

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Sevoflurane Baxter, 100%, Liquido per inalazione

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sevoflurane Baxter, 100%, liquido per inalazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sevoflurano 100%

Eccipienti con effetto noto
Nessuno

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

Induzione e mantenimento dell'anestesia generale in adulti e bambini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La premedicazione deve essere scelta secondo il bisogno del singolo paziente, e a discrezione dell'anestesista.

Anestesia chirurgica

La concentrazione di sevoflurano che viene somministrata da un vaporizzatore durante l'anestesia deve essere nota. Ciò si ottiene usando un vaporizzatore specificamente calibrato per il sevoflurano.

Induzione dell'anestesia

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

L'induzione con sevoflurano può essere ottenuta mediante inalazione di 0,5-1,0% di sevoflurano in ossigeno (O₂) con o senza aggiunta di protossido di 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, finché

non si raggiunge la profondità desiderata dell'anestesia. Negli adulti concentrazioni inspirate fino al 5% di sevoflurano solitamente producono l'anestesia chirurgica in meno di due minuti. Nei bambini, concentrazioni inspirate fino al 7% di sevoflurano solitamente producono l'anestesia chirurgica in meno di due minuti.

Mantenimento dell'anestesia

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

Tabella 1
Valori della MAC per adulti e pazienti pediatrici secondo l'età

Età del paziente (anni)	Sevoflurano in ossigeno	Sevoflurano in 65% N ₂ O/35% O ₂
0 - 1 mesi *	3,3%	
1 - <6 mesi	3,0%	
6 mesi - <3 anni	2,8%	2,0% @
3-12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

* Età gestazionale dei neonati a termine. Non sono stati stabiliti valori della MAC per i neonati pretermine.

@ Nei pazienti pediatrici da 1 a meno di 3 anni, è stato usato 60% N₂O/40% O₂

Risveglio

Il risveglio da anestesia indotta mediante sevoflurano è generalmente rapido. Pertanto i pazienti potrebbero richiedere più precocemente i farmaci antidolorifici nella fase postoperatoria.

Anziani

La concentrazione alveolare minima (minimal alveolar concentration o MAC) diminuisce con l'aumentare dell'età del paziente. La concentrazione media di sevoflurano per raggiungere la MAC in un paziente di 80 anni è circa il 50% 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 a seconda dell'età quando viene usato in ossigeno con o senza l'uso concomitante di protossido di azoto.

4.3 Controindicazioni

Il sevoflurano non deve essere usato in pazienti con ipersensibilità nota o sospetta al sevoflurano o ad altri anestetici alogenati (per esempio anamnesi di disfunzione epatica, febbre o leucocitosi di causa sconosciuta dopo anestesia con uno di questi agenti).

Il sevoflurano non deve essere usato in pazienti con anamnesi di epatite confermata a seguito di un anestetico per inalazione alogenato o con anamnesi di disfunzione epatica da moderata a

severa di cui non è stata stabilita la causa, con ittero, febbre e eosinofilia dopo anestesia indotta con sevoflurano.

Il sevoflurano non deve essere usato in pazienti con predisposizione genetica nota o sospetta a ipertermia maligna.

Il sevoflurano è controindicato in pazienti in cui l'anestesia totale è controindicata.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Il sevoflurano deve essere somministrato esclusivamente da personale addestrato nella somministrazione dell'anestesia generale. È necessario che siano immediatamente disponibili apparecchiature per il mantenimento della pervietà delle vie aeree del paziente, la ventilazione assistita, il supplemento di ossigeno e la rianimazione circolatoria. I segni vitali di tutti i pazienti anestetizzati con sevoflurano, inclusi elettrocardiogramma (ECG), pressione sanguigna (BP), saturazione dell'ossigeno e concentrazione di anidride carbonica (CO₂) di fine espirazione, devono essere costantemente monitorati.

La concentrazione di sevoflurano somministrata mediante un vaporizzatore deve essere conosciuta esattamente. Dato che gli anestetici volatili differiscono nelle loro proprietà fisiche, devono essere usati solo vaporizzatori specificamente calibrati per il sevoflurano. La somministrazione dell'anestesia totale deve essere individualizzata sulla base della risposta del paziente. All'aumentare progressivo della profondità dell'anestesia corrisponde un aumento dell'ipotensione e della depressione respiratoria.

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 tali casi può essere corretta diminuendo la concentrazione del sevoflurano inspirato. A causa dell'insolubilità del sevoflurano nel sangue, possono verificarsi cambiamenti emodinamici più rapidamente che con altri anestetici volatili. Il risveglio dall'anestesia generale deve essere attentamente monitorato prima che i pazienti vengano dimessi dalla unità di cura post-anestesia.

Il risveglio da anestesia indotta mediante sevoflurano è generalmente rapido. Pertanto potrebbe essere necessario somministrare farmaci antidolorifici nella fase postoperatoria iniziale.

Sebbene il recupero della coscienza a seguito della somministrazione di sevoflurano di solito avviene in alcuni minuti, l'impatto sulla funzione intellettiva per i due o tre giorni successivi l'anestesia non è stato studiato. Come con gli altri anestetici, piccole alterazioni dell'umore possono persistere per alcuni giorni dopo la somministrazione (vedere il Paragrafo 4.7).

Pazienti con patologie coronariche

Come con tutti gli anestetici, il mantenimento della stabilità emodinamica è importante al fine di evitare ischemie miocardiche in pazienti affetti da patologie coronariche.

Pazienti sottoposte a procedure ostetriche

In anestesia ostetrica è necessario osservare la massima cautela in quanto il sevoflurano produce il rilassamento dell'utero e aumenta l'emorragia intrauterina (vedi il Paragrafo 4.6)

Pazienti sottoposti a procedure neurochirurgiche

In pazienti a rischio di aumento della pressione intracranica (PIC), il sevoflurano deve essere somministrato con cautela in concomitanza con procedure volte a ridurre il rischio di PIC, come l'iperventilazione.

Convulsioni

Rari casi di convulsioni sono stati riportati in associazione all'uso del sevoflurano.

L'uso del sevoflurano è stato associato a convulsioni che si sono verificate in bambini, giovani adulti così come negli adulti più anziani con e senza fattori di rischio predisponenti. E' necessario un parere clinico prima di somministrare il sevoflurano a pazienti a rischio di convulsioni. Nei bambini, la profondità dell'anestesia deve essere limitata. L'EEG può consentire di ottimizzare la dose di sevoflurano e contribuire ad evitare lo sviluppo di attività convulsive in pazienti con predisposizione (vedere il Paragrafo 4.4 – Popolazione pediatrica).

Pazienti con danno renale

Sebbene i dati da studi clinici controllati a basse velocità di flusso siano limitati, dati presi da studi su pazienti e animali suggeriscono che esiste un potenziale di danno renale, che si presume sia dovuto al Composto A. Gli studi su animali ed umani dimostrano che il sevoflurano somministrato per più di 2 MAC ore e a velocità di flusso di gas fresco di meno di 5 litri/minuto possono essere associate a proteinuria e glicosuria. Vedere anche paragrafo 5.1.

Il livello di esposizione al Composto A al quale si potrebbe aspettare avvenga la nefrotossicità clinica non è stato stabilito. Considerare tutti i fattori che portano all'esposizione al Composto A negli umani, specialmente la durata dell'esposizione, la velocità di flusso di gas fresco e la concentrazione di sevoflurano.

La concentrazione di sevoflurano inspirato e la velocità di flusso di gas fresco devono essere regolate per minimizzare l'esposizione al Composto A. L'esposizione al sevoflurano non deve superare le 2 MAC ore a velocità di flusso da 1 a meno di 2 litri/minuto. Non sono raccomandate velocità di flusso di gas fresco inferiori ad 1 litro/minuto.

Pazienti con compromissione renale

Il sevoflurano deve essere somministrato con cautela a pazienti che presentano compromissioni renali ($GFR \leq 60$ ml/min); la funzionalità renale deve essere monitorata nella fase postoperatoria.

Pazienti con disfunzione epatica

Sono stati segnalati casi molto rari di disfunzione epatica o epatite (con o senza ittero) postoperatoria leggera, moderata o grave dall'esperienza post marketing. Deve essere espresso un parere clinico se il sevoflurano viene utilizzato in pazienti con disturbi epatici di base o che assumono farmaci che causano notoriamente disfunzioni epatiche. Nei pazienti che hanno lamentato lesioni epatiche, ittero, febbre di cui non sia stata stabilita la causa o eosinofilia a seguito della somministrazione di altri anestetici inalatori, si consiglia di evitare la somministrazione di sevoflurano se è possibile praticare una anestesia con medicinali per via endovenosa o una anestesia regionale (vedere il Paragrafo 4.8).

Pazienti con disturbi mitocondriali

Deve essere posta attenzione nel somministrare l'anestesia totale, incluso il sevoflurano, a pazienti con disturbi mitocondriali.

Situazioni del paziente che richiedono considerazione

Un'attenzione particolare deve essere prestata alla scelta del dosaggio per pazienti ipovolemici, ipotensi, debilitati o compromessi emodinamicamente sotto altri aspetti, per esempio a seguito di farmaci concomitanti.

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

Isolati rapporti di prolungamento dell'intervallo Q-T, molto raramente associati alla torsione di punta (in casi eccezionali, fatale) sono stati ricevuti. Si deve prestare attenzione quando si somministra il sevoflurano a pazienti predisposti.

Ipertermia maligna:

In soggetti predisposti, l'inalazione di potenti agenti anestetici può innescare uno stato ipermetabolico dell'apparato muscoloscheletrico che porta ad un'elevata richiesta di ossigeno e quindi ad una sindrome clinica nota come ipertermia maligna. Rari casi di ipertermia maligna sono stati segnalati in seguito all'uso di sevoflurano (vedere anche il Paragrafo 4.8). La sindrome è segnalata dall'ipercapnia, e può includere rigidità muscolare, tachicardia, tachipnea, cianosi, aritmie e/o sbalzi di pressione. Alcuni di questi sintomi non specifici possono anche comparire durante un'anestesia leggera: ipossia acuta, ipercapnia e ipovolemia. Con il sevoflurano sono stati riportati esiti fatali di ipertermia maligna. Il trattamento include la sospensione degli agenti scatenanti (ad esempio il sevoflurano), la somministrazione di dantrolene sodico per via endovenosa e l'applicazione di una terapia di supporto. È possibile che in seguito si verifichi insufficienza renale, pertanto è necessario monitorare la diuresi e, se possibile, facilitarla.

L'uso di agenti anestetici per inalazione è stato associato con rari aumenti nei livelli sierici di potassio che hanno causato aritmie cardiache e decesso in pazienti pediatriche durante il periodo post-operatorio.

I pazienti con distrofie muscolari latenti o manifeste, in particolare la Distrofia Muscolare di Duchenne, sembrano essere più vulnerabili. L'uso concomitante di succinilcolina è stato associato con molti, ma non tutti, questi casi. Questi pazienti hanno avuto anche aumenti significativi nei livelli sierici di creatinina chinasi e, in alcuni casi, modifiche nell'urina conformi alla mioglobulinuria. Nonostante la somiglianza nella presentazione con l'ipertermia maligna, nessuno di questi pazienti ha mostrato segni o sintomi di rigidità muscolare o stato ipermetabolico. Si raccomanda un intervento precoce e aggressivo per trattare l'iperkaliemia e le aritmie resistenti, come pure la successiva valutazione di danni neuromuscolari latenti.

Sostituzione degli assorbitori essiccati di CO₂

La reazione esotermica tra il sevoflurano e la calce sodata utilizzata per l'assorbimento di CO₂ è rafforzata quando la calce è secca, ad esempio dopo un periodo prolungato di esposizione del contenuto del contenitore della calce sodata al gas fresco. Sono stati segnalati rari casi di surriscaldamento, produzione di fumo e/o fiamme spontanee dal vaporizzatore dell'anestetico durante l'uso di sevoflurano insieme a calce sodata secca, specificamente quella che contiene idrossido di potassio. Un ritardo imprevisto nell'aumento della concentrazione di sevoflurano inspirato o una diminuzione imprevista di concentrazione di sevoflurano inspirato, rispetto all'impostazione del vaporizzatore può essere indice di surriscaldamento del contenitore contenente la calce per l'assorbimento di CO₂.

Una reazione esotermica, un'aumentata degradazione del sevoflurano, e la produzione di prodotti di degradazione può verificarsi quando l'assorbitore di CO₂ si essicca, come dopo

un prolungato periodo di flusso di gas secco attraverso il contenitore dell'assorbitore di CO₂. I prodotti di 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 anestesia usando assorbitori di CO₂ secchi e le concentrazioni massime di sevoflurano (8%) per periodi di tempo prolungati (≥ 2 ore). Le concentrazioni di formaldeide osservate nel circuito respiratorio anestetico (usando assorbitori contenenti sodio idrossido) erano coerenti con i livelli che sono noti causare una leggera irritazione respiratoria. La rilevanza clinica dei prodotti di degradazione osservati in questo modello estremo sperimentale non è nota.

Se il medico che ha in cura il paziente sospetta che la calce sodata utilizzata per l'assorbimento di CO₂ si è seccata, la calce deve essere sostituita prima della somministrazione del sevoflurano. L'indicatore della maggior parte delle calci utilizzate per l'assorbimento di CO₂ non sempre cambia colore quando la calce è secca. L'assenza di un cambiamento di colore, pertanto, non deve essere interpretata come indice di un adeguato livello di idratazione. Gli assorbitori di CO₂ devono essere sostituiti periodicamente, indipendentemente dal colore dell'indicatore (*vedere il Paragrafo 6.6*).

Popolazione pediatrica

L'uso del sevoflurano è stato associato a convulsioni. Molte si sono verificate in bambini e giovani adulti a partire dai 2 mesi di età, molti dei quali non avevano fattori di rischio predisponenti. Deve essere espresso un parere clinico quando si usa il sevoflurano in pazienti che possono essere a rischio di convulsioni (*vedere il Paragrafo 4.4 – Convulsioni*).

Il risveglio rapido nei bambini può suscitare brevemente uno stato di agitazione e rallentare la cooperazione (in circa il 25% dei bambini anestetizzati).

Isolati casi di aritmia ventricolare sono stati riportati in pazienti pediatriche con malattia di Pompe.

Movimenti distonici, che scompaiono senza alcun trattamento, sono stati osservati in bambini che avevano ricevuto sevoflurano per l'induzione dell'anestesia. La correlazione tra tali disturbi e il sevoflurano non è stata dimostrata.

Sindrome di Down

Sono stati riportati una prevalenza significativamente maggiore ed un grado di bradicardia nei bambini con sindrome di Down durante e dopo l'induzione con il sevoflurano.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

E' stato dimostrato che il sevoflurano è sicuro ed efficace se somministrato insieme ad un'ampia varietà di agenti comunemente utilizzati in situazioni chirurgiche come come altre sostanze attive sul sistema nervoso centrale, farmaci autonomici, rilassanti dei muscoli scheletrici, agenti anti-infettivi incluso gli aminoglicosidi, ormoni e sostituti sintetici, emoderivati e farmaci cardiovascolari, incluso l'epinefrina.

Protossido di azoto

Come con gli altri agenti anestetici alogenati, la MAC del sevoflurano viene diminuita quando è somministrato in combinazione con il protossido di azoto. La MAC equivalente è ridotta di circa il 50% negli adulti e di circa il 25% nei pazienti pediatriche (*vedere anche il Paragrafo 4.2 - Mantenimento*).

Agenti bloccanti neuromuscolari

Come con gli altri agenti anestetici alogenati, il sevoflurano influenza sia l'intensità che la durata del blocco neuromuscolare dei miorilassanti non depolarizzanti. Se usato per integrare l'anestesia con alfentanil- N₂O, il sevoflurano potenzia il blocco neuromuscolare indotto con pancuronio, vecuronio o atracurio. Gli aggiustamenti di dosaggio per questi miorilassanti se somministrati con il sevoflurano sono simili a quelli richiesti con l'isoflurano. L'effetto del sevoflurano sulla succinilcolina e la durata del blocco neuromuscolare depolarizzante non sono stati studiati.

La riduzione di dosaggio degli agenti di blocco neuromuscolare durante l'induzione dell'anestesia può portare ad un inizio ritardato delle condizioni idonee all'intubazione endotracheale o ad un rilassamento dei muscoli inadeguato poiché si osserva un potenziamento degli agenti di blocco neuromuscolare pochi minuti dopo l'inizio della somministrazione del sevoflurano.

Tra gli agenti non depolarizzanti, sono state studiate le interazioni con il vecuronio, il pancuronio e l'atracurio. In assenza di specifiche linee guida: (1) per l'intubazione endotracheale, non ridurre la dose di miorilassanti non depolarizzanti; e, (2) durante il mantenimento dell'anestesia, la dose di miorilassanti non depolarizzanti deve essere verosimilmente ridotta in confronto a quella durante l'anestesia con N₂O/oppioidi. La somministrazione di dosi supplementari di miorilassanti deve essere guidata dalla risposta alla stimolazione dei nervi.

Benzodiazepine e Oppioidi

Le benzodiazepine e gli oppioidi diminuiscono generalmente la MAC del sevoflurano nello stesso modo di altri anestetici inalati. La somministrazione di sevoflurano è compatibile con le benzodiazepine e gli oppioidi così come vengono comunemente usati nella pratica chirurgica.

Gli oppioidi come il fentanil, l'alfentanil e il sufentanil, se combinati con il sevoflurano, possono portare ad una caduta sinergistica nella frequenza cardiaca, nella pressione sanguigna e nella frequenza respiratoria.

Beta-bloccanti

Il sevoflurano può aumentare gli effetti ionotropi, cronotropi e dromotropi negativi dei beta-bloccanti attraverso il blocco dei meccanismi di compensazione cardiovascolari.

Epinefrina/adrenalina

Il sevoflurano è analogo all'isoflurano nella sensibilizzazione del miocardio all'effetto aritmogenico dell'adrenalina somministrata per via esogena, essendo stata stabilita la dose soglia di adrenalina che produce aritmie ventricolari multiple a 5 microgrammi per kg.

Induttori del CYP2E1

I medicinali e i composti che aumentano l'attività dell'isoenzima CYP2E1 del citocromo P450, ad esempio isoniazide e alcol, possono aumentare il metabolismo del sevoflurano e provocare un aumento significativo delle concentrazioni di fluoruri nel plasma. L'uso concomitante di sevoflurano e isoniazide può potenziare gli effetti epatotossici dell'isoniazide.

Simpaticomimetici ad azione indiretta

Esiste il rischio di episodi ipertensivi acuti durante l'uso concomitante di sevoflurano e medicinali simpaticomimetici indiretti (anfetamine, efedrina).

Verapamil

Disturbi della conduzione atrioventricolare sono stati osservati durante la somministrazione concomitante di verapamil e sevoflurano.

Erba di San Giovanni

Sono stati riportati grave ipotensione e risveglio ritardato dall'anestesia con agenti inalatori alogenati in pazienti trattati a lungo termine con Erba di San Giovanni.

Barbiturici

La somministrazione di sevoflurano è compatibile con i barbiturici, con il propofol e altri anestetici endovenosi comunemente usati. Possono essere richieste concentrazioni inferiori di sevoflurano dopo l'uso di un anestetico endovenoso.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono o ci sono dati limitati sull'uso del sevoflurano nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3); quindi, il sevoflurano deve essere usato durante la gravidanza e in donne potenzialmente a rischio di gravidanza che non usano contraccettivi solo se chiaramente necessario.

Travaglio e parto

In uno studio clinico, è stata dimostrata la sicurezza del sevoflurano sia per le madri che per i neonati se utilizzato per l'anestesia durante il parto cesareo. La sicurezza del sevoflurano nel travaglio e nel parto vaginale non è stata dimostrata.

Deve essere posta attenzione in anestesia ostetrica a causa dell'effetto rilassante sull'utero di sevoflurano e a causa dell'incremento di emorragie intrauterine.

Allattamento

Non è noto se il sevoflurano venga escreto nel latte materno. Si deve prestare cautela quando viene somministrato il sevoflurano a donne che allattano al seno.

Fertilità

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sugli effetti sulla fertilità negli esseri umani.

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

I pazienti devono essere avvisati che l'esecuzione di attività che richiedono prontezza mentale, come azionare un veicolo a motore o macchinari pericolosi, può essere compromessa per un periodo di tempo successivo all'anestesia generale (vedere il Paragrafo 4.4).

I pazienti sottoposti ad anestesia indotta da sevoflurano non devono mettersi alla guida di veicoli per un periodo di tempo stabilito dall'anestesista.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Come con tutti i potenti anestetici assunti per inalazione, il sevoflurano può produrre depressione cardiorespiratoria dose-dipendente. La maggior parte delle reazioni avverse è di intensità lieve o moderata e di durata transitoria. Sono stati segnalati episodi di nausea e vomito nel periodo postoperatorio (sintomi peraltro comuni in seguito a interventi chirurgici e ad anestesia generale) che possono essere dovuti all'anestetico inalato, ad altri agenti somministrati nel periodo intra-operatorio o post-operatorio o a una reazione del paziente alla pratica chirurgica.

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono state le seguenti:

In pazienti adulti: ipotensione, nausea e vomito;

In pazienti anziani: bradicardia, ipotensione e nausea; e

In pazienti pediatriche: agitazione, tosse, vomito e nausea.

Riassunto in forma tabulare delle reazioni avverse

Tutte le reazioni, almeno possibilmente correlate al sevoflurano da studi clinici e dall'esperienza post-marketing, sono mostrate nella Tabella sottostante secondo la Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA, Termine preferito e frequenza. I seguenti gruppi di frequenza sono usati: 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 ($< 1/10000$), incluso rapporti isolati. Le reazioni avverse post-marketing sono state riportate volontariamente da una popolazione con una frequenza di esposizione non nota. Quindi non è possibile stimare la reale incidenza delle reazioni avverse e la frequenza è "non nota". Il tipo, la gravità e la frequenza delle reazioni avverse nei pazienti trattati con sevoflurano negli studi clinici sono state comparabili alle reazioni avverse in pazienti trattati con farmaci di riferimento.

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

Riassunto delle più frequenti reazioni avverse negli studi clinici con sevoflurano e nell'esperienza post-marketing		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non noto	Reazioni anafilattiche ¹ Reazioni anafilattoidi Ipersensibilità ¹
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Agitazione
	Non comune	Confusione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza Capogiri Cefalea
	Non noto	Convulsioni ^{2 3} Distonia Aumentata pressione intracranica
Patologie cardiache	Molto comune	Bradicardia
	Comune	Tachicardia
	Non comune	Blocco atrioventricolare completo, Aritmie cardiache (incluso aritmie ventricolari), fibrillazione atriale, extrasistole (ventricolari, sopra-ventricolari, collegate a bigeminismo)
	Non noto	Arresto cardiaco ⁴ Fibrillazione ventricolare Torsione di punta Tachicardia ventricolare, Elettrocardiogramma con un prolungamento dell'intervallo QT
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
	Comune	Ipertensione

Riassunto delle più frequenti reazioni avverse negli studi clinici con sevoflurano e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune Comune Non comune Non noto	Tosse Disturbi respiratori Depressione respiratoria Laringospasmo Ostruzione delle vie aeree Apnea Asma Ipossia Broncospasmo Dispnea ¹ Sibilo ¹ Respiro trattenuto
Patologie gastrointestinali	Molto comune Comune Non noto	Nausea Vomito Ipersecrezione salivare Pancreatite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non noto	Ipercalemia
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Non noto	Rigidità muscolare
Patologie epatobiliari	Non noto	Epatite ^{1 2} Insufficienza epatica ^{1 2} Necrosi epatica ^{1 2} Itterizia
Patologie renali e urinarie	Non noto	Nefrite tubulo interstiziale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non noto	Dermatite da contatto ¹ Prurito Eruzione cutanea ¹ Gonfiore del viso ¹ Orticaria

Riassunto delle più frequenti reazioni avverse negli studi clinici con sevoflurano e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Brividi Febbre
	Non noto	Dolore al torace ¹ Ipertermia maligna ^{1 2} Edema
Esami diagnostici	Comune	Glucosio ematico anormale Test della funzionalità epatica anormale ⁵ Conta dei globuli bianchi anormale Aumento del fluoruro nel sangue
	Non comune	Aumento dei livelli serici di creatinina
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 stati rapporti post-marketing molto rari di arresto cardiaco nella regolazione dell'uso di sevoflurano

⁵ Sono stati riportati casi occasionali di modifiche transitorie nei test di funzionalità epatica con il sevoflurano e gli agenti di riferimento

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Aumenti transitori nei livelli serici di fluoruri inorganici possono verificarsi durante e dopo l'anestesia con il sevoflurano. Le concentrazioni di fluoruri inorganici generalmente si abbassano entro due ore dal termine della anestesia con sevoflurano e ritornano entro 48 ore ai livelli pre-operatori. Negli studi clinici, elevate concentrazioni di fluoruri non sono state associate a compromissione della funzionalità renale.

Esistono rari rapporti di epatite post-operatoria. In aggiunta, ci sono stati rari rapporti post-marketing di insufficienza epatica e necrosi epatica associate all'uso di potenti agenti anestetici volatili, incluso il sevoflurano. Tuttavia, l'effettiva incidenza e la relazione del sevoflurano con questi eventi non può essere stabilita con certezza (vedere il Paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi rari di ipersensibilità (incluso dermatite da contatto, eruzione cutanea, dispnea, sibilo, dolore al torace, gonfiore del viso, edema della palpebra, eritema, orticarie, prurito, broncospasmo, reazioni anafilattiche o anafilattoidi) particolarmente in associazione all'esposizione a lungo termine da lavoro agli agenti anestetici per inalazione, incluso il sevoflurano.

In individui predisposti, l'inalazione di potenti agenti anestetici può scatenare uno stato impermetabolico dei muscoli scheletrici che porta ad un'elevata domanda di ossigeno e alla sindrome clinica nota come ipertermia maligna (vedere il Paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'uso del sevoflurano è stato associato a convulsioni. Molte di queste si sono verificate nei bambini e nei giovani adulti a partire dai 2 mesi di età, molti dei quali non avevano fattori di rischio predisponenti. Molti casi non hanno rivelato la somministrazione concomitante di altri medicinali e almeno un caso è stato confermato da elettroencefalogramma (EEG). Anche se numerosi casi sono stati costituiti da convulsioni singole risoltesi spontaneamente o dopo il trattamento, sono stati segnalati anche casi di convulsioni multiple. Si sono verificate convulsioni durante o poco dopo l'induzione con sevoflurano, durante il risveglio e durante il recupero post-operatorio fino a un giorno successivo all'anestesia. Bisogna prima effettuare una valutazione clinica quando si utilizza il sevoflurano in pazienti che possono essere a rischio di convulsioni (vedere il Paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione di 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 <http://www.aifa.gov.it/content/-segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio includono depressione respiratoria e insufficienza circolatoria.

In caso di apparente sovradosaggio, devono essere intraprese le seguenti azioni: la somministrazione di sevoflurano deve essere sospesa e devono essere adottate misure di supporto: mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente e iniziare la ventilazione assistita o

controllata con ossigeno puro unitamente a misure atte a mantenere la stabilità della funzione cardiovascolare.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: anestetici, generali; idrocarburi alogenati.

Codice ATC: N01AB08

Il sevoflurano è un anestetico per inalazione a base di metilisopropiletere alogenato che produce una fase rapida di induzione e di risveglio. Il valore della MAC (concentrazione alveolare minima) varia in base all'età (vedere il Paragrafo 4.2).

Il sevoflurano produce perdita di coscienza, abolizione reversibile della sensibilità dolorifica e dell'attività motoria, diminuzione dei riflessi autonomi, depressione respiratoria e cardiovascolare. Tali effetti sono dose-dipendenti.

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

Effetti cardiovascolari: il sevoflurano può generare un abbassamento della pressione sanguigna dipendente dalla concentrazione. Il sevoflurano produce una sensibilizzazione del miocardio all'effetto aritmogenico dell'epinefrina somministrata per via esogena. Tale sensibilizzazione è analoga a quella prodotta dall'isoflurano.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il sevoflurano è poco solubile nel sangue e nei tessuti e consente di raggiungere rapidamente una concentrazione alveolare sufficiente per indurre l'anestesia e una conseguente rapida eliminazione fino al termine dell'effetto anestetico.

Negli esseri umani, una percentuale inferiore al 5% di sevoflurano assorbito viene metabolizzata dal fegato in esafluoroisopropanolo (HFIP) con rilascio di fluoruro inorganico e anidride carbonica (o di un unico frammento di carbonio). Una volta formato, l'HFIP viene rapidamente coniugato con l'acido glucuronico ed eliminato nell'urina.

La rapida e ampia eliminazione polmonare del sevoflurano riduce al minimo la quantità disponibile per il metabolismo. Il metabolismo del sevoflurano non è indotto da barbiturici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici sulla tossicità di dosi singole e ripetute del sevoflurano non hanno dimostrato alcuna specifica tossicità per gli organi.

Studi riproduttivi: gli studi sulla fertilità condotti sui ratti hanno indicato un decremento dei tassi di impianto e gravidanza successivamente a ripetuta esposizione a dosi di anestetico. Gli studi sulla tossicità dello sviluppo condotti su ratti e conigli non hanno rivelato alcun effetto teratogenico. Nelle concentrazioni sub-anestetiche durante la fase perinatale, i ratti hanno manifestato un prolungamento della gestazione.

Uno studio sui ratti maschi ha dimostrato una diminuita motilità e concentrazione dello sperma come pure un'aumentata degenerazione testicolare dopo esposizione cronica al sevoflurano (inalazione di 1 MAC di sevoflurano per 7 o 14 giorni) rispetto al gruppo di controllo.

Gli studi pubblicati sugli animali (inclusi i primati) a dosi che inducono un'anestesia da lieve a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita del cervello o sinaptogenesi causa perdite di cellule nel cervello in via di sviluppo, che possono essere associate a deficit cognitivi prolungati. La significatività clinica di tali evidenze non cliniche non è nota.

Ampi studi di mutagenicità in-vitro e in-vivo con sevoflurano hanno prodotto risultati negativi. Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità.

Effetti sulla funzione circolatoria e sul consumo di ossigeno: i risultati degli studi condotti sui cani indicano che il sevoflurano non causa alcuna sindrome da furto coronarico e non aggrava una preesistente ischemia miocardica. Studi condotti su animali hanno dimostrato che la circolazione epatica e renale viene mantenuta bene con il sevoflurano.

Il sevoflurano rallenta il tasso metabolico cerebrale dell'ossigeno (CMRO₂) in modo analogo a quello registrato con l'isoflurano. Una riduzione approssimativa del 50% del CMRO₂ si osserva in concentrazioni che si avvicinano a 2,0 MAC. Studi condotti su animali hanno dimostrato che il sevoflurano non ha un effetto significativo sul flusso sanguigno cerebrale.

Effetti del sevoflurano sul sistema nervoso centrale: negli animali, il sevoflurano sopprime in misura significativa l'attività elettroencefalografica (EEG) in modo equiparabile a dosi equipotenti di isoflurano. Non vi sono prove che il sevoflurano sia associato a forme epilettiformi durante la normocapnia o la ipocapnia. A differenza dell'enflurano, i tentativi di provocare una attività EEG simile a quella delle convulsioni durante la ipocapnia con stimoli uditivi ritmici sono stati negativi.

Composto A: il Composto A è un prodotto di degradazione del sevoflurano, che è generato negli assorbitori di CO₂. La sua concentrazione aumenta normalmente all'aumentare della temperatura degli assorbitori, alla concentrazione di sevoflurano e alla riduzione del flusso di gas fresco.

Gli studi condotti sui ratti hanno dimostrato una nefrotossicità reversibile dipendente dalla dose e dalla durata di esposizione (necrosi di cellule singole nelle cellule tubulari prossimali). Nel ratto è stata riscontrata evidenza di nefrotossicità a 25-50 ppm a seguito di un'esposizione di 6 e 12 ore. Non è nota la rilevanza di tali dati nell'uomo.

Negli studi clinici, la più elevata concentrazione del Composto A (mediante utilizzo della calce sodata per assorbire il CO₂ nel circuito) è stata di 15 ppm nei bambini e di 32 ppm negli adulti. Nei sistemi che usano bario idrossido per assorbire il CO₂ sono state riscontrate concentrazioni anche di 61 ppm. Nonostante l'esperienza con anestesia a basso flusso sia limitata, a tutt'oggi non vi è evidenza di compromissione renale causata dal Composto A.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Nella messa a punto clinica, attraverso il contatto diretto con gli assorbitori di CO₂ (calce sodata e bario idrossido), il sevoflurano può degradarsi producendo bassi livelli di composto A [pentafluoroisopropenil-fluorometil-etero (PIFE)], e tracce del Composto B [pentafluorometossi-isopropil-fluorometil-etero (PMFE)]. L'interazione con gli assorbitori di CO₂ non è prerogativa del sevoflurano. La produzione di metaboliti nel circuito dell'anestesia è dovuta all'estrazione di un protone acido in presenza di una base forte [idrossido di potassio (KOH) e/o idrossido di sodio (NaOH)] che forma un alchene (Composto A) dal sevoflurano. Non è necessario alcun adeguamento o modifica della dose nella pratica clinica quando si

utilizzano i circuiti di respirazione in circuito chiuso.

Livelli più elevati di Composto A sono ottenuti quando si utilizza bario idrossido al posto di calce sodata.

6.3 Validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di alluminio da 250 ml, rivestiti internamente da una vernice protettiva di resina epossifenolica. I flaconi sono chiusi con:

- tappi svitabili in plastica, rivestiti internamente in laminato di politetrafluoroetilene (PTFE) O
- una chiusura con valvola integrata già avvitata con acciaio inossidabile, nylon, copolimero etilene-polipropilene (EPDM) e polietilene come componenti a contatto con il prodotto.

Le confezioni contengono 1 e 6 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Il sevoflurano deve essere somministrato utilizzando un evaporatore specificamente calibrato per il sevoflurano. Il riempimento avviene direttamente dal flacone tramite una valvola integrata o, in caso di un flacone senza valvola integrata, con l'uso di un appropriato adattatore progettato appositamente per adattarsi al vaporizzatore di sevoflurano. Solo i vaporizzatori che hanno dimostrato di essere compatibili con questo medicinale devono essere usati per la somministrazione. E' stato rilevato che il sevoflurano subisce una degradazione in presenza di acidi forti di Lewis che si possono formare su superfici metalliche o di vetro in condizioni estreme, e l'uso dei vaporizzatori che contengono tali acidi forti di Lewis, o che possono formarli in condizioni di uso normale, devono essere evitati.

Gli assorbitori di anidride carbonica non devono essere lasciati essiccare quando vengono somministrati anestetici per inalazione. Se si sospetta che l'assorbitore di CO₂ sia essiccato, deve essere sostituito.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter S.p.A.
Piazzale dell'Industria, 20
00144 Roma
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

100% liquido per inalazione 1 flacone AL da 250 ml AIC N. 037141025

100% liquido per inalazione 6 flaconi AL da 250 ml AIC N. 037141013

100% liquido per inalazione 1 flacone in AL con tappo con valvola integrata da 250 ml AIC N. 037141049

100% liquido per inalazione 6 flaconi in AL con tappo con valvola integrata da 250 ml AIC N. 037141037

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Luglio 2007/Marzo 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

.....

Agenzia Italiana del Farmaco