

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Propofol Kabi 10 mg/ml, emulsione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di emulsione contiene 10 mg di propofol.

Ogni fiala da 20 ml contiene 200 mg di propofol.

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 200 mg di propofol.

Ogni flacone da 50 ml contiene 500 mg di propofol.

Ogni flacone da 100 ml contiene 1000 mg di propofol.

Eccipienti:

1 ml di emulsione contiene:

olio di semi di soia, raffinato 50 mg

sodio massimo 0,06 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile o per infusione.

Emulsione bianca di olio in acqua.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Propofol Kabi 10 mg/ml è un agente anestetico endovenoso generale di breve durata per:

- l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale;
- la sedazione di pazienti ventilati artificialmente nell'Unità di Terapia Intensiva;
- la sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche, in combinazione o senza anestesia locale o regionale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Propofol Kabi 10 mg/ml deve essere somministrato solamente negli ospedali o nelle unità di terapia diurna adeguatamente equipaggiate, da medici specializzati in anestesia o nella cura dei pazienti in terapia intensiva.

Devono essere costantemente monitorate le funzioni circolatorie e respiratorie (es. ECG, ossimetria da polso) e devono essere prontamente disponibili in ogni momento i mezzi per il mantenimento della pervietà delle vie aeree del paziente, per la ventilazione artificiale e altri mezzi di rianimazione.

Nella sedazione durante procedure chirurgiche e diagnostiche, Propofol Kabi 10 mg/ml non deve essere somministrato dalla stessa persona che conduce la procedura chirurgica o diagnostica.

La dose di emulsione di Propofol Kabi 10 mg/ml deve essere basata individualmente sulla risposta del paziente e a seconda dei premedicamenti usati.

Sono generalmente necessari agenti analgesici supplementari in aggiunta a Propofol Kabi 10 mg/ml.

Posologia

- **Anestesia generale negli adulti:**

Induzione dell'anestesia:

Per indurre l'anestesia, Propofol Kabi 10 mg/ml deve essere dosato (approssimativamente 20 – 40 mg di propofol ogni 10 secondi) sulla base della risposta del paziente fino all'evidenza clinica dell'inizio dell'anestesia.

La maggior parte di pazienti adulti di età inferiore ai 55 anni necessita generalmente da 1,5 a 2,5 mg di propofol/kg.

In pazienti di età superiore ai 55 anni e in quelli appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA (American Society of Anaesthesiologists), specialmente quelli con disfunzione cardiaca, il fabbisogno sarà generalmente inferiore e la dose totale di Propofol Kabi 10 mg/ml potrà essere ridotta fino ad un minimo di 1 mg di propofol/kg. La velocità di somministrazione di Propofol Kabi 10 mg/ml deve essere più lenta (approssimativamente 2 ml - 20 mg propofol - ogni 10 secondi).

Mantenimento dell'anestesia:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol Kabi 10 mg/ml sia mediante infusione continua che con boli ripetuti.

Per il mantenimento dell'anestesia generalmente deve essere somministrata una dose compresa tra 4 e 12 mg di propofol/kg/h. Una dose ridotta di mantenimento, di circa 4 mg propofol/kg/h, può essere sufficiente durante procedure chirurgiche meno impegnative così come durante la chirurgia mininvasiva.

Nei pazienti anziani, pazienti in condizioni generali instabili, pazienti con disturbi cardiaci o ipovolemici e pazienti di gradi ASA III e IV, il dosaggio di Propofol Kabi 10 mg/ml può essere ridotto ulteriormente a seconda della gravità delle condizioni del paziente e della tecnica anestetica usata.

Per il mantenimento dell'anestesia usando boli ripetuti, devono essere somministrate dosi aggiuntive comprese tra 25 mg e 50 mg di propofol (= 2,5 – 5 ml Propofol Kabi 10 mg/ml) in accordo con le esigenze cliniche.

Una somministrazione rapida di boli (singoli o ripetuti) non deve essere usata negli anziani poiché può condurre a depressione cardiorespiratoria.

- **Anestesia generale in bambini di età superiore ad un mese**

Propofol Kabi 10 mg/ml non è consigliato per l'anestesia generale in bambini con meno di un mese di età.

