

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sevorane 250 ml liquido per inalazione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene 250 ml di principio attivo Sevoflurano

Il medicinale è costituito dal solo principio attivo. Vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Liquido per inalazione.

Liquido limpido e incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sevorane è indicato per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale in pazienti adulti e pediatrici nella chirurgia d'elezione ed ambulatoriale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Premedicazione**

La premedicazione deve essere eseguita valutando le caratteristiche del paziente e a discrezione dell'anestesista.

##### **Anestesia chirurgica**

Sevorane deve essere utilizzato solo con un vaporizzatore specificatamente calibrato per il suo uso in modo da controllare accuratamente la concentrazione di anestetico inspirato.

##### Posologia

##### **Induzione**

Il dosaggio deve essere personalizzato e titolato in funzione dell'effetto desiderato e secondo l'età e lo stato clinico del paziente. Nell'induzione può essere somministrato un barbiturico a breve durata o altro medicinale endovenoso seguito dall'inalazione di Sevorane.

L'induzione con Sevorane può essere ottenuta con ossigeno o con una miscela di ossigeno e protossido di azoto. In pazienti adulti e nei bambini, la somministrazione di Sevorane a concentrazioni fino all'8% induce generalmente l'anestesia in meno di due minuti.

##### **Mantenimento**

Il mantenimento dell'anestesia chirurgica si ottiene con concentrazioni di Sevorane dello 0,5 - 3% con o senza la contemporanea somministrazione di protossido di azoto

(vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, *Protossido d'azoto*).

Nei pazienti anziani, come per altri anestetici inalatori, il mantenimento normalmente si ottiene a concentrazioni minori.

Valutare la concentrazione minima alveolare per pazienti adulti e pediatrici secondo l'età.

I valori della MAC (Concentrazione Minima Alveolare) di Sevorane diminuiscono con l'età e con la contemporanea somministrazione di protossido di azoto. La seguente tabella riporta i valori della MAC medi per differenti gruppi di età.

<b>Età dei pazienti (anni)</b>	<b>Sevorane in O<sub>2</sub></b>	<b>Sevorane in 65% N<sub>2</sub>O/35%O<sub>2</sub></b>
0 - 1 mesi*	3.3%	
1 - <6 mesi	3.0%	
6 mesi - <3 anni	2.8%	2.0% <sup>@</sup>
3 - 12	2.5%	
25	2.6%	1.4%
40	2.1%	1.1%
60	1.7%	0.9%
80	1.4%	0.7%

\* Neonati nati a termine. La MAC nei bambini nati prematuri non è stata determinata.  
<sup>@</sup> Nei pazienti pediatrici da 1 a <3 anni, si è usata una miscela costituita dal 60% N<sub>2</sub>O/40% O<sub>2</sub>.

### **Risveglio**

I tempi di risveglio sono generalmente brevi e ciò può rendere necessario l'utilizzo di analgesici nel post-operatorio.

### **Anziani**

Con l'aumentare dell'età diminuisce la concentrazione minima alveolare (MAC).

La concentrazione media di sevoflurano per raggiungere la MAC in un paziente dell'età di 80 anni è approssimativamente la metà di quella richiesta per un paziente di 20 anni.

### **Popolazione pediatrica**

Fare riferimento alla Tabella 1 per i valori della MAC per i pazienti pediatrici in base all'età.

### Modo di somministrazione

Uso inalatorio.

Sevorane deve essere somministrato solo con vaporizzatori specificatamente calibrati per il sevoflurano e solo da persone specializzate nella somministrazione in anestesia generale (vedere paragrafo 4.4).

## **4.3 Controindicazioni**

Sevorane non deve essere usato in pazienti con nota o sospetta ipersensibilità al sevoflurano e/o ad altri anestetici inalatori alogenati (es. precedenti di disfunzione

epatica che generalmente prevedono elevati enzimi epatici, febbre, leucocitosi e/o eosinofilia temporaneamente correlato ad anestesia con uno di questi agenti).

Sevorane non deve essere usato in pazienti con nota o sospetta predisposizione genetica all'ipertermia maligna.

Sevorane è controindicato in pazienti nei quali l'anestesia generale è controindicata.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Sevorane può causare depressione respiratoria, che può aumentare in caso di pretrattamento con narcotici o altri agenti che causano depressione respiratoria. La respirazione deve essere controllata e se necessario, assistita.

Sevorane deve essere somministrato solo da persone specializzate nella somministrazione in anestesia generale. Qualora si rendesse necessario, devono essere immediatamente disponibili attrezzature atte alla ventilazione artificiale, somministrazione di ossigeno e rianimazione cardiocircolatoria.

La concentrazione di sevoflurano che viene fornita da un vaporizzatore deve essere conosciuta esattamente. Considerato che gli anestetici volatili differiscono per le loro proprietà fisiche, devono essere usati solo vaporizzatori specificatamente calibrati per il sevoflurano. La somministrazione dell'anestesia generale deve essere personalizzata in base alla risposta del paziente.

