaxanzen

Die Wirkung nicht-depolarisierender und depolarisierender Muskelrelaxanzen wird durch Desfluran verstärkt. Anästhetische Konzentrationen von Desfluran in der Erhaltungsphase reduzieren die ED₉₅ (Dosis, die für eine 95%-ige Herabsetzung der neuromuskulären Transmission erforderlich ist) - im Vergleich zur Lachgas/Opioidnarkose - von Suxamethonium um ungefähr 30% und jene von Atracurium und Pancuronium um ungefähr 50%. Die erforderlichen Dosen von Pancuronium, Atracurium, Suxamethonium und Vecuronium für eine 95%-ige Herabsetzung der neuromuskulären Transmission (ED₉₅) bei verschiedenen Desfluran-Konzentrationen sind in Tabelle 2 dargestellt. Die ED₉₅ von Vecuronium ist mit Desfluran um 14% niedriger als mit Isofluran. Zusätzlich dauert die Erholungsphase von der neuromuskulären Blockade mit Desfluran länger als mit Isofluran. Ist eine weitere, zusätzliche Muskelrelaxation erforderlich, können ergänzend Muskelrelaxanzen angewendet werden.

Weitere relevante Wechselwirkungen von Desfluran mit Muskelrelaxanzien wurden in klinischen Studien nicht beobachtet.

Tabelle 2. Dosierung in mg/kg verschiedener Muskelrelaxanzien zur 95%-igen Herabsetzung der neuromuskulären Transmission

Desfluran-Konzentration	Pancuronium	Atracurium	Suxamethonium	Vecuronium
0,65 MAC/ 60% N ₂ O/O ₂	0,026	0,133	*n.v.	*n.v.
1,25 MAC/ 60% N ₂ O/O ₂	0,018	0,119	*n.v.	*n.v.
1,25 MAC/ 100% O ₂	0,022	0,120	0,360	0,019

*n.v. = nicht verfügbar

Zur exakten Dosierung ist eine Relaxometrie empfohlen.

In klinischen Studien wurden bei allgemein verwendeten Prämedikationen oder intravenös verabreichten Arzneimitteln und Lokalanästhetika über keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen berichtet.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Sedativa

Bei Patienten, die mit verschiedenen Konzentrationen Desfluran narkotisiert wurden und ansteigende Dosen von Fentanyl oder intravenösem Midazolam erhielten, war der Bedarf an Desfluran bzw. die minimale alveoläre Konzentration (MAC) reduziert. Diese MAC-Reduzierungen sind mit den bei Isofluran beobachteten vergleichbar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Es ist möglich, dass andere Opioide und Sedativa den MAC-Wert von Desfluran ähnlich beeinflussen.

Bei zusätzlicher Verabreichung von Fentanyl sollte eine Dosis von 6 µg/kg KG nicht überschritten werden.

Opioide und Benzodiazepine oder andere Sedativa vermindern die für eine Anästhesie nötige Desfluran-Dosis.

Da Opioide eine Unterdrückung der Spontanatmung verursachen können, sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Desfluran entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Bei der kombinierten Anwendung von Desfluran mit Thiopental ist wegen der kumulativen Wirkung Vorsicht geboten.

Tabelle 3. Auswirkung von Fentanyl oder Midazolam auf die minimale alveoläre Konzentration von Desfluran

	*MAC (%)	MAC-Reduktion (%)
Ohne Fentanyl	6,33 - 6,35	-
Fentanyl (3 µg/kg)	3,12 - 3,46	46 - 51
Fentanyl (6 µg/kg)	2,25 - 2,97	53 - 64
Ohne Midazolam	5,85 - 6,86	-
Midazolam (25 µg/kg)	4,93	15,7
Midazolam (50 µg/kg)	4,88	16,6

* Altersbereich: 18 - 65 Jahre

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da nur eine begrenzte Anzahl von Patientinnen untersucht wurde, ist keine Aussage über die Sicherheit von Desfluran im Zusammenhang mit der Geburtshilfe möglich. Desfluran wirkt entspannend auf die Uterusmuskulatur und verringert den Blutfluss zwischen Uterus und Plazenta (siehe Abschnitt 5.3)

Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Bislang ist nicht bekannt, ob bzw. in welchem Ausmaß Desfluran in die Muttermilch übergeht.