Induzione dell'anestesia:

Quando usato per indurre l'anestesia, Propofol Kabi 10 mg/ml deve essere somministrato lentamente fino alla comparsa dei segni clinici dell'anestesia.

La dose deve essere calcolata in base all'età e/o al peso.

Per indurre l'anestesia nei pazienti pediatrici di età superiore a 8 anni sono necessari circa 2,5 mg di propofol/kg. Per età inferiori a questa può essere necessaria una dose più elevata. La dose iniziale deve essere di 3 mg di propofol/kg. Se necessario, possono essere somministrate dosi aggiuntive in quantità di 1 mg/Kg di propofol.

Sono raccomandate dosi più basse per pazienti pediatrici a maggior rischio (grado ASA III e IV).

Per l'induzione dell'anestesia generale nei pazienti pediatrici non è consigliata la somministrazione di propofol con un sistema di infusione controllata ad obiettivo (Target Controlled Infusion – TCI).

Mantenimento dell'anestesia:

Per il mantenimento dell'anestesia usando un'infusione continua devono essere somministrate dosi da 9 a 15 mg di propofol/kg/h.

Confrontati con pazienti pediatrici più grandi, i bambini con meno di tre anni di età potrebbero aver bisogno, nell'intervallo delle dosi raccomandate, di un dosaggio maggiore.

Non esistono dati sul mantenimento dell'anestesia nei bambini con iniezioni ripetute di propofol.

Il dosaggio deve essere adattato individualmente e deve essere posta particolare attenzione al bisogno di un'adeguata analgesia.

L'utilizzo non deve superare la durata massima di circa 60 minuti tranne dove vi sia un'indicazione specifica per un uso più prolungato ad esempio in caso di ipertermia maligna in cui gli agenti volatili devono essere evitati.

Per il mantenimento dell'anestesia generale nei pazienti pediatrici non è consigliata la somministrazione di propofol con un sistema di infusione controllata ad obiettivo (Target Controlled Infusion – TCI).

• **Sedazione negli adulti in terapia intensiva**

Per la sedazione di pazienti ventilati, in corso di terapia intensiva, si raccomanda la somministrazione di Propofol Kabi 10 mg/ml mediante infusione continua. La dose deve essere adattata a seconda dell'intensità di sedazione necessaria. Normalmente una sedazione soddisfacente è ottenuta con una velocità di infusione compresa tra 0,3 e 4,0 mg propofol/kg/h. Velocità di infusione maggiori di 4,0 mg di propofol/kg/h non sono raccomandate (vedi paragrafo “4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego”).

Propofol non deve essere usato per la sedazione in terapia intensiva di pazienti di 16 anni o più giovani (vedi paragrafo “4.3 Controindicazioni”).

La somministrazione di Propofol Kabi 10 mg/ml con un sistema di infusione controllata ad obiettivo (Target Controlled Infusion - TCI) non è consigliata per la sedazione nell'Unità di Terapia Intensiva.

• **Sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche in pazienti adulti**

Per fornire sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche, le dosi e la velocità di somministrazione devono essere adattate sulla base della risposta clinica. Nella maggior parte dei pazienti sono richiesti 0,5 – 1 mg di propofol/kg in un tempo da 1 a 5 minuti per l'insorgenza della sedazione. Il mantenimento della sedazione deve essere effettuato dosando l'infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml fino al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei pazienti richiede da 1,5 a 4,5 mg di propofol/kg/h. L'infusione deve essere addizionata dalla somministrazione di 10-20 mg in bolo (1-2 ml di Propofol Kabi 10 mg/ml) se è richiesto un rapido aumento della profondità della sedazione.

Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA possono essere richieste dosi inferiori di Propofol Kabi 10 mg/ml e può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione. Propofol non deve essere usato nella sedazione di pazienti di 16 anni o più giovani per procedure chirurgiche e diagnostiche.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Propofol Kabi 10 mg/ml può essere usato per infusione, tale e quale o diluito con soluzioni per infusione endovenosa di Glucosio 5% o Sodio Cloruro 0,9%, in flaconi per infusione di vetro.

I contenitori devono essere agitati prima dell'uso.

Usare solo preparazioni omogenee e contenitori integri.

Prima dell'uso, il collo della fiala o la membrana di gomma devono essere puliti usando alcool in spray o un tampone imbevuto d'alcool. Dopo l'uso, i contenitori richiusi devono essere scartati.