L'ipotensione e la depressione respiratoria aumentano con l'approfondimento del piano di anestesia. Sono stati ricevuti casi isolati di prolungamento dell'intervallo QT, molto raramente associato con torsione di punta (in casi eccezionali, fatali). Deve essere esercitata attenzione quando si somministra sevoflurano a pazienti sensibili.

Sono stati riportati casi isolati di aritmia ventricolare in pazienti pediatrici con malattia di Pompe.

Deve essere esercitata attenzione nella somministrazione dell'anestesia generale, incluso il sevoflurano, a pazienti con patologie mitocondriali.

#### **Funzione epatica**

Dall'esperienza post-marketing sono stati riportati casi molto rari di disfunzioni epatiche post-operatorie lievi, moderate e severe, o epatiti con o senza ittero.

Deve essere esercitato giudizio clinico quando il sevoflurano è usato in pazienti con condizioni epatiche di fondo o in trattamento con medicinali noti per causare disfunzioni epatiche (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Soggetti esposti ripetutamente entro un breve intervallo di tempo (meno di 3 mesi) ad idrocarburi alogenati, incluso il sevoflurano, possono avere un aumento del rischio di danno epatico.

#### **Ipertermia maligna**

In soggetti predisposti, i potenti agenti anestetici inalatori, incluso sevoflurano, possono provocare uno stato ipermetabolico della muscolatura scheletrica con aumentata richiesta di ossigeno e la conseguente sindrome clinica conosciuta come ipertermia maligna. La sindrome clinica dell'ipertermia maligna è caratterizzata da ipercapnia e può comprendere rigidità muscolare, tachicardia, tachipnea, cianosi, aritmie e/o pressione arteriosa instabile. Alcuni di questi segni non specifici possono anche presentarsi durante un'anestesia leggera, ipossia acuta, ipercapnia e ipovolemia. Durante gli studi clinici è stato riportato un caso di ipertermia maligna. In aggiunta, sono state riportate segnalazioni post-marketing di ipertermia maligna. Alcune di queste segnalazioni sono state riportate come fatali. Il trattamento

dell'ipertermia maligna include la sospensione dell'anestetico inalatorio (ad es. sevoflurano), la somministrazione I.V. di dantrolene sodico (consultare il foglio illustrativo del dantrolene sodico I.V. per maggiori informazioni sulla gestione del paziente) e terapia di supporto. Questa terapia include sforzi notevoli per riportare alla normalità la temperatura corporea, supporto respiratorio e circolatorio e il trattamento delle anomalie dell'equilibrio elettrolitico, dei fluidi ed acido-base.

Un eventuale danno renale può presentarsi in tempi successivi, pertanto è necessario monitorare la diuresi e, se possibile, facilitarla.

### **Iperkaliemia perioperatoria**

L'uso di agenti anestetici inalatori è stato associato a rari casi di aumento dei livelli sierici di potassio che hanno provocato aritmie cardiache ed il decesso di pazienti in età pediatrica durante il decorso postoperatorio.

I pazienti affetti da malattia neuromuscolare latente o conclamata, in particolare dalla distrofia muscolare di Duchenne, sembrano essere maggiormente vulnerabili. L'uso concomitante di succinilcolina è stato associato alla maggior parte di questi casi, ma non a tutti. Questi pazienti hanno presentato anche aumenti significativi dei livelli sierici di creatinichinasi ed in alcuni casi, sono state registrate modificazioni di valori delle urine corrispondenti ad un quadro di una mioglobinuria. Nonostante le analogie che tale quadro clinico presenti con l'ipertermia maligna, nessuno di questi pazienti ha manifestato segni o sintomi di rigidità muscolare o della presenza di uno stato ipermetabolico. Si raccomanda un intervento precoce e aggressivo per il trattamento dell'iperkaliemia e delle aritmie resistenti, in quanto esso rappresenta una valutazione conseguente per la malattia neuromuscolare latente.

### **Generale**

Durante il mantenimento dell'anestesia, aumentando la concentrazione di Sevoflurano si ottengono diminuzioni della pressione circolatoria dose-dipendenti. Una eccessiva diminuzione della pressione circolatoria può essere collegata alla profondità dell'anestesia e, in tali casi, può essere corretta diminuendo la concentrazione di Sevoflurano inspirata. Deve essere prestata particolare attenzione nella selezione del dosaggio nei pazienti che sono ipovolemici, ipotensi o altrimenti emodinamicamente compromessi, per esempio dovuti a trattamenti concomitanti. Come con tutti gli anestetici, il mantenimento della stabilità emodinamica è importante per evitare un'ischemia cardiaca nei soggetti con coronaropatia.

La fase di risveglio deve essere attentamente monitorata prima che il paziente lasci la sala operatoria.