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Desfluran in der Schwangerschaft und Stillzeit vor, deshalb darf Desfluran in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Auswirkungen von Desfluran auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

Da die Reaktionsfähigkeit nach einer Allgemeinanästhesie für einige Zeit beeinträchtigt ist, sollten Patienten nach einer Narkose mit Suprane während eines Zeitraums von 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Wie andere Inhalationsanästhetika kann auch Suprane eine dosisabhängige kardiale und respiratorische Depression hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

Die meisten der angeführten Nebenwirkungen sind schwach bis mäßig ausgeprägt und vorübergehender Natur.

Während des postoperativen Zeitraums sind Übelkeit und Erbrechen - häufige Symptome nach einem chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose - berichtet worden, die auf das Inhalationsanästhetikum, andere während oder nach der Operation verabreichte Arzneimittel oder auf die Reaktion des Patienten auf die Operation zurückzuführen sind.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In Tabelle 4 sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Systemorganklassen entsprechend MedDRA-Terminologie und nach Häufigkeiten gelistet.

Tabelle 4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen		
Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pharyngitis	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Koagulopathie	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie Hypokaliämie Metabolische Azidose	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Anhalten des Atems ¹ Unruhe	Häufig Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel Krämpfe	Häufig Gelegentlich Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Konjunktivitis Okulärer Ikterus	Häufig Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Knotenrhythmus Bradykardie Tachykardie Hypertonie Myokardinfarkt Myokardischämie Arrhythmie Herzstillstand Torsade-de-pointes Ventrikelversagen Ventrikuläre Hypokinesie Vorhofflimmern	Häufig Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Blutgefäßerweiterung Maligne Hypertonie Hämorrhagie Hypotonie Schock	Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Apnoe (Atemstillstand) ¹ Husten ¹ Laryngospasmus ² Hypoxie ¹ Respiratorische Insuffizienz Atemnot Bronchospasmus Hämoptyse	Häufig Sehr Häufig Häufig Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen ¹ Übelkeit ¹ Übermäßige Speichelsekretion ¹ Akute Pankreatitis Bauchschmerzen	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt

Tabelle 4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen		
Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberversagen Hepatitis Leberzellnekrose Zytolytische Hepatitis Cholestase Ikterus Gestörte Leberfunktion Lebererkrankung	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria Erythem	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie Rhabdomyolyse	Gelegentlich Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Maligne Hyperthermie Asthenie Unwohlsein	Nicht bekannt
Untersuchungen	Kreatininphosphokinase erhöht Abnormales EKG Veränderungen der ST-T-Strecke Inversion der T-Welle im EKG Erhöhte Transaminasen (Alanin- und Aspartat-Aminotransferase) Abnormale Gerinnungswerte Erhöhte Ammoniak-Werte Bilirubin im Blut erhöht	Häufig Häufig Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ³	Postoperative Erregtheit Schwindel Migräne Tachyarrhythmie Herzklopfen Augenbrennen Vorübergehende Blindheit Enzephalopathie Ulzerative Keratitis Okuläre Hyperämie Verringerte Sehschärfe Augenreizung Augenschmerzen Müdigkeit Versehentliche Exposition Brennendes Gefühl auf der Haut Medikationsfehler	Nicht bekannt

¹ Berichtet während der Einleitung und bei Aufrechterhaltung der Narkose

² Berichtet während der Einleitung der Narkose

³ Hierbei handelt es sich um die versehentliche Exposition von Personen, die nicht Patienten sind

Andere Nebenwirkungen, die mit Desfluran berichtet wurden:

Herzerkrankungen: Elektrokardiogramm: QT Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Symptome bei Überdosierung von Suprane bestehen in einer Vertiefung der Narkose, Herz- und/oder Atemdepression bei spontan atmenden Patienten sowie Hypotonie bei beatmeten Patienten, bei denen es nur bei längerem Fortbestehen der Überdosierung zu Hyperknie und Hypoxie kommen kann.