Propofol Kabi 10 mg/ml è un'emulsione contenente lipidi senza conservanti antibatterici e questo può comportare un rapido sviluppo di microrganismi.

L'emulsione deve essere prelevata in modo asettico con una siringa sterile o un deflussore, immediatamente dopo l'apertura della fiala o dopo rottura del sigillo del flaconcino. La somministrazione deve iniziare subito.

L'asepsi deve essere mantenuta sia per Propofol Kabi 10 mg/ml che per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione. La somministrazione contemporanea di altri medicinali o di liquidi aggiunti alla linea di infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml, deve essere fatta vicino alla cannula usando un dispositivo a "Y" o una valvola a tre vie.

Propofol Kabi 10 mg/ml non deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione o iniezione. Può essere invece somministrato, mediante adeguati annessi alla cannula, con una soluzione di Glucosio 5%, di Sodio Cloruro 0,9% o con una soluzione di Sodio Cloruro 0,18% e Glucosio 4%.

Propofol Kabi 10 mg/ml non deve essere somministrato mediante filtro microbiologico.

Propofol Kabi 10 mg/ml e ogni sistema d'infusione contenente Propofol Kabi 10 mg/ml, deve essere usato per una sola somministrazione in un singolo paziente. Dopo l'uso, la soluzione di Propofol Kabi 10 mg/ml rimanente deve essere eliminata.

Infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml non diluito:

Quando Propofol Kabi 10 mg/ml viene infuso non diluito, si raccomanda che l'attrezzatura come burette, conta gocce, siringhe a pompa, pompe per infusione volumetrica siano sempre usati per controllare la velocità di infusione.

Come per le emulsioni lipidiche, l'infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml attraverso un solo sistema di infusione non deve superare le 12 ore. Dopo 12 ore, il sistema di infusione e il rimanente Propofol Kabi 10 mg/ml devono essere scartati o sostituiti se necessario.

Infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml diluito:

Per la somministrazione dell'infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml diluito, le burette, il conta gocce o le pompe per infusione volumetrica devono sempre essere usate per controllare la velocità di infusione e per evitare il rischio di accidentale infusione non controllata di grandi volumi di Propofol Kabi 10 mg/ml diluito. Questo rischio deve

essere tenuto in considerazione quando si decide di fare la massima diluizione nella buretta.

La diluizione massima non deve superare 1 parte di Propofol Kabi 10 mg/ml con 4 parti di soluzione di Glucosio 5% o di soluzione di Sodio Cloruro 0,9% (concentrazione minima 2 mg propofol/ml). La miscela deve essere preparata asetticamente (in condizioni controllate e validate) immediatamente prima della somministrazione e deve essere somministrata entro 6 ore dalla preparazione.

Propofol Kabi 10 mg/ml non deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione o iniezione. Tuttavia, la somministrazione contemporanea di una soluzione di Glucosio 5% o di Sodio Cloruro 0,9% o di Sodio Cloruro 0,18% e Glucosio 4% con Propofol Kabi 10 mg/ml è possibile mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione.

Per ridurre il dolore al sito di iniezione, lidocaina può essere iniettata immediatamente prima dell'uso di Propofol Kabi 10 mg/ml oppure Propofol Kabi 10 mg/ml può essere miscelato, immediatamente prima dell'uso, con lidocaina iniettabile senza conservanti (20 parti di Propofol Kabi 10 mg/ml e fino a un massimo di 1 parte di lidocaina 1% iniettabile) in condizioni asettiche controllate e validate. La miscela deve essere somministrata entro 6 ore dalla preparazione.

Gli agenti miorilassanti come atracurio e mivacurio devono essere somministrati solamente dopo lavaggio dello stesso sito di infusione usato per Propofol Kabi 10 mg/ml.

Durata della somministrazione

La durata della somministrazione non deve superare i 7 giorni.

4.3 Controindicazioni

Propofol Kabi 10 mg/ml non deve essere usato:

- in pazienti con ipersensibilità nota verso propofol, soia, arachidi o uno qualsiasi degli eccipienti dell'emulsione;
- in pazienti allergici alla soia o alle arachidi;
- per la sedazione in bambini e adolescenti di 16 anni o più giovani (vedi paragrafo "4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Propofol Kabi 10 mg/ml deve essere somministrato con cautela e velocità di somministrazione ridotta in pazienti con disturbi cardiaci, respiratori, renali o epatici o in pazienti anziani, debilitati, ipovolemici o epilettici o con disturbi dello stato di coscienza (vedi paragrafo "4.2 Posologia e modo di somministrazione").

L'insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare e l'ipovolemia devono essere compensati prima della somministrazione di Propofol Kabi 10 mg/ml.

Prima dell'anestesia di un paziente epilettico, bisogna accertarsi che il paziente abbia ricevuto il trattamento antiepilettico. Sebbene diversi studi abbiano dimostrato l'efficacia nel trattamento dello stato epilettico, la somministrazione di propofol in questi pazienti può anche aumentare il rischio di accesso epilettico.

Propofol Kabi 10 mg/ml non deve essere somministrato a pazienti con avanzata insufficienza cardiaca, o affetti da gravi malattie del miocardio se non con estrema attenzione e monitoraggio continuo.

Può aumentare il rischio di vagotonia relativa in quanto propofol non possiede attività vagolitica. Con degli studi questo è stato associato a bradicardia (occasionalmente

profonda) e asistolia. Prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia deve essere considerata la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico, specialmente nelle situazioni dove il tono vagale è probabile che predomini o quando Propofol Kabi 10 mg/ml è usato in concomitanza con altri agenti che verosimilmente possono causare bradicardia.

Non è raccomandato l'uso con una terapia elettroconvulsiva.

Come con altri agenti sedativi, quando propofol è usato per la sedazione durante le procedure chirurgiche, possono presentarsi movimenti involontari del paziente. Durante procedure che richiedono immobilità questi movimenti potrebbero essere pericolosi in sede operatoria.

Particolare attenzione deve essere utilizzata in pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela. Se il paziente riceve nutrizione parenterale è necessario considerare la quantità di lipidi infusi come componenti di Propofol Kabi 10 mg/ml: 1,0 ml Propofol Kabi 10 mg/ml contiene 0,1 g di grassi.

Durante il trattamento nelle Unità di Terapia Intensiva, i lipidi devono essere controllati dopo 3 giorni.

A causa di un più alto dosaggio in pazienti con problemi di sovrappeso, deve essere preso in considerazione il rischio di effetti emodinamici sul sistema cardiovascolare.

Particolare attenzione deve essere dedicata a pazienti con elevata pressione intracranica e bassa pressione arteriosa, poiché esiste il rischio di una significativa diminuzione della pressione perfusionale intracerebrale.

Per ridurre il dolore sul sito di iniezione durante l'induzione dell'anestesia con Propofol Kabi 10 mg/ml, può essere iniettata lidocaina prima dell'emulsione di propofol.

Diluizioni con soluzioni di lidocaina non devono essere usate in pazienti con porfiria ereditaria acuta.

Propofol non è consigliato per l'anestesia generale in neonati con meno di un mese di età. La sicurezza di propofol per la sedazione di bambini e adolescenti di 16 anni o più giovani non è stata dimostrata.

Sebbene non sia stata stabilita alcuna correlazione causale, sono stati riportati effetti collaterali gravi nella sedazione di pazienti con età inferiore di 16 anni (incluso casi con effetti fatali) in seguito all'uso non autorizzato del prodotto.

In particolare questi effetti implicano l'insorgenza di acidosi metabolica, iperlipidemia, rabdomiolisi e/o insufficienza cardiaca. Tali effetti sono stati osservati, più frequentemente, in bambini con infezioni del tratto respiratorio trattati con dosi superiori a quelle raccomandate per gli adulti in Unità di Terapia Intensiva. Similmente sono stati riportati rari casi di insorgenza di acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkaliemia e/o insufficienza cardiaca con rapido progresso (in alcuni casi con effetti fatali) in adulti che sono stati trattati per più di 58 ore con dosaggi superiori a 5 mg propofol/kg/h. Questo supera il dosaggio massimo di 4 mg di propofol/kg/h che attualmente viene consigliato per la sedazione nell'Unità di Terapia Intensiva. I pazienti affetti sono stati soprattutto (ma non solo), pazienti seriamente feriti alla testa con elevata pressione intracranica. L'insufficienza cardiaca in tali casi era generalmente insensibile al trattamento inotropo di supporto.

Si raccomanda ai medici curanti, se possibile, di non superare il dosaggio di 4 mg di propofol/kg/h. Chi prescrive, deve essere attento a questi possibili effetti indesiderati e considerare la diminuzione del dosaggio di propofol o di passare ad un sedativo alternativo al primo segno dell'insorgenza dei sintomi. Pazienti con elevata pressione intracranica devono essere propriamente trattati per supportare la pressione perfusionale cerebrale durante questi cambiamenti di trattamento.

Particolare attenzione va prestata quando propofol è usato per l'anestesia di infanti e bambini fino a 3 anni di età, nonostante attualmente i dati disponibili non evidenzino significative differenze in termini di sicurezza se confrontati con quelli di bambini di età superiore ai 3 anni.

In casi isolati potrebbe verificarsi una fase di incoscienza postoperatoria accompagnata da un aumento del tono muscolare. Il verificarsi di casi come questo non è legato al fatto che il paziente sia o meno sveglio. Sebbene lo stato di coscienza ritorni spontaneamente, i pazienti incoscienti devono essere mantenuti sotto stretta osservazione.

Il totale ripristino dall'anestesia generale deve essere confermato prima che il paziente venga dimesso.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 ml, cioè è essenzialmente 'privo di sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Propofol Kabi 10 mg/ml può essere usato in combinazione con altri medicinali per l'anestesia (farmaci per premedicazione, anestetici per inalazione, analgesici, miorilassanti, anestetici locali). Sono state riportate gravi interazioni con questi medicinali. Alcuni di questi medicinali che agiscono sul sistema centrale possono manifestare un effetto depressivo sulla circolazione e sulla respirazione, portando così ad un aumento degli effetti quando vengono usati insieme con Propofol Kabi 10 mg/ml. Nei casi in cui l'anestesia generale venga praticata insieme all'anestesia regionale, possono essere richieste dosi inferiori.

L'uso concomitante di benzodiazepine, agenti parasimpaticolitici o anestetici per inalazione, può comportare un prolungamento dell'anestesia e una riduzione della frequenza respiratoria.

Dopo premedicazione addizionale con oppioidi, gli effetti sedativi di propofol possono essere intensificati e prolungati, e possono aumentare l'incidenza e prolungare la durata dell'apnea.

Deve essere considerato che l'uso concomitante di propofol con medicinali di premedicazione, agenti per inalazione o agenti analgesici può potenziare l'anestesia e gli effetti collaterali cardiovascolari.

L'uso concomitante di depressori del sistema nervoso centrale (es. alcool, anestetici generali, analgesici narcotici) può portare ad una intensificazione dei loro effetti sedativi. Quando Propofol Kabi 10 mg/ml è combinato con agenti depressori centrali somministrati per via parenterale, può comparire una grave depressione respiratoria e cardiovascolare.

Dopo somministrazione di fentanil, il livello di propofol nel sangue può temporaneamente aumentare con un incremento della velocità di apnea.

Bradycardia e arresto cardiaco possono presentarsi dopo trattamento con suxametonio o neostigmina.

È stata riportata leucoencefalopatia somministrando emulsioni lipidiche come quella di propofol in pazienti trattati con ciclosporine.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non è stata stabilita la sicurezza di propofol durante la gravidanza. Perciò, propofol non deve essere usato in donne in gravidanza, se non strettamente necessario. Propofol attraversa la barriera placentare e può essere associato a depressione neonatale (vedi paragrafo 5.3). Dosi elevate (più di 2,5 mg di propofol/kg per l'induzione o più di 6 mg di propofol/kg per il mantenimento dell'anestesia), devono essere evitate.

Studi in donne durante l'allattamento dimostrano che propofol viene escreto in piccole quantità nel latte. Perciò le madri dovrebbero interrompere l'allattamento e non utilizzare il latte materno per 24 ore dopo la somministrazione di propofol.

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

Dopo la somministrazione di Propofol Kabi 10 mg/ml, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per un appropriato periodo di tempo. Il paziente non deve guidare, usare macchinari o lavorare in situazioni di potenziale rischio. Il paziente non deve tornare a casa da solo e deve evitare di assumere alcoolici.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati di propofol comunemente osservati sono ipotensione e depressione respiratoria. Questi effetti dipendono dalla dose di propofol somministrata ma anche dal tipo di premedicazione o da altre medicazioni concomitanti.

In questa sezione gli effetti indesiderati sono definiti come:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

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

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

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

Molto rari ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di importanza.

Disturbi del sistema immunitario:

Rari:

Aspetti clinici di anafilassi, che possono includere edema di Quincke, broncospasmo, eritema e ipotensione.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comuni:

Ipertrigliceridemia

Disturbi psichiatrici:

Rari:

Durante la fase di risveglio euforia e disinibizione sessuale.

Patologie del sistema nervoso:

Comuni:

Durante l'induzione dell'anestesia movimenti spontanei e miocloni, minimi effetti di eccitazione.

Rari:

Durante la fase di risveglio mal di testa, vertigini, brividi o sensazioni di freddo. Movimenti epilettiformi inclusi convulsioni e opistotono.

Molto rari:

Attacchi epilettiformi ritardati, in un periodo compreso fra poche ore e molti giorni.

Rischio di convulsioni in pazienti epilettici dopo somministrazione di propofol.

Casi di incoscienza postoperatoria (vedi paragrafo “4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego”).

Patologie cardiache / Patologie vascolari:

Comuni:

Durante l’induzione dell’anestesia, ipotensione, bradicardia, tachicardia, vampate di calore.

Non comuni:

Ipotensione marcata. Questo può richiedere una riduzione della velocità di somministrazione di Propofol Kabi 10 mg/ml e/o una terapia di sostituzione dei fluidi, se necessario farmaci vasocostrittori. Deve essere presa in considerazione la possibilità di una grave caduta della pressione sanguigna in pazienti con alterata perfusione coronarica o cerebrale o quelli con ipovolemia.

Durante l’anestesia generale può insorgere bradicardia con intensità progressiva (asistole).

Deve essere considerata la somministrazione endovenosa di un farmaco anticolinergico prima dell’induzione o durante il mantenimento dell’anestesia (vedi anche paragrafo “4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d’impiego”).

Rari:

Aritmia durante la fase di risveglio.

Trombosi e flebite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comuni:

Durante l’induzione dell’anestesia iperventilazione, apnea transitoria, tosse, singhiozzi.

Non comuni:

Colpi di tosse durante il mantenimento dell’anestesia.

Rari:

Tosse durante la fase di risveglio.

Molto rari:

Edema polmonare.

Patologie gastrointestinali:

Rari:

Nausea e vomito durante la fase di risveglio.

Molto rari:

Pancreatiti sono state evidenziate dopo l’uso di propofol. Un nesso causale, comunque, non può essere stabilito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto rari:

Gravi reazioni tissutali dopo somministrazione accidentale extravenosa.

Patologie renali e urinarie:

Rari:

Alterazione del colore delle urine a seguito di una prolungata somministrazione di propofol.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni:

Dolore locale può insorgere durante l'iniezione iniziale. Vedere di seguito per profilassi o trattamento.

Il dolore locale che può insorgere durante l'iniezione iniziale di Propofol Kabi 10 mg/ml può essere ridotto al minimo dalla contemporanea somministrazione di lidocaina (vedi paragrafo "4.2 Posologia e modo di somministrazione", sezione "Infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml diluito") e usando per l'iniezione o infusione vene di maggior calibro dell'avambraccio e della fossa antecubitale. Dopo somministrazione contemporanea di lidocaina i seguenti effetti indesiderati possono raramente manifestarsi ($\geq 1:10000$ a $\leq 1:1000$): capogiri, vomito, sonnolenza, convulsioni, bradicardia, aritmia cardiaca e shock.

Rari:

Casi di febbre post-operatoria.

Molto rari:

Sono stati osservati isolati casi di gravi effetti indesiderati che si presentano come un complesso di sintomi inclusi: rabdomiolisi, acidosi metabolica, iperkaliemia e insufficienza cardiaca, talvolta con conseguenze fatali. La maggior parte di questi effetti sono stati osservati in pazienti in terapia intensiva trattati con dosaggi superiori a 4 mg/kg/h. Per maggiori dettagli vedi paragrafo "4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego".

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio è probabile che causi depressione cardiovascolare e respiratoria.

La depressione respiratoria è trattata con ventilazione artificiale. La