Sebbene il recupero della coscienza dopo somministrazione di sevoflurano si verifichi generalmente entro qualche minuto, l'impatto sulla funzione intellettiva per i due o tre giorni successivi all'anestesia non è stato studiato.

Analogamente agli altri anestetici, in seguito alla somministrazione di questo medicinale possono persistere per vari giorni lievi cambiamenti di umore (vedere paragrafo 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari).

### **Sostituzione degli adsorbenti di anidride carbonica CO<sub>2</sub> essiccati:**

Sono stati riportati rari episodi di estremo calore, fumo e/o fuoco spontaneo nel circuito dell'anestesia durante l'uso del sevoflurano in concomitanza all'uso di adsorbenti della CO<sub>2</sub> disidratati, in modo particolare quelli contenenti idrossido di potassio. Un aumento insolitamente ritardato o una riduzione improvvisa della concentrazione di sevoflurano inspirato rispetto al valore impostato sul vaporizzatore può essere associato ad un eccessivo rialzo termico del canestro contenente gli adsorbenti della CO<sub>2</sub>.

Una reazione esotermica, l'aumentata degradazione del sevoflurano, e la produzione dei composti di degradazione (vedere paragrafo 6.2 Incompatibilità) può avvenire quando gli adsorbenti della CO<sub>2</sub> risultino disidratati, come ad esempio dopo un lungo periodo di esposizione ad un flusso di gas secchi attraverso il canestro contenente gli adsorbenti della CO<sub>2</sub>.

I prodotti derivanti dalla degradazione del sevoflurano (metanolo, formaldeide, monossido di carbonio, e i Composti A, B, C e D) sono stati osservati nel circuito respiratorio di una macchina sperimentale per l'anestesia, quando venivano usati adsorbenti per la CO<sub>2</sub> disidratati ed una concentrazione di sevoflurano massima (8%) per periodi di tempo prolungati (≥ 2 ore). I valori delle concentrazioni di formaldeide osservati a livello del circuito respiratorio dell'anestesia (usando adsorbenti che contengono idrossido di sodio) erano compatibili con i livelli noti nel causare una modesta irritazione delle vie respiratorie. L'importanza clinica dei prodotti della degradazione osservati in questo modello sperimentale estremo non è nota.

Quando si sospetta che gli adsorbenti di CO<sub>2</sub> siano disidratati è assolutamente necessario sostituirli prima di somministrare Sevoflurano. L'indicatore colorato della maggior parte degli adsorbenti di CO<sub>2</sub> non necessariamente cambia colore quando si ha disidratazione dell'adsorbente. Pertanto, la mancanza di un significativo cambio di colore non deve essere assunto come assicurazione di adeguata idratazione dell'adsorbente. Gli adsorbenti di CO<sub>2</sub> devono essere routinariamente sostituiti indipendentemente dal colore dell'indicatore.

### **Insufficienza renale**

A causa di un piccolo numero di pazienti studiati con insufficienza renale (livelli di riferimento di creatinina sierica maggiore di 1.5 mg/dL), la sicurezza d'impiego in questo gruppo di pazienti non è stata definitivamente stabilita. Pertanto si raccomanda l'utilizzo di sevoflurano con cautela in questa tipologia di pazienti.

### **Neurochirurgia**

In pazienti a rischio per un innalzamento della pressione intracranica (ICP), Sevoflurano va somministrato con cautela in concomitanza con procedure che riducono l'ICP, quali ad esempio l'iperventilazione.

### **Crisi convulsive**

Sono stati segnalati rari casi di crisi convulsive in associazione con l'uso di sevoflurano.

L'uso di sevoflurano è stato associato a crisi convulsive nei bambini, giovani e adulti con e senza fattori di rischio predisponenti. È necessario un giudizio clinico prima di utilizzare sevoflurano in pazienti a rischio di crisi convulsive. Nei bambini la profondità dell'anestesia deve essere limitata. L'EEG può permettere l'ottimizzazione della dose di sevoflurano ed aiutare ad evitare l'insorgenza di crisi convulsive in pazienti con tale predisposizione (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica e paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati).

### **Popolazione pediatrica**

L'uso di sevoflurano è stato associato a crisi convulsive. Molte di queste si sono verificate in bambini e giovani a partire dai 2 mesi di età, la maggior parte dei quali non aveva fattori di rischio predisponenti. È necessario esercitare un giudizio clinico quando si usa sevoflurano in pazienti che possono essere a rischio di crisi convulsive (vedere paragrafo 4.4 - Crisi convulsive e paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati).

Studi condotti su animali, relativi all'uso di alcuni medicinali anestetici/sedativi, hanno evidenziato la comparsa di effetti indesiderati sullo sviluppo cerebrale nell'ultima parte della gravidanza e nei primi stadi di vita (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Sono stati pubblicati alcuni studi effettuati in bambini in cui è stata osservata la comparsa di deficit cognitivi dopo esposizioni ripetute o prolungate ad agenti anestetici nel primo periodo di vita. Questi studi presentano alcuni limiti e non è chiaro se gli effetti osservati siano dovuti alla somministrazione di medicinali anestetici/sedativi o ad altri fattori quali la chirurgia o malattia sottostante. Studi osservazionali non hanno confermato questi risultati.

Sono quindi necessari ulteriori studi per comprendere come l'esposizione agli anestetici possa influenzare lo sviluppo cerebrale nei bambini e il medico deve valutare il beneficio di un'anestesia appropriata in donne in gravidanza e in bambini che necessitano di procedure chirurgiche rispetto ai potenziali rischi suggeriti dai dati non clinici.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il sevoflurano è risultato sicuro ed efficace quando somministrato contemporaneamente ad un'ampia varietà di agenti comunemente impiegati durante le procedure chirurgiche, come ad esempio medicinali agenti sul sistema nervoso centrale, sul sistema nervoso autonomo, rilassanti muscolo scheletrici, antibiotici inclusi gli aminoglicosidi, ormoni e derivati sintetici, derivati ematici e medicinali cardiovascolari. Per quanto riguarda l'impiego di epinefrina, vedere oltre il paragrafo "Epinefrina/Adrenalina".

Inibitori non selettivi delle MAO: rischio di crisi durante l'operazione. In genere si raccomanda un'interruzione del trattamento due settimane prima dell'intervento.

Sevorane può comportare una marcata ipotensione in pazienti trattati con calcio-antagonisti, in particolare derivati diidropiridinici.

Quando si utilizzano calcio antagonisti in concomitanza con anestetici inalatori si deve usare cautela, a causa del rischio di un effetto inotropo negativo additivo.

L'uso concomitante di succinilcolina e agenti anestetici inalatori è stato associato a rari casi di aumenti dei livelli sierici di potassio che hanno portato ad aritmie cardiache e morte in pazienti pediatriche durante il periodo post-operatorio.

#### **Epinefrina/Adrenalina**

Sevorane è simile all'isoflurano nella sensibilizzazione del miocardio all'effetto aritmogeno dell'adrenalina.

Agenti beta-simpaticomimetici come l'isoprenalina e agenti alfa- e beta-simpaticomimetici come l'adrenalina e la noradrenalina devono essere usati con cautela durante l'anestesia con sevoflurano, a causa di un potenziale rischio di aritmia ventricolare.

#### **Simpaticomimetici ad azione indiretta**

C'è il rischio di episodi ipertensivi associati all'utilizzo concomitante di sevoflurano e prodotti simpaticomimetici ad azione indiretta (anfetamine, efedrina).

Precauzioni d'impiego: in caso di intervento programmato, è preferibile interrompere il trattamento qualche giorno prima.

#### **Simpaticomimetici alfa e beta (adrenalina, noradrenalina):**

a) adrenalina per azione emostatica locale attraverso iniezione sottocutanea o gengivale.

Precauzione d'impiego: limitare l'apporto, per esempio: nell'adulto meno di 0,1 mg di adrenalina in 10 minuti o 0,3 mg in un'ora.

b) adrenalina o noradrenalina per azione sistemica e via parenterale.  
Associazione sconsigliata.

**Simpaticomimetici beta (isoprenalina):** disturbi gravi del ritmo ventricolare (aumento della reattività cardiaca).  
Associazione sconsigliata.

### **Betabloccanti**

Sevoflurano può aumentare gli effetti inotropo, cronotropo e dromotropo negativi dei betabloccanti attraverso il blocco del meccanismo di compensazione cardiovascolare. Durante l'intervento l'inibizione beta-adrenergica può essere soppressa con l'impiego di betastimolanti.

È norma generale non interrompere il trattamento con i betabloccanti e in tutti i casi evitare l'interruzione immediata. Informare l'anestesista di questo trattamento.

### **Verapamil**

Quando verapamil e sevoflurano sono stati somministrati contemporaneamente, è stata segnalata una compromissione della conduzione atrioventricolare.

### **Erba di S. Giovanni**

In pazienti trattati a lungo con Erba di S. Giovanni, sono stati segnalati ipotensione grave e ritardato risveglio da anestesia con anestetici inalatori alogenati.

**Barbiturici:** la somministrazione di sevoflurano è compatibile con i barbiturici più comunemente utilizzati nella pratica chirurgica.

**Benzodiazepine ed oppioidi:** le benzodiazepine e gli oppioidi diminuiscono presumibilmente la MAC del sevoflurano così come fanno con gli altri anestetici inalatori.

La somministrazione di sevoflurano è compatibile con le benzodiazepine e gli oppioidi comunemente utilizzati nella pratica chirurgica.

Oppioidi quali alfentanil e sufentanil, quando combinati con sevoflurano, possono determinare una sinergica caduta della frequenza cardiaca, della pressione sanguigna e della frequenza respiratoria.

### **Induttori del CYP2E1**

Medicinali e composti come isoniazide e alcool, che aumentano l'attività dell'isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, possono aumentare il metabolismo di sevoflurano e portare ad un incremento significativo nelle concentrazioni di fluoruro ematico (vedere paragrafo 5.2 - Proprietà farmacocinetiche).

L'uso concomitante di sevoflurano e isoniazide può potenziare gli effetti epatotossici dell'isoniazide. In caso di intervento programmato sospendere per prudenza il trattamento con isoniazide una settimana prima dell'intervento e non riprenderlo prima di 15 giorni dopo.

**Protossido di azoto:** così come per gli altri anestetici alogenati volatili, la MAC del sevoflurano diminuisce quando questo è somministrato contemporaneamente al protossido di azoto.

La MAC equivalente risulta ridotta approssimativamente del 50% negli adulti e del 25% nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione).

**Agenti bloccanti neuromuscolari:** così come altri anestetici inalatori, sevoflurano influenza l'intensità e la durata del blocco neuromuscolare indotto dai rilassanti muscolari non depolarizzanti.

Quando utilizzato per supplementare l'anestesia con alfentanil-N<sub>2</sub>O, il sevoflurano potenzia il blocco neuromuscolare indotto da pancuronio, vecuronio o atracurio.

Gli aggiustamenti dei dosaggi di questi rilassanti muscolari, quando vengono somministrati contemporaneamente a sevoflurano, sono simili a quelli richiesti con l'isoflurano.

L'effetto del sevoflurano sulla succinilcolina e sulla durata del blocco neuromuscolare depolarizzante non è ancora stato studiato.

La riduzione del dosaggio dei bloccanti neuromuscolari durante l'induzione dell'anestesia può provocare un ritardo nella comparsa delle condizioni adatte all'intubazione endotracheale o un inadeguato rilassamento muscolare, in quanto il potenziamento del blocco neuromuscolare si manifesta alcuni minuti dopo l'inizio della somministrazione di sevoflurano.

Tra gli agenti bloccanti non depolarizzanti, sono state studiate le interazioni con vecuronio, pancuronio e atracurio.

In assenza di linee guida specifiche: 1) per l'intubazione endotracheale non si deve ridurre la dose dei miorilassanti non depolarizzanti; e, 2) durante la fase di mantenimento dell'anestesia la dose dei miorilassanti non depolarizzanti è solita essere ridotta rispetto a quella che si impiega durante l'anestesia con oppioidi/N<sub>2</sub>O.

La somministrazione di dosi supplementari di miorilassanti deve essere guidata dalla risposta alla stimolazione nervosa.

**Altri medicinali:** nella maggior parte dei casi in cui una terapia farmacologica è indispensabile, non è necessario interromperla prima dell'anestesia generale; è sufficiente informare l'anestesista.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Sono stati condotti studi sulla riproduzione in ratti e conigli con dosi fino a 1 MAC, che non hanno rivelato evidenza di compromissione della fertilità o danno al feto dovuti a sevoflurano.

Non vi sono ad oggi studi completi e ben controllati in donne in stato di gravidanza e quindi Sevorane deve essere usato durante la gravidanza solo se veramente necessario.

Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

##### Travaglio e Parto

La sicurezza di Sevorane per le madri e gli infanti è stata dimostrata in uno studio multicentrico anche in anestesia eseguita nel taglio cesareo.

La sicurezza del sevoflurano nel travaglio e nel parto naturale non è stata dimostrata. Sevoflurano, come altri agenti inalatori, ha effetti rilassanti sull'utero con il potenziale rischio di emorragia uterina. Deve essere prestata attenzione quando si usa sevoflurano durante l'anestesia ostetrica, al fine di usare la concentrazione più bassa possibile.

##### Allattamento

Non è noto se il sevoflurano o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Deve essere prestata attenzione quando sevoflurano viene somministrato a donne che allattano.

##### Fertilità

Sono stati condotti studi sulla riproduzione in topi e conigli a dosi fino a 1 MAC che non hanno evidenziato effetti sulla fertilità dovuti a sevoflurano.



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

I pazienti devono essere adeguatamente informati del fatto che l'esecuzione di attività che richiedono prontezza di riflessi come la guida di un veicolo o di macchinari pericolosi può risultare compromessa per un certo periodo di tempo dopo un'anestesia generale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Come con tutti i potenti anestetici inalatori, il Sevorane può causare depressione cardiorespiratoria e l'effetto è dose-dipendente.

La maggior parte degli effetti indesiderati segnalati sono di gravità lieve o moderata e con durata transitoria. Nel periodo post-operatorio sono stati osservati nausea, vomito e delirio, conseguenze comuni della chirurgia e dell'anestesia generale, che possono essere dovuti alla somministrazione dell'anestetico inalatorio, o ad altri agenti assunti nel periodo intra- o post-operatorio, ed alla risposta del paziente all'intervento chirurgico.

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono stati i seguenti:

- Nei pazienti adulti: ipotensione, nausea e vomito;
- Nei pazienti anziani: bradicardia, ipotensione e nausea;
- Nei pazienti pediatrici: agitazione, tosse, vomito e nausea.

##### Riassunto tabulato delle reazioni avverse

Tutte le reazioni, almeno possibilmente correlate al Sevorane dagli studi clinici sono mostrate nella tabella sottostante utilizzando il "Preferred Term", la Classificazione Sistemica Organica e la frequenza del MedDRA. È usata la seguente classificazione di frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili), comprese le segnalazioni isolate.

Il tipo, la gravità e la frequenza degli effetti indesiderati con l'impiego di Sevorane negli studi clinici sono confrontabili a quelli del medicinale di riferimento.

Reazioni Avverse da dati ricavati dagli studi clinici:

<b>Elenco delle più frequenti reazioni avverse al medicinale riscontrate negli studi clinici di Sevorane</b>		
<b>CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI</b>	<b>FREQUENZA</b>	<b>EVENTI AVVERSI</b>
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Agitazione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza Capogiro Cefalea
Patologie cardiache	Molto comune	Bradocardia
	Comune	Tachicardia
	Non comune	Blocco atrioventricolare completo

	Non nota	Prolungamento dell'intervallo QT associato a torsione di punta
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
	Comune	Iperensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
	Comune	Disturbi respiratori Laringospasmo
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Vomito
	Comune	Ipersecrezione salivare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Brividi Piressia
Esami diagnostici	Comune	Glucosio ematico anormale Test di funzionalità epatica anormale * Conta anormale dei globuli bianchi Aumento del Fluoruro ematico **
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Ipotermia
<p>* Casi occasionali di variazioni transitorie nei tests della funzionalità epatica sono stati riportati con il sevoflurano e con agenti di riferimento.</p> <p>**Aumenti transitori dei livelli di fluoruro inorganico nel siero possono verificarsi durante e dopo anestesia con il sevoflurano. Le concentrazioni di fluoruro inorganico raggiungono generalmente il picco entro 2 ore dal termine dell'anestesia con sevoflurano e ritornano entro 48 ore ai livelli pre-operatori. Negli studi clinici, le elevate concentrazioni di fluoruro non sono state associate ad una diminuzione della funzione renale.</p>		

Le reazioni avverse post-marketing sono state segnalate volontariamente da una popolazione con una frequenza non nota di esposizione. Pertanto non è possibile stimare la reale incidenza delle reazioni avverse o stabilire una relazione causale con l'esposizione al sevoflurano. Sono riportati casi molto rari di convulsioni.

Reazioni Avverse da dati ricavati dall'esperienza post-marketing:

<b>Elenco delle reazioni avverse al medicinale nell'esperienza post-marketing</b>	
<b>CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI</b>	<b>EVENTI AVVERSI</b>
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica *** Reazione anafilattoide Ipersensibilità ***
Patologie del sistema nervoso	Convulsioni Distonia
Patologie cardiache	Arresto cardiaco #
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Broncospasmo Dispnea *** Sibilo ***
Patologie epatobiliari	Epatite Insufficienza epatica Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash *** Orticaria Prurito Dermatite da contatto *** Edema del volto ***
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Ipertermia maligna Sensazione di fastidio al torace ***
<p>*** Possono essere collegati a reazioni di ipersensibilità, in particolare in associazione all'esposizione occupazionale a lungo termine ad agenti anestetici inalatori.</p> <p># Vi sono state segnalazioni post-marketing molto rare di arresto cardiaco con l'utilizzo di sevoflurano.</p>	

### **Descrizione delle reazioni avverse selezionate**

Esistono rare segnalazioni di epatiti post-operatorie.

In aggiunta, sono stati segnalati rari casi post-marketing di insufficienza epatica e necrosi epatica in associazione all'impiego di potenti agenti anestetici volatili, incluso sevoflurano.

Comunque, l'incidenza attuale e la relazione di sevoflurano a questi eventi, non può essere stabilita con certezza (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati rari casi di ipersensibilità (incluso dermatiti da contatto, rash, dispnea, sibilo, sensazione di fastidio al torace, edema del viso o reazione anafilattica), associati particolarmente all'esposizione occupazionale a lungo termine ad agenti anestetici inalatori, incluso sevoflurano.

In soggetti predisposti, i potenti agenti anestetici inalatori, possono provocare uno stato ipermetabolico della muscolatura scheletrica con aumentata richiesta di ossigeno e la conseguente sindrome clinica conosciuta come ipertermia maligna (vedere paragrafo 4.4).

### **Popolazione pediatrica**

L'uso di sevoflurano è stato associato a crisi convulsive. Molte di queste si sono verificate in bambini e giovani a partire dai 2 mesi di età, la maggior parte dei quali non avevano fattori di rischio predisponenti. È necessario esercitare un giudizio clinico

quando si usa sevoflurano in pazienti che possono essere a rischio di crisi convulsive (vedere paragrafo 4.4).

#### 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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di apparente sovradosaggio devono essere intraprese le azioni seguenti: Interrompere la somministrazione dell'anestetico, mantenere le vie respiratorie pervie, iniziare una ventilazione assistita o controllata con ossigeno puro e mantenere una adeguata funzione cardiovascolare.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici generali per inalazione  
Codice ATC: N01AB08.

Gli effetti clinici di Sevorane sono direttamente dipendenti e correlati alla concentrazione di anestetico inspirato.

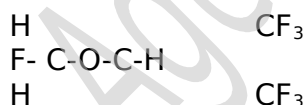
Effetti cardiovascolari: come tutti gli altri anestetici inalatori, Sevorane deprime la funzione cardiovascolare in relazione alla quantità di anestetico somministrato.

Effetti sul sistema nervoso: Sevorane non ha mostrato alcun effetto di stimolo sul sistema nervoso simpatico. Sevorane ha anche scarsa influenza sull'ICP (pressione intracranica).

#### Caratteristiche Chimico Fisiche

Sevorane è un anestetico liquido non infiammabile ed è somministrato per vaporizzazione.

È un derivato fluorurato del metil isopropil etere. Sevoflurano (fluorometil 2,2,2-trifluoro- 1- (trifluorometil) etil etere) ha un peso molecolare di 200,05 e la sua formula di struttura è:



Sevorane ha le seguenti proprietà chimiche e fisiche:

<b>Proprietà chimiche e fisiche di Sevorane</b>	
<b>Proprietà Chimico/Fisiche</b>	<b>Valore</b>
Punto di ebollizione a 760 mmHg	58,6 °C
Peso specifico a 20° C	1,520 - 1,525
Tensione di vapore in mmHg*	157 mmHg a 20 °C 197 mmHg a 25 °C 317 mmHg a 36 °C
Coefficienti di ripartizione a 37 °C:	
Sangue/Gas	0,63 - 0,69
Acqua/Gas	0,36
Olio d'oliva/Gas	47,2 - 53,9
Cervello/Gas	1,15
*Equazione della tensione di vapore in mmHg: $\text{Log}_{10} P_{\text{vap}} = A + B/T$ Dove: A = 8,086; B = -1726,68; T = °C + 273,16 °K (Kelvin)	

<b>Componente media/Coefficienti di ripartizione del Gas a 25 ° C per i polimeri comunemente usati nelle apparecchiature medicali</b>	
<b>Polimero</b>	<b>Componente media/Coefficiente di ripartizione del Gas a 25 ° C</b>
Gomma conduttiva	14,0
Gomma butilica	7,7
Polivinil cloruro	17,4
Polietilene	1,3

Sevorane è un liquido non infiammabile e non esplosivo come richiesto dalla International Electrotechnical Commission 601-2-13.

Sevorane è un liquido limpido, incolore che non contiene additivi o conservanti chimici. La presenza di minime quantità di acqua assicura protezione dalla formazione degli acidi di Lewis.

Sevorane ha un odore non pungente ed è solubile in etanolo, etere, cloroformio e benzene. Il prodotto è leggermente idrosolubile.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Solubilità

La bassa solubilità di Sevorane nel sangue consente un rapido aumento delle concentrazioni alveolari nella fase di induzione e un altrettanto rapida diminuzione alla sospensione della somministrazione dell'anestetico.

Ciò è confermato in uno studio clinico in cui sono state misurate le concentrazioni inspirate e quelle finali ( $F_I$  e  $F_A$ ). Il valore  $F_A/F_I$  (wash-in) a trenta minuti per Sevorane è stato 0.85 e per isoflurano 0.73.

Il wash-in è stato più rapido con Sevorane in tutto il periodo considerato.

Il valore  $F_A/F_{AO}$  (wash-out) a 5 minuti è stato 0.15 per Sevorane e 0.22 per isoflurano.

### Metabolismo

La rapida eliminazione polmonare di Sevorane riduce al minimo la quantità di anestetico disponibile per il metabolismo.

Nell'uomo meno del 5% di Sevorane assorbito è metabolizzato attraverso il citocromo P450 isoforma 2E1 a esafluoroisopropanolo (HFIP) con conseguente rilascio di fluoruro inorganico ed anidride carbonica (o un frammento di carbonio).

Una volta formatosi l'HFIP, questo è rapidamente coniugato con l'acido glucuronico ed escreto nell'urina. Non sono state identificate altre vie metaboliche per il sevoflurano che è l'unico anestetico fluorurato volatile a non essere metabolizzato ad acido trifluoroacetico. Il metabolismo di Sevorane non può essere indotto dai barbiturici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I risultati degli studi sui cani indicano che il Sevorane non produce, neanche a distanza di tempo, effetti sulle coronarie né aumenta la eventuale preesistente ischemia miocardica.

Studi su animali hanno dimostrato che Sevorane non ha alcun effetto sulla circolazione epatica e renale.

Sevorane riduce il tasso metabolico cerebrale dell'ossigeno (CMRO<sub>2</sub>) in maniera analoga all'isoflurano. Si è osservata una riduzione di circa il 50% di CMRO<sub>2</sub> quando le concentrazioni di anestetico raggiungevano 2.0 MAC. Studi condotti su animali hanno dimostrato che Sevorane non influenza significativamente il flusso sanguigno cerebrale.

Negli animali Sevorane deprime significativamente l'attività elettroencefalografica (EEG) così come l'isoflurano.

Sevorane non ha mai evidenziato di provocare attività epilettiforme né in condizioni di normocapnia né in condizioni di ipocapnia.

Al contrario di Enflurane, tentativi di provocare attività EEG simile all'attacco epilettiforme durante la fase di ipocapnia, con Sevorane, con stimoli uditivi ritmici, non hanno dato luogo ad alcun risultato.

Studi pubblicati condotti su animali (compresi primati) a dosi che hanno determinato un'anestesia da lieve a moderata dimostrano che l'uso di anestetici durante il periodo di rapida crescita cerebrale o sinaptogenesi determina una perdita di cellule nel cervello in via di sviluppo che può essere associata a deficit cognitivi prolungati. Non è nota la significatività clinica di tali evidenze non cliniche.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Non presenti.

### **6.2 Incompatibilità**

#### **Degradazione del sevoflurano**

Il sevoflurano risulta stabile quando conservato in normali condizioni di luce. In presenza di acidi forti o calore non viene rilevata una apprezzabile degradazione del sevoflurano. Il sevoflurano non è corrosivo nei confronti dell'acciaio inossidabile, ottone, alluminio, ottone rivestito di nickel, ottone cromato, o lega rame berillio.

La degradazione chimica può avvenire in seguito all'esposizione degli anestetici inalati agli adsorbenti della CO<sub>2</sub> all'interno della macchina per l'anestesia. Quando usati direttamente con gli adsorbenti freschi, la degradazione del sevoflurano è minima e i prodotti derivanti non sono né rilevabili né tossici. La degradazione del sevoflurano e la conseguente formazione dei relativi prodotti aumentano con l'aumentare della temperatura dell'adsorbente, per il fatto che l'adsorbente della CO<sub>2</sub> sia disidratato (specialmente quelli contenenti idrossido di potassio), all'aumentare della concentrazione del sevoflurano e con il ridotto flusso di gas freschi. Il sevoflurano può andare incontro a degradazione alcalina attraverso due vie. La prima deriva dalla

perdita di idrogeno fluoruro con formazione del pentafluoroisopropanil fluorometil etere (PIFE o conosciuto più comunemente come Composto A). La seconda via della degradazione del sevoflurano avviene solamente in presenza di adsorbenti della CO<sub>2</sub> disidratati e porta alla dissociazione del sevoflurano in esafluoroisopropanolo (HFIP) e formaldeide. L'HFIP ha una tossicità paragonabile a quella del sevoflurano, è inattivo, non genotossico, viene rapidamente glucoronidato ed eliminato. La formaldeide è presente durante normali processi metabolici. In seguito all'esposizione ad un adsorbente altamente disidratato, la formaldeide può ulteriormente essere degradata a metanolo e formiato.

Il formiato può contribuire alla formazione del monossido di carbonio, in presenza di alte temperature. Il metanolo può reagire con il Composto A per formare il prodotto Composto B metossilato. Il Composto B può a sua volta andare incontro ad una ulteriore perdita di idrogeno fluoruro, formando così i Composti C, D, ed E. La formazione di formaldeide, metanolo, monossido di carbonio, Composto A e probabilmente di alcuni prodotti della sua degradazione, Composti B, C e D, può avvenire in presenza di adsorbenti altamente disidratati, specialmente quelli contenenti idrossido di potassio.

### **Degradazione da acidi di Lewis**

La presenza di minime quantità di acqua (almeno 300 ppm) inibisce la formazione degli acidi di Lewis. Non vengono utilizzati altri additivi o conservanti chimici.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene naftalato (PEN) da 250 ml con tappo Pilfer Proof  
Flacone in polietilene naftalato (PEN) da 250 ml Quik Fil

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ABBVIE S.r.l., S.R. 148 Pontina Km 52 snc - 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italia

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

Sevorane 250 ml liquido per inalazione - Flacone da 250 ml tappo Pilfer Proof  
AIC n. 031841012

Sevorane 250 ml liquido per inalazione - Flacone da 250 ml Quik Fil                      AIC                      n.  
031841036

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Sevorane 250 ml liquido per inalazione - Flacone da 250 ml tappo Pilfer Proof: 16 Dicembre 1996

Sevorane 250 ml liquido per inalazione - Flacone da 250 ml Quik Fil: 18 Novembre 1999

Data del rinnovo più recente: 16 Dicembre 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Agenzia Italiana del Farmaco