

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sevoflurane Piramal, 100% liquido per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sevoflurano 100%.

Eccipienti con effetti noti: nessuno

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Liquido per inalazione

Liquido limpido, incolore, di natura volatile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Induzione e mantenimento dell'anestesia generale in pazienti adulti e pediatrici di tutte le età, inclusi i neonati nati al termine (vedere paragrafo 4.2 per i dettagli sull'età).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La pre-medicazione deve essere selezionata secondo le necessità individuali del paziente e a discrezione dell'anestesista.

Anestesia chirurgica:

Il sevoflurano deve essere somministrato tramite un evaporatore specificatamente calibrato per l'utilizzo con sevoflurano in modo che la concentrazione erogata possa essere accuratamente controllata. I valori della MAC (Concentrazione Alveolare Minima) per il sevoflurano diminuiscono con l'età e con l'aggiunta di protossido d'azoto. Il dosaggio deve essere personalizzato e titolato per ottenere l'effetto desiderato in base all'età del paziente e allo stato clinico. La tabella seguente indica i valori medi della MAC per diversi gruppi di età.

Tabella 1: Valori della MAC per pazienti Adulti e Pediatrici in base all'età

Età del Paziente (anni)	Sevoflurano 100% Liquido per inalazione, in Ossigeno	Sevoflurano 100% Liquido per inalazione, in 65% N2O/35% O2
0 – 1 mese*	3,3%	2,0%**
1 - < 6 mesi	3,0%	
6 mesi - < 3 anni	2,8%	
3 – 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%

80	1,4%	0,7%
----	------	------

* I neonati hanno un'età gestazionale a termine. Non sono stati stabiliti valori della MAC per i neonati pretermine.

** In pazienti pediatriche di 1 – <3 anni, sono stati utilizzati valori di 60% N₂O/40% O₂.

Induzione dell'Anestesia

Il dosaggio deve essere personalizzato e titolato per ottenere l'effetto desiderato in base all'età e allo stato clinico del paziente. Può essere somministrato un barbiturico ad azione rapida o un altro agente d'induzione per via endovenosa, seguito dall'inalazione di sevoflurano.

L'induzione con sevoflurano può essere ottenuta con l'inalazione di 0,5-1,0% di sevoflurano in ossigeno (O₂) con o senza protossido d'azoto (N₂O), aumentando il dosaggio con incrementi di 0,5-1,0% di sevoflurano, fino a un massimo dell'8% negli adulti e nei bambini, fino a raggiungere la profondità dell'anestesia desiderata.

Negli adulti, concentrazioni inspirate fino al 5% di sevoflurano producono solitamente l'anestesia chirurgica in meno di 2 minuti. Nei bambini, concentrazioni inspirate fino al 7% di sevoflurano producono solitamente l'anestesia chirurgica in meno di 2 minuti.

Mantenimento dell'Anestesia

I livelli chirurgici dell'anestesia possono essere mantenuti con l'inalazione di 0,5- 3% di sevoflurano in O₂, con o senza uso concomitante di N₂O.

Risveglio:

I tempi di risveglio sono generalmente rapidi dopo l'anestesia con sevoflurano. Pertanto, i pazienti possono aver bisogno di sollievo immediato dal dolore post-operatorio.

Pazienti anziani:

La MAC diminuisce con l'aumentare dell'età. La concentrazione media di sevoflurano per ottenere la MAC in un individuo di 80 anni è circa il 50% di quella necessaria in un individuo di 20 anni.

Popolazione pediatrica:

Fare riferimento alla Tabella 1 per i valori della MAC nei pazienti pediatriche in base all'età quando usato in ossigeno con o senza l'uso contemporaneo di protossido d'azoto.

Metodo di Somministrazione:

Uso inalatorio. Il sevoflurano deve essere somministrato per bocca o tramite tubo endotracheale. Il sevoflurano deve essere somministrato solo da personale qualificato nella somministrazione dell'anestesia generale. Devono essere immediatamente disponibili strutture per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, la ventilazione assistita, l'arricchimento di ossigeno e la rianimazione circolatoria. Il sevoflurano deve essere somministrato tramite un evaporatore specificatamente calibrato per l'uso con sevoflurano in modo che la concentrazione somministrata possa essere accuratamente controllata. Se l'assorbente dell'anidride carbonica fosse essiccato, deve essere sostituito prima dell'utilizzo di sevoflurano (Vedere paragrafo 4.4.).

4.3 Controindicazioni

Il sevoflurano non deve essere usato in pazienti con ipersensibilità nota o sospetta al sevoflurano o ad altri anestetici alogenati (ad es. anamnesi di disturbo della funzione epatica, febbre o leucocitosi

-

di causa ignota dopo anestesia con uno di questi agenti).

Il sevoflurano è inoltre controindicato nei pazienti con predisposizione genetica all'ipertermia maligna nota o sospetta.

Il sevoflurano è controindicato in pazienti per i quali l'anestesia generale sia controindicata.

Il sevoflurano non deve essere usato in pazienti con un'anamnesi di disfunzione epatica da moderata a grave con ittero di cui non sia stata stabilita la causa, febbre ed eosinofilia in associazione con anestetici alogenati.

Il sevoflurano non deve essere usato in pazienti con un'anamnesi confermata di epatite dovuta ad un anestetico alogenato per via inalatoria o un'anamnesi di disfunzione epatica da moderata a grave con ittero, di cui non sia stata stabilita la causa, febbre ed eosinofilia dopo anestesia con sevoflurano.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il sevoflurano può provocare depressione respiratoria che può essere aumentata dalla premedicazione narcotica o da altri agenti che provocano depressione respiratoria. La respirazione deve essere controllata e, se necessario, assistita.