Im Falle einer tatsächlichen oder vermuteten Überdosierung sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- Unterbrechen oder Verringern der Zufuhr von Suprane
- Sicherstellung freier Atemwege und Beginn einer assistierten oder kontrollierten Beatmung mit reinem Sauerstoff
- Unterstützung und Aufrechterhaltung adäquater Kreislaufverhältnisse

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika, Halogenierte Kohlenwasserstoffe:
Desfluran ATC-Code: N01AB07

Desfluran gehört zur Familie der halogenierten Methylethylether, die pulmonal durch Inhalation verabreicht werden und in Abhängigkeit von der Dosierung reversibel eine Ausschaltung des Bewusstseins und der Schmerzempfindung, eine Unterdrückung der Willkürmotorik, eine Beeinflussung von vegetativen Reflexen sowie eine Dämpfung von Atmung und Herz-Kreislauf-System bewirken. Ebenfalls zu dieser Familie gehören Enfluran und sein Strukturisomer Isofluran, die sowohl mit Chlor als auch mit Fluor halogeniert sind. Desfluran ist ausschließlich mit Fluor halogeniert. Der niedrige Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von Desfluran (0,42) ist geringer als der Koeffizient anderer potenter Inhalationsnarkotika wie Isofluran (1,4) und sogar niedriger als der von Lachgas (0,46). Diese Daten erklären das rasche Wiedererwachen nach einer Desflurannarkose.

Tierstudien zeigten einen schnelleren Wirkungseintritt und ein rascheres Wiedererwachen aus der Narkose als mit Isofluran bei ähnlicher Beeinflussung kardio-respiratorischer Parameter. Eine einheitliche Bestätigung dieser Ergebnisse konnte jedoch in klinischen Studien nicht erbracht werden.

Es gab keine Hinweise auf epileptogene oder sonstige ungünstige Wirkungen im EEG. Ebenso riefen zusätzliche Arzneimittel unter Narkose mit Desfluran keine unerwarteten oder toxischen EEG-Effekte hervor.

Studien an Schweinen mit genetisch determinierter Anfälligkeit für maligne Hyperthermie (MH) zeigten, dass Desfluran ein potentieller Auslöser für MH ist.

Der pharmakologische Effekt von Desfluran ist dosisabhängig. Somit sind auch die hauptsächlichlichen Nebenwirkungen als eine Intensivierung der pharmakologischen Wirkung aufzufassen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Wie schon durch seine physikalisch-chemischen Eigenschaften vorherzusehen, flutet Desfluran in pharmakokinetischen Studien bei Tieren und auch bei Menschen schneller an als andere Inhalationsnarkotika. Dies deutet auf eine Verkürzung der Narkoseeinleitungsdauer hin. Auch die Abflutung erfolgt schneller, so dass eine gute Steuerbarkeit der Narkosetiefe und rasches Erwachen aus der Narkose resultieren. Desfluran wird über die Lunge eliminiert und nur minimal verstoffwechselt (0,02%).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute und subchronische Toxizität

Präklinische Daten zur akuten und subchronischen Toxizität von Desfluran zeigten, dass es konzentrationsabhängig eine vorhersehbare und kontrollierbare Depression von Atmung und Kreislaufsystem auslöst. Eine gezielte Organtoxizität entwickelte Desfluran hierbei nicht.

Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsstudien, bei denen Ratten und Kaninchen 1 MAC Desfluran während der Organogeneseperiode verabreicht wurde, zeigten embryotoxische Wirkungen nach einer Expositionsdauer von 4 MAC-Stunden pro Tag. An Ratten wurden Auswirkungen auf Zyklus, Fertilität, Trächtigkeit, Geburt, Laktation und die Peri-Postnatalentwicklung der Nachkommen untersucht. Bei einer Exposition der Muttertiere mit 4 MAC-Stunden wurden bei Neugeborenen geringere Geburtsgewichte und eine verminderte Gewichtszunahme während der Säugeperiode beobachtet. Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde bei dieser Dosis vermindert. Die reproduktionstoxikologischen Effekte waren auf Dosisgruppen beschränkt, bei denen auch andere toxische Wirkungen auf die Elterntiere auftraten.