Il sevoflurano deve essere somministrato solo da personale qualificato nella somministrazione dell'anestesia generale. Devono essere immediatamente disponibili le strutture per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, per la ventilazione artificiale, l'arricchimento di ossigeno e la rianimazione circolatoria. Tutti i pazienti anestetizzati con sevoflurano devono essere costantemente monitorati con valutazioni che comprendono l'elettrocardiogramma (ECG), la pressione sanguigna, la saturazione dell'ossigeno e anidride carbonica (CO₂) di fine espirazione.

La concentrazione di sevoflurano erogata dall'evaporatore deve essere nota con esattezza. Poiché gli anestetici volatili hanno proprietà fisiche diverse, devono essere utilizzati soltanto evaporatori specificamente calibrati per il sevoflurano. La somministrazione dell'anestesia generale deve essere personalizzata in base alla risposta del paziente. All'aumentare della profondità dell'anestesia corrisponde un aumento dell'ipotensione e della depressione respiratoria.

Ipertermia maligna

In soggetti predisposti, anestetici potenti a inalazione possono provocare uno stato d'ipermetabolismo dell'apparato muscoloscheletrico, che porta ad un'elevata richiesta d'ossigeno e a una sindrome clinica nota come ipertermia maligna. La sindrome clinica è segnalata da ipercapnia e può comprendere rigidità muscolare, tachicardia, tachipnea, cianosi, aritmia e/o pressione del sangue instabile. Alcuni di questi segni non specifici possono comparire anche durante l'anestesia leggera, ipossia acuta, ipercapnia ed ipovolemia.

Negli studi clinici, è stato segnalato un caso di ipertermia maligna. Inoltre ci sono state segnalazioni post-marketing di ipertermia maligna. Alcune di queste segnalazioni sono state fatali.

Il trattamento include la sospensione degli agenti scatenanti (ad es. il sevoflurano), la somministrazione di dantrolene sodico per via endovenosa (consultare le indicazioni relative a dantrolene sodico per via endovenosa per ulteriori informazioni sul trattamento del paziente), e l'applicazione di una terapia di supporto. Tale terapia comprende tentativi vigorosi di ripristinare la normale temperatura corporea, supporto respiratorio e circolatorio all'occorrenza, e trattamento delle anomalie idro-elettrolitiche-acido base. In seguito può verificarsi insufficienza renale e deve essere monitorata e, se possibile, facilitata la diuresi. L'uso di agenti anestetici per via inalatoria è stato associato con rari aumenti dei livelli di potassio sierico che hanno causato aritmie cardiache e morte in pazienti pediatriche durante il periodo postoperatorio.

Iperkaliemia perioperatoria

L'uso di agenti anestetici per via inalatoria è stato raramente associato all'aumento dei livelli sierici di potassio che hanno portato ad aritmie cardiache e morte nei pazienti pediatrici durante il periodo postoperatorio. I pazienti con malattie neuromuscolari latenti e manifeste, in particolare con distrofia muscolare di Duchenne, sembrano essere i più vulnerabili. L'uso concomitante di succinilcolina è stato associato alla maggior parte di questi casi, ma non a tutti. Questi pazienti hanno anche mostrato un significativo aumento della concentrazione sierica di creatinichinasi e, in alcuni casi, alterazioni urinarie compatibili con la mioglobinuria. Nonostante la similitudine con l'ipertermia maligna, nessuno di questi pazienti aveva manifestato segni o sintomi di rigidità muscolare o stato ipermetabolico.

È raccomandato un trattamento tempestivo e vigoroso per l'iperkaliemia e le aritmie resistenti, così come una successiva valutazione di una possibile malattia neuromuscolare latente.

Sono state ricevute segnalazioni isolate di prolungamento del QT, molto raramente associato a torsioni di punta (in casi eccezionali, fatali). Deve essere esercitata cautela quando si somministra il sevoflurano a pazienti suscettibili.

Casi isolati di aritmia ventricolare sono stati segnalati in pazienti pediatrici affetti da morbo di Pompe.

Deve essere esercitata cautela nel somministrare l'anestesia generale, compreso il sevoflurano, a pazienti con malattie mitocondriali.

Danno epatico

Dall'esperienza post-commercializzazione sono stati segnalati casi molto rari di disfunzione epatica post-operatoria lieve, moderata e grave o epatite con o senza ittero.

Deve essere esercitato il giudizio clinico quando il sevoflurano è usato in pazienti con malattie epatiche di base o in trattamento con farmaci noti per provocare disfunzione epatica. In pazienti che hanno sperimentato danno epatico, ittero, febbre inspiegata o eosinofilia dopo somministrazione di altri anestetici inalatori, si raccomanda, se è possibile, di evitare la somministrazione di sevoflurano, l'anestesia con prodotti medicinali endovenosi o l'anestesia regionale (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti con esposizioni ripetute agli idrocarburi alogenati, compreso il sevoflurano, in un intervallo relativamente breve, possono avere un maggior rischio di danno epatico.

Generale

Durante il mantenimento dell'anestesia, l'aumento della concentrazione di sevoflurano determina una diminuzione dose-dipendente della pressione sanguigna. Una diminuzione eccessiva della pressione sanguigna può essere correlata alla profondità dell'anestesia e, in tal caso, può essere corretta riducendo la concentrazione inspirata di sevoflurano. A causa dell'insolubilità del sevoflurano nel sangue, le variazioni emodinamiche possono verificarsi più rapidamente che con altri anestetici volatili. Deve essere esercitata particolare attenzione nel selezionare il dosaggio per i pazienti ipovolemici, ipotensivi o altrimenti emodinamicamente compromessi, ad es. a causa di medicinali concomitanti.

Come per tutti gli anestetici, il mantenimento della stabilità emodinamica è importante per evitare l'ischemia miocardica in pazienti con coronaropatia.