Veröffentlichte Tierstudien (einschließlich bei Primaten) zu Dosierungen, die zu einer leichten bis mäßigen Anästhesie führen, zeigen, dass die Anwendung von Anästhetika während der Phase des schnellen Gehirnwachstums oder der Synaptogenese einen Zellverlust in dem sich entwickelnden Gehirn zur Folge hat, der mit langfristigen kognitiven Defiziten verbunden sein kann. Die klinische Bedeutung dieser nicht klinischen Befunde ist nicht bekannt.

Mutagenität

Eine ausführliche Prüfung mit *in-vivo*- und *in-vitro*-Untersuchungen ergab für Desfluran keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften.

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Desfluran wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche fest verschlossen halten und aufrecht lagern.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche oder Aluminiumflasche zu 240 ml.

Braunglas Typ 3 mit einer schützenden Beschichtung aus PVC.

Aluminiumflasche, die innen mit einem Epoxiphenylharz ausgekleidet ist.

Der Verschluss besteht aus einem Ventil und einer Kappe aus Plastik (EPDM, LDPE, Nylon).

Packungsgrößen: 1 bzw. 6 Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen/Behältnistypen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Suprane darf nur in speziell für Desfluran konzipierten und kalibrierten Verdampfern eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wird Suprane in Rückatmungssystemen mit Kohlendioxid-Absorbern verwendet, kann es durch Interaktion mit einem trockenen Kohlendioxid-Absorber zur Bildung von Kohlenmonoxid kommen. Dies kann bei einigen Patienten zu erhöhten Carboxyhämoglobin-Werten führen.

Der Atemkalk kann austrocknen, wenn über einen längeren Zeitraum Frischgas mit hoher Flussrate durch den Atemkalkbehälter strömt. Um das Risiko einer Carboxyhämoglobin-

Bildung beim Patienten möglichst gering zu halten, dürfen daher nur frische (feuchte) Kohlendioxid-Absorber verwendet werden.

Wenn der durchführende Arzt eine Austrocknung des Kohlendioxid-Absorbers vermutet, ist der Absorber vor der Anwendung von Suprane auszutauschen (siehe Abschnitt 4.4).

Raumluft oder Luft aus Druckluftflaschen bzw. Druckluftleitungssystemen als Trägergas zur Applikation von Desfluran darf nur unter Hinzufügung eines entsprechenden Anteils von Sauerstoff verwendet werden.

Bei 2-3%-iger Luftkonzentration von Desfluran kann mit dem Auftreten von deutlichem Schwindelgefühl beim Menschen gerechnet werden.

Folgende Expositionsmöglichkeiten können vorkommen:

- *Hautkontakt*: kann zu Hautirritationen führen. Im Falle eines Hautkontaktes die Haut sofort mit viel Wasser spülen. Kontaminierte Kleidungsstücke und Schuhe entfernen. Beim Entstehen einer Hautirritation sollte ein Arzt konsultiert werden.

- *Augenkontakt*: kann zu Augenirritationen führen. Im Falle eines Augenkontaktes die Augen sofort, für mindestens 15 Minuten mit reichlich fließendem Wasser spülen. Beim Entstehen einer Augenreizung sollte ein Arzt konsultiert werden.

- *Verschlucken*: keine besondere Gefahr außer dem therapeutischen Effekt. Keinesfalls darf Erbrechen ausgelöst werden, außer es wird vom medizinischen Fachpersonal angeordnet.

Niemals einem Bewusstlosen etwas in den Mund geben. Falls größere Mengen der Substanz verschluckt wurden, bitte sofort in medizinische Behandlung begeben.

- *Inhalation*: falls Personen Dämpfe wahrnehmen bzw. Schwindelgefühl oder Kopfschmerzen entwickeln, diese rasch in einen Bereich mit Frischluftzufuhr bringen.

Folgende Symptome können bei den betroffenen Personen auftreten: Pulsschwankungen, Blutdruckschwankungen, Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Atemdepression, Übelkeit, Magenverstimmung, Appetitlosigkeit, Ataxie, Tremor, Sprachstörungen, Lethargie, Kopfschmerzen, Schwindel, verschwommenes Sehen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Healthcare GmbH
1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-20922

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.04.1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

NR, apothekenpflichtig.