In anestesia ostetrica deve essere osservata cautela quando si utilizza il sevoflurano poiché esso produce il rilassamento dell'utero che può aumentare il rischio di emorragia uterina (vedere paragrafo 4.6).

Deve essere verificato il risveglio dall'anestesia generale prima che i pazienti siano dimessi dalla sala di risveglio. Con il sevoflurano si osserva il risveglio rapido dall'anestesia, pertanto può essere necessario un sollievo immediato del dolore post-operatorio. Sebbene il ripristino della coscienza in

seguito a somministrazione di sevoflurano si verificano generalmente in pochi minuti, l'impatto sulla funzione intellettiva per due o tre giorni dopo l'anestesia non è stato studiato. Come per altri anestetici, le alterazioni dell'umore possono protrarsi per alcuni giorni dopo la somministrazione (vedere paragrafo 4.7). I risvegli rapidi che si verificano nei bambini possono essere associati ad irrequietezza e alla mancanza di cooperazione (in circa il 25% dei casi).

Sostituzione di assorbitori di CO₂ essiccati:

Rari casi di estremo riscaldamento, fumo, e/o incendio spontaneo nelle macchine per anestesia sono stati segnalati durante l'uso di sevoflurano in associazione con gli assorbitori di CO₂ essiccati, in particolare con quelli contenenti idrossido di potassio (es. Baralyme).

Un aumento insolito del ritardo o una diminuzione inattesa della concentrazione inspirata di sevoflurano rispetto all'impostazione dell'evaporatore può essere associato a un eccessivo riscaldamento del filtro assorbente di CO₂.

Possono verificarsi una reazione esotermica, un aumento della degradazione di sevoflurano e la formazione di prodotti di degradazione quando gli assorbitori di CO₂ diventano secchi in seguito ad esempio ad un lungo periodo di flusso di gas secco nel filtro assorbente di CO₂.

Prodotti di degradazione del sevoflurano (metanolo, formaldeide, monossido di carbonio e composti A, B, C e D) sono stati osservati nel circuito respiratorio di una macchina sperimentale per l'anestesia che utilizza assorbitori di CO₂ essiccati e concentrazioni massime di sevoflurano (8%) per periodi prolungati di tempo (\geq di 2 ore).

Le concentrazioni di formaldeide osservate sul circuito respiratorio per l'anestesia (utilizzando assorbenti contenenti idrossido di sodio) erano compatibili con livelli noti per causare una lieve irritazione delle vie respiratorie. La rilevanza clinica degli agenti degradanti osservata in questo modello sperimentale estremo non è nota.

Se un operatore sanitario sospetta che l'assorbitore di CO₂ si sia essiccato, deve sostituirlo prima che avvenga un successivo utilizzo di anestetici volatili (come il sevoflurano). Deve essere preso in considerazione il fatto che l'indicatore di colore non sempre cambia dopo che ha avuto luogo l'essiccamento. Pertanto la mancanza di un cambiamento di colore significativo non deve essere presa come assicurazione di idratazione adeguata. L'assorbitore di CO₂ deve essere regolarmente sostituito, indipendentemente dallo stato dell'indicatore del colore (vedere paragrafo 6.6).

Danno renale:

Anche se i dati da studi clinici controllati a basso flusso sono limitati, i risultati di studi su pazienti e animali suggeriscono che ci sia il potenziale per un danno renale, che si presume dovuto al Composto A. Pertanto, il sevoflurano deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza renale. Gli studi negli animali e nell'uomo hanno dimostrato che sevoflurano somministrato per più di 2 ore alla MAC e con un flusso di gas fresco <2 L/min, può essere associato a proteinuria e glicosuria. Vedere anche Paragrafo 5.1.

In alcuni studi nei ratti, la nefrotossicità è stata osservata negli animali esposti a livelli di Composto A (pentafluoroisopropenil fluorometil etere (PIFE)) in eccesso rispetto ai livelli solitamente osservati nella pratica clinica di routine. Si devono tenere in considerazione tutti i fattori che portano all'esposizione al Composto A nell'uomo, soprattutto la durata dell'esposizione, flusso di gas fresco e concentrazione di sevoflurano.

La concentrazione di sevoflurano inspirato e il flusso di gas fresco devono essere modificati per minimizzare l'esposizione al composto A. L'esposizione al sevoflurano non deve superare 2 ore alla MAC a flussi <2 L/min. Flussi del gas fresco <1 L/min non sono raccomandati.

Il meccanismo di questa tossicità renale nei ratti non è noto e la sua rilevanza per l'uomo non è stata stabilita (per ulteriori dettagli vedere paragrafo 5.3, Dati preclinici di sicurezza).

Sevoflurano deve essere somministrato con cautela a pazienti con funzione renale compromessa (GFR ≤ 60 ml/min); la funzione renale deve essere monitorata nel postoperatorio.

-

Neurochirurgia e compromissione neuromuscolare:

Nei pazienti a rischio di elevata pressione intracranica, il sevoflurano deve essere somministrato con cautela insieme a tecniche che diminuiscono la pressione intra- cranica (ad es. iperventilazione).

Convulsioni:

Sono stati segnalati rari casi di convulsioni in associazione all'uso di sevoflurano.

L'uso del sevoflurano è stato associato a convulsioni che si manifestano in bambini, giovani adulti e anziani, con e senza fattori di rischio predisponenti. È necessario utilizzare un giudizio clinico prima di somministrare sevoflurano nei pazienti a rischio di convulsioni. Nei bambini la profondità dell'anestesia essenziale deve essere limitata. L'EEG può consentire l'ottimizzazione della dose di sevoflurano ed evitare lo sviluppo di attività epilettiche in pazienti con una predisposizione per gli attacchi epilettici (vedere paragrafo 4.4 Popolazione pediatrica).

Popolazione pediatrica:

L'uso di sevoflurano è stato associato a convulsioni. Molte si sono verificate nei bambini e nei giovani adulti a partire da 2 mesi di età, molti dei quali non presentavano fattori di rischio predisponenti. Deve essere utilizzato il giudizio clinico nell'usare sevoflurano in pazienti che possono essere a rischio di convulsioni (vedere paragrafo 4.4 Convulsioni).

Sono stati osservati movimenti distonici nei bambini (vedere paragrafo 4.8). Sindrome di Down:

Una prevalenza e un grado di bradicardia significativamente più alti sono stati segnalati in bambini con sindrome di Down durante e in seguito a induzione con sevoflurano.

L'esperienza con un'esposizione ripetuta al sevoflurano è molto limitata. Tuttavia, non vi sono differenze evidenti negli eventi avversi tra la prima e le successive esposizioni.

Il sevoflurano deve essere usato con cautela in pazienti con miastenia grave.

Come altri anestetici alogenati, il sevoflurano può causare tosse durante l'induzione.

Il sevoflurano può causare un prolungamento del QT. Nella pratica clinica, questo porta raramente alla torsione di punta. Il sevoflurano deve essere somministrato con cautela a pazienti a rischio, quali pazienti anziani e pazienti con diagnosi di prolungamento di QT congenito.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

È stato dimostrato che il sevoflurano è sicuro ed efficace quando somministrato insieme ad una ampia varietà di agenti comunemente incontrati in situazioni chirurgiche, quali agenti del sistema nervoso centrale, farmaci autonomici, rilassanti della muscolatura scheletrica, agenti anti-infettivi compresi gli amino glicosidi, ormoni e sostituti sintetici, derivati ematici e farmaci cardiovascolari, compresa l'epinefrina.

Beta-simpaticomimetici e agenti alfa- e beta-simpaticomimetici

Gli agenti beta-simpaticomimetici come l'isoprenalina e gli agenti alfa - e beta- simpaticomimetici come l'adrenalina e la noradrenalina devono essere usati con cautela durante la narcosi con il sevoflurano, a causa di un possibile rischio di aritmia ventricolare. Il dosaggio di adrenalina e noradrenalina utilizzato per l'azione emostatica locale mediante iniezioni sottocutanee o gengivali deve essere limitato, ad esempio, a 0,1 mg di epinefrina entro 10 minuti o a 0,3 mg entro un'ora negli adulti. Non è raccomandata la somministrazione parenterale di adrenalina e noradrenalina.

Succinilcolina

L'uso concomitante di succinilcolina con agenti anestetici per via inalatoria è stato associato a rari aumenti nei livelli sierici di potassio che hanno prodotto aritmie cardiache e decesso in pazienti

pediatrici durante il periodo post-operatorio.

Derivati delle anfetamine

L'uso di anfetamine e derivati, nonché di efedrina e derivati, può causare crisi ipertensive preoperatorie. È preferibile interrompere i trattamenti qualche giorno prima dell'intervento chirurgico.

Inibitori non selettivi delle MAO

Non è possibile escludere il rischio di crisi da collasso intraoperatorio, dal momento che questo è stato osservato con altri agenti anestetici alogenati inalatori. In generale, si raccomanda che il trattamento venga interrotto 2 settimane prima dell'intervento chirurgico.

Calcio-antagonisti

Il sevoflurano può condurre a notevole ipotensione nei pazienti trattati con calcio-antagonisti, in particolare con derivati diidropiridinici.

Occorre prestare attenzione quando i calcio-antagonisti sono usati in concomitanza con anestetici inalatori, a causa del rischio di un effetto inotropo negativo additivo.

Epinefrina/Adrenalina

Il sevoflurano è simile all'isoflurano nella sensibilizzazione del miocardio all'effetto aritmogeno della somministrazione esogena dell'adrenalina. È stato stabilito che 5 microgrammi per kg rappresenti la dose soglia di adrenalina che produce aritmie ventricolari multiple.

Simpatomimetici ad azione indiretta

Esiste un rischio di episodio ipertensivo acuto con l'uso concomitante di sevoflurano e medicinali simpatomimetici ad azione indiretta (anfetamine, efedrina).

Beta bloccanti

Il sevoflurano può aumentare l'effetto inotropo negativo, cronotropo e dromotropo dei beta-bloccanti (bloccando meccanismi compensatori cardiovascolari). I pazienti devono essere avvertiti di evitare l'interruzione dei beta-bloccanti e, in ogni caso, deve essere evitata l'interruzione della somministrazione del medicinale in maniera brusca. L'anestesista deve essere informato sulle terapie di beta-bloccanti.

Verapamil

È stata osservata la compromissione della conduzione atrio-ventricolare quando verapamil e sevoflurano sono stati somministrati insieme.

Induttori del CYP2E1

I medicinali che aumentano l'attività dell'isoenzima del citocromo P450, CYP2E1, come isoniazide e alcol, possono aumentare il metabolismo del sevoflurano e portare ad aumenti significativi di concentrazioni plasmatiche di fluoro. L'uso concomitante di sevoflurano e isoniazide può potenziare gli effetti epatotossici di isoniazide.

Erba di San Giovanni

Sono stati segnalati ipotensione grave e ritardo dal risveglio dall'anestesia con anestetici alogenati inalatori, in pazienti trattati a lungo termine con Erba di San Giovanni.

Barbiturici

La somministrazione di sevoflurano è compatibile con i barbiturici, propofol e altri anestetici per via endovenosa comunemente usati. Possono essere richieste concentrazioni inferiori di sevoflurano in seguito alla somministrazione di anestetici per via endovenosa.

Benzodiazepine e oppiacei

Si prevede che le benzodiazepine e gli oppioidi riducano la MAC del sevoflurano nello stesso modo

di altri anestetici inalatori. La somministrazione di sevoflurano è compatibile con le benzodiazepine e oppioidi comunemente usati nella pratica chirurgica.

Gli oppioidi quali alfentanil e sufentanil, usati in concomitanza con il sevoflurano, possono portare a un abbassamento sinergico della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della frequenza respiratoria.

Protossido d'azoto

Come per gli altri anestetici volatili alogenati, la MAC del sevoflurano diminuisce quando somministrato in combinazione a protossido d'azoto. La MAC equivalente è ridotta di circa il 50% nei pazienti adulti e di circa il 25% nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2 Mantenimento).

Agenti bloccanti neuromuscolari

Come per gli altri anestetici inalatori, il sevoflurano colpisce sia l'intensità che la durata del blocco neuromuscolare dei rilassanti muscolari non depolarizzanti. Quando usato per supplementare l'anestesia di alfentanil-N₂O, il sevoflurano potenzia il blocco neuromuscolare indotto da pancuronio, vecuronio o atracurio. L'aggiustamento del dosaggio per questi rilassanti muscolari somministrati insieme a sevoflurano è simile a quello richiesto per isoflurano. L'effetto del sevoflurano sulla succinilcolina e la durata del blocco neuromuscolare depolarizzante non è stato studiato.

La riduzione del dosaggio degli agenti bloccanti neuromuscolari durante l'induzione dell'anestesia può portare ad un ritardo nell'inizio delle condizioni adatte all'intubazione endotracheale o a rilassamento muscolare inadeguato poiché si osserva il potenziamento degli agenti bloccanti neuromuscolari pochi minuti dopo l'inizio della somministrazione di sevoflurano.

Tra gli agenti 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 del rilassante muscolare non depolarizzante; e (2) durante il mantenimento dell'anestesia, la dose di rilassante muscolare non depolarizzante deve essere probabilmente ridotta rispetto a quella usata durante l'anestesia con N₂O/oppioidi. La somministrazione di dosi supplementari di rilassante muscolare deve essere guidata dalla risposta alla stimolazione del nervo.

4.6 Fertilità gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza; pertanto sevoflurano deve essere usato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Travaglio e parto

In uno studio clinico è stata dimostrata la sicurezza di sevoflurano per le madri ed i neonati quando usato come anestesia durante il parto cesareo. La sicurezza di sevoflurano durante il travaglio e il parto vaginale non è stata dimostrata. Deve essere usata cautela in anestesia ostetrica a causa dell'effetto rilassante di sevoflurano sull'utero e dell'aumento dell'emorragia uterina.

Allattamento

Non è noto se il sevoflurano o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Deve essere prestata attenzione quando il sevoflurano è somministrato a madri in fase d'allattamento.

Fertilità

Gli studi sulla riproduzione nei ratti e nei conigli, con dosi fino a 1 MAC, non hanno mostrato evidenze di compromissione della fertilità a causa del sevoflurano.

Sevoflurano deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente indicato.

-

Il rischio aumentato di sanguinamento dell'utero è dovuto a un effetto rilassante del sevoflurano sull'utero.

L'uso durante travaglio e parto è limitato a un piccolo studio su un parto cesareo. Gli studi su animali indicano che il sevoflurano non è teratogeno.

Gli studi sulla riproduzione nei ratti e nei conigli (dosi fino a 1 MAC) non hanno mostrato effetti sulla capacità riproduttiva maschile e femminile. Non sono stati osservati segni di tossicità fetale in studi su animali.

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

Come con altri agenti, i pazienti devono essere informati che le prestazioni per attività che richiedono attenzione mentale, come ad esempio l'uso di veicoli o di macchinari pericolosi, possono essere compromesse per qualche tempo dopo l'anestesia generale (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti non deve essere consentito guidare per un adeguato periodo di tempo, successivo all'anestesia con il sevoflurano.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Come con tutti i potenti anestetici per inalazione, il sevoflurano può causare depressione cardio-respiratoria dose-dipendente. La maggior parte delle reazioni avverse è di intensità da lieve a moderata e di durata transitoria. Nausea e vomito sono stati comunemente osservati nella fase post-operatoria, con un'incidenza simile a quella riscontrata con altri anestetici per inalazione. Questi effetti sono comuni conseguenze della chirurgia e dell'anestesia generale che possono essere dovuti agli anestetici per inalazione, o ad altri agenti somministrati in fase operatoria o post-operatoria e alla risposta del paziente alla procedura chirurgica. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state le 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

Dati relativi agli eventi avversi derivano da studi clinici controllati condotti negli Stati Uniti e in Europa su oltre 3.200 pazienti. La tipologia, la gravità e la frequenza degli eventi avversi nei pazienti trattati con sevoflurano sono paragonabili agli eventi avversi nei pazienti trattati con altri anestetici per inalazione.

Gli eventi avversi più frequenti associati al trattamento con sevoflurano in generale sono stati: nausea (24%) e vomito (17%). L'agitazione è stata riscontrata frequentemente nei bambini (23%).

Tutte le reazioni avverse, almeno possibilmente relative al sevoflurano, osservate in studi clinici e nell'esperienza post-marketing, sono state riportate nella seguente tabella secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MeDRA, terminologia e frequenze. Sono state usate le seguenti categorie 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 ($< 1/10.000$), compresi i casi isolati. Le reazioni avverse post-marketing sono state segnalate spontaneamente da una popolazione con una percentuale di esposizione non nota. Quindi non è possibile stimare la reale incidenza di eventi avversi e la frequenza è "non nota". La tipologia, la gravità e la frequenza delle reazioni avverse nei pazienti trattati con sevoflurano in studi clinici sono paragonabili alle reazioni avverse dei pazienti trattati con altri medicinali di riferimento.

Dati sulle reazioni avverse derivati da studi clinici ed esperienza post-marketing

Riassunto delle reazioni avverse al farmaco più frequenti negli studi clinici con sevoflurano e nell'esperienza post-marketing		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione Avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazione anafilattica ¹ Reazione anafilattoide Ipersensibilità ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Leucopenia Leucocitosi
Disturbi psichiatrici	Molto comune Non comune	Agitazione Stato confusionale
Patologie del sistema nervoso	Comune Non nota	Sonnolenza Capogiri Emicrania Convulsioni ^{2,3} Distonia Aumento della pressione intracranica
Patologie cardiache	Molto comune Comune Non comune Non nota	Bradycardia Tachicardia Blocco atrio-ventricolare completo Aritmie cardiache (inclusa aritmia ventricolare), Fibrillazione atriale Aritmia Extrasistole ventricolari Extrasistole sopraventricolari Extrasistole (ventricolari, sopraventricolari, legate a battiti bigemini) Arresto cardiaco ⁴ Fibrillazione ventricolare Torsioni di punta Tachicardia ventricolare, prolungamento del QT all'elettrocardiogramma
Patologie vascolari	Molto comune Comune	Ipotensione Ipertensione

-

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Comune Non comune Non nota	Tosse Patologie respiratorie Depressione respiratoria Laringospasmo Ostruzione delle vie aeree Edema polmonare Apnea Ipossia Asma Broncospasmo Dispnea ¹ Respiro sibilante ¹ Spasmi respiratori
Patologie gastrointestinali	Molto comune Comune Non nota	Vomito Nausea Ipersecrezione salivare Pancreatite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Iperkaliemia
Patologie renali e urinarie	Non comune Non nota	Ritenzione urinaria Glicosuria Nefrite tubulointerstiziale
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite ^{1,2} Insufficienza epatica ^{1,2} Necrosi epatica ^{1,2} Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Dermatite da contatto ¹ Prurito Eruzione cutanea ¹ Gonfiore del viso ¹ Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Rigidità muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Non nota	Brividi Piressia Dolore toracico Ipertermia maligna ^{1,2} Edema

Esami diagnostici	Comune	Livello anormale di glucosio nel sangue Test di funzionalità del fegato anormale ⁵ Conta anormale dei globuli bianchi Aumentati livelli di fluoruro nel sangue ¹ Aumentati livelli di aspartato aminotrasferasi Aumento della creatinina sierica
	Non comune	Aumentati livelli di alanina aminotrasferasi Aumentati livelli della lattato-deidrogenasi ematica
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Ipotermia

¹ Vedere paragrafo 4.8 – Descrizione delle reazioni avverse selezionate.

² Vedere paragrafo 4.4 –

³ Vedere paragrafo 4.8 – Popolazione pediatrica

⁴ Ci sono state segnalazioni post marketing molto rare di arresto cardiaco in casi di utilizzo del sevoflurano.

⁵ Sono stati riportati casi occasionali di alterazioni transitorie dei test di funzionalità del fegato con il sevoflurano e gli agenti di riferimento.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Aumenti transitori dei livelli sierici di fluoruro inorganico possono verificarsi durante e dopo l'anestesia con il sevoflurano. Le concentrazioni di fluoro inorganico generalmente hanno il loro picco entro due ore dal termine dell'anestesia da sevoflurano e tornano ai livelli preoperatori entro 48 ore.

Negli studi clinici, elevate concentrazioni di fluoro non sono state associate con la compromissione della funzionalità renale.

Esistono rare segnalazioni di epatite post-operatoria. Inoltre vi sono state rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica e necrosi epatica associate all'utilizzo di agenti anestetici volatili potenti, compreso il sevoflurano. Tuttavia, l'effettiva incidenza e relazione di sevoflurano con questi eventi non può essere stabilita con certezza (vedere paragrafo 4.4).

Sono state ricevute rare segnalazioni di ipersensibilità (compresa dermatite da contatto, eruzione cutanea, dispnea, respiro sibilante, fastidio al torace, gonfiore del viso, edema delle palpebre, eritema, orticaria, prurito, broncospasmo, reazioni anafilattiche o anafilattoidi), in particolare associate a esposizione professionale a lungo termine a agenti anestetici per via inalatoria compreso il sevoflurano.

In individui suscettibili, gli agenti anestetici inalatori potenti possono scatenare uno stato ipermetabolico della muscolatura scheletrica che porta ad un'elevata necessità di ossigeno e alla sindrome clinica nota come ipertermia maligna (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'uso di sevoflurano è stato associato a convulsioni. Molte di queste si sono verificate in bambini e

giovani adulti, a partire da 2 mesi di età, la maggior parte dei quali non presentava fattori di rischio predisponenti. Vari casi non hanno rivelato la somministrazione concomitante di altri medicinali ed almeno un caso è stato confermato mediante elettroencefalogramma (EEG). Sebbene molti casi fossero convulsioni singole che si sono risolte spontaneamente o dopo trattamento, sono anche stati segnalati casi di convulsioni multiple. Le convulsioni si sono verificate durante o subito dopo l'induzione con sevoflurano, durante un'emergenza e durante il risveglio post-operatorio fino ad un giorno dopo l'anestesia. Deve essere esercitato il giudizio clinico quando si usa sevoflurano in pazienti che possono essere a rischio di convulsioni (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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio includono la depressione respiratoria e l'insufficienza circolatoria.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le seguenti misure di supporto: interrompere la somministrazione del farmaco, liberare le vie aeree e avviare la ventilazione assistita o controllata con ossigeno puro e mantenere un'adeguata funzionalità cardiovascolare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici generali; Idrocarburi alogenati Codice ATC: N01AB08

I cambiamenti degli effetti clinici del sevoflurano seguono rapidamente i cambiamenti della concentrazione inspirata. Il sevoflurano è un anestetico per via inalatoria metil isopropil etere alogenato che produce induzione e fase di risveglio rapide. La MAC (concentrazione alveolare minima) è specifica per età (vedere Paragrafo 4.2).

Il sevoflurano produce perdita di coscienza, abolizione reversibile di dolore e attività motoria, diminuzione dei riflessi autonomi, depressione respiratoria e cardiovascolare. Questi effetti sono dose-dipendenti.

Il sevoflurano ha un basso coefficiente di partizione sangue/gas (0,65) che porta ad un rapido risveglio dall'anestesia.

Effetti Cardiovascolari

Come per tutti gli altri agenti inalatori, il sevoflurano deprime la funzionalità cardiovascolare in modo dose-dipendente. In uno studio volontario, l'aumento della concentrazione di sevoflurano ha determinato una diminuzione della pressione arteriosa media, anche se non si è notato alcun cambiamento nella frequenza cardiaca. Il sevoflurano, in questo studio, non ha alterato le concentrazioni plasmatiche di noradrenalina. Il sevoflurano produce una sensibilizzazione del miocardio all'effetto aritmogeno dell'epinefrina somministrata per via esogena. Questa sensibilizzazione è simile a quella prodotta dall'isoflurano.

Effetti sul Sistema Nervoso

In pazienti con normale pressione intracranica (ICP), il sevoflurano ha avuto un effetto minimo sull'ICP e ha conservato la reattività di CO₂. La sicurezza sull'uso di sevoflurano non è stata studiata in pazienti con un aumento della ICP. Nei pazienti a rischio di aumento dell'ICP, il sevoflurano deve essere somministrato con cautela in concomitanza con le manovre di riduzione dell'ICP.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La bassa solubilità del sevoflurano nel sangue consente di raggiungere concentrazioni alveolari che aumentano rapidamente sotto induzione e diminuiscono rapidamente al momento della cessazione dell'inalazione dell'agente.

Nell'uomo viene metabolizzata una percentuale inferiore al 5% del sevoflurano assorbito. Il sevoflurano è defluorato attraverso il citocromo P450 (CYP) 2E1 nel fegato con conseguente produzione di esafluoroisopropanolo (HFIP) con rilascio di fluoro inorganico e anidride carbonica (o di un unico frammento di carbonio). L'HFIP viene poi rapidamente coniugato con l'acido glucuronico ed escreto nelle urine. La rapida e ampia eliminazione polmonare di sevoflurano minimizza la quantità disponibile per il metabolismo.

Il metabolismo di sevoflurano può essere aumentato con induttori noti del CYP2E1 (es. con isoniazide e alcol), ma non è indotto da barbiturici.

Aumenti transitori dei livelli sierici di fluoruro inorganico possono verificarsi durante e dopo l'anestesia con sevoflurano. In generale, le concentrazioni di picco di fluoruro inorganico entro 2 ore dal termine dell'anestesia con sevoflurano ritornano ai livelli preoperatori entro 48 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici sulla tossicità per dose singola o per dosi ripetute non hanno rilevato alcuna tossicità organo specifica.

Studi riproduttivi: studi sulla fertilità svolti in ratti indicano una diminuzione delle percentuali di impianto e di gravidanza dopo esposizione ripetuta a dosi anestetiche. Studi di tossicità dello sviluppo svolti in ratti e conigli non hanno rilevato alcun effetto teratogeno. In concentrazioni sotto la soglia anestetica durante la fase perinatale, i ratti hanno mostrato un prolungamento della gestazione.

Ampi studi in vitro e in vivo di mutagenicità con sevoflurano hanno portato a risultati negativi. Non sono stati svolti studi sul potenziale cancerogeno.

Effetti sulla funzione circolatoria e sul consumo di ossigeno: i risultati degli studi condotti nei cani indicano che sevoflurano non provoca alcuna sindrome da furto coronarico e non peggiora un'ischemia miocardica pre-esistente.

Studi sugli animali hanno dimostrato che le circolazioni epatica e renale sono ben mantenute con il sevoflurano.

Il sevoflurano abbassa il tasso metabolico cerebrale d'ossigeno (CMRO₂) in modo analogo a quello osservato con l'isoflurano. Una riduzione di circa il 50% di CMRO₂ si osserva a concentrazioni vicine al 2,0 MAC. Gli studi sugli animali hanno dimostrato che il sevoflurano non ha alcun effetto significativo sul flusso sanguigno cerebrale.

Negli animali, il sevoflurano sopprime significativamente l'attività elettroencefalografica (EEG), in modo simile a dosi equipotenti di isoflurano. Non ci sono evidenze che il sevoflurano si possa associare con l'attività epilettiforme durante la normocapnia o l'ipocapnia. In contrasto con l'enflurano, i tentativi di suscitare attività simil-epilettiche all'EEG durante l'ipocapnia con stimoli uditivi ritmici sono risultati negativi.

Composto A: il composto A è un prodotto di degradazione del sevoflurano che viene generato negli assorbitori di CO₂. La sua concentrazione aumenta generalmente con l'aumentare della temperatura dell'assorbitore, con la concentrazione di sevoflurano e con l'abbassarsi del flusso del gas fresco.

Studi svolti nei ratti hanno mostrato una nefrotossicità (necrosi di cellule singole delle cellule del

tubulo prossimale) reversibile, dipendente dalla dose, durata ed esposizione. Nel ratto è stata trovata evidenza di nefrotossicità a 25-50 ppm in seguito a 6 e 12 ore di esposizione. La rilevanza nell'uomo non è nota.

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.

Negli studi clinici la concentrazione maggiore del Composto A (usando calce sodata per assorbire CO₂ nel circuito) era 15 ppm nei bambini e 32 ppm negli adulti. Nei sistemi che usano calce di bario per assorbire CO₂, sono state trovate concentrazioni fino a 61 ppm. Sebbene l'esperienza con l'anestesia a basso flusso sia limitata, fino ad ora non vi è stata evidenza di compromissione renale dovuta al composto A.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli Eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Il sevoflurano resta stabile quando viene conservato in normali condizioni di illuminazione. Nessun degrado visibile di sevoflurano si verifica in presenza di acidi forti o di calore. Il sevoflurano non corrode l'acciaio inossidabile, l'ottone, l'alluminio, l'ottone nichelato, l'ottone cromato o le leghe di rame e berillio.

La degradazione chimica si può verificare in caso di esposizione degli anestetici a inalazione agli assorbitori di CO₂ all'interno della macchina per anestesia. Se viene usato come descritto con assorbitori non essiccati, il degrado di sevoflurano è minimo e i degradanti sono non rilevabili o non sono tossici. Il degrado di sevoflurano, e la formazione successiva di degradante, sono incrementati dall'aumento della temperatura assorbente, con gli assorbitori di CO₂ essiccati (soprattutto quelli contenenti idrossido di potassio, ad esempio Baralyme®), con l'aumento della concentrazione di sevoflurano e con la diminuzione del flusso di gas non essiccati. Il sevoflurano può subire degradazione alcalina in due modi.

Il primo risulta dalla perdita di acido fluoridrico con la formazione di etere pentafluoroisopropanil fluoro metile (PIFE o più comunemente conosciuto come Composto A). Il secondo metodo di degradazione di sevoflurano si può verificare solo in presenza di assorbitori di CO₂ essiccati ed è collegato alla dissociazione di sevoflurano in esafluoroisopropanolo (HFIP) e formaldeide. L'HFIP è inattivo, non è genotossico, è rapidamente glucuronidato, eliminato, ed ha una tossicità paragonabile a quella del sevoflurano. La formaldeide è presente durante i normali processi metabolici.

Al momento dell'esposizione ad un assorbente altamente essiccato, la formaldeide si può ulteriormente degradare in metanolo e formiato. Il formiato può contribuire alla formazione di monossido di carbonio in ambienti con temperature alte. Il metanolo può reagire con il composto A per formare il prodotto di addizione del gruppo metossi, il Composto B. Il composto B può subire ulteriori eliminazioni di HF per formare i Composti C, D ed E. Negli assorbitori altamente essiccati, in particolare in quelli contenenti idrossido di potassio (ad esempio Baralyme®), si può verificare la formazione di formaldeide, metanolo, monossido di carbonio, Composto A e forse alcuni dei suoi prodotti di degradazione, composti B, C e D.

6.3 Periodo di validità

5 anni: per i flaconi di vetro ambrato con tappo a vite.

3 anni: per i flaconi di vetro ambrato con una chiusura speciale multicomponente con adattatore integrato.

Una volta aperto, il contenuto della bottiglia deve essere utilizzato entro 8 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 25°C. Non refrigerare. Mantenere il tappo del flacone chiuso a causa della natura volatile dell'anestetico. Conservare il flacone in posizione verticale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro di tipo III, da 250 ml di colore ambrato (con o senza un rivestimento esterno in PVC) con tappo a vite a due componenti, composto da una copertura esterna di fenolico nero e da un cono interno traslucido in polietilene a bassa densità. La confezione è dotata di una fascia in LDPE di colore giallo.

Flacone di vetro ambrato di tipo III, da 250 ml (senza un rivestimento esterno in PVC) con una chiusura speciale multicomponente con un adattatore integrato (HPDE, EPDM in gomma, acciaio inossidabile) collegata al flacone tramite un anello ondulato in alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il sevoflurano deve essere somministrato tramite un evaporatore calibrato appositamente per il sevoflurano con un sistema di riempimento dotato di una chiave progettata appositamente per evaporatori di sevoflurano o per altri sistemi di riempimento adatti per evaporatori di sevoflurano.

Gli assorbitori di anidride carbonica non devono essere lasciati asciugare durante la somministrazione per inalazione dell'anestetico. È stato segnalato che alcuni anestetici alogenati interagiscono con gli assorbitori d'anidride carbonica a secco per formare monossido di carbonio. Tuttavia, al fine di ridurre al minimo il rischio di formazione di monossido di carbonio nei circuiti per la respirazione e la possibilità di percepire livelli elevati di carbossiemoglobina, gli assorbitori di CO₂ non devono essere lasciati asciugare. Ci sono stati rari casi di produzione eccessiva di calore, fumo e fuoco dalla macchina anestetica quando il sevoflurano viene utilizzato in combinazione con un assorbente di CO₂ essiccato. Se si sospetta che l'assorbente di CO₂ sia essiccato, deve essere sostituito. È stato visto che sevoflurano viene sottoposto a degradazione in presenza di acidi di Lewis forti che possono formarsi sulle superfici di metallo o vetro in condizioni rigide, quindi l'uso di evaporatori che contengono tali acidi di Lewis forti, o che possono formarli in condizioni normali di utilizzo, devono essere evitati. Devono essere usati soltanto i flaconi senza un odore pungente.

Nel caso in cui rimanga un flacone parzialmente utilizzato al termine del procedimento, il contenuto può essere utilizzato per un periodo fino a 8 settimane.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

AIC n. 041479015 - "100% V/V LIQUIDO PER INALAZIONE" 1 FLACONE IN VETRO DA 250 ml

AIC n. 041479027 - "100% V/V LIQUIDO PER INALAZIONE" 1 FLACONE IN VETRO/PVC DA 250 ml

AIC n. 041479039 - 100% V/V LIQUIDO PER INALAZIONE» 1 FLACONE IN VETRO DA 250 ML CON ADATTATORE INTEGRATO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

aprile 2012/ aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2019

Agenzia Italiana del Farmaco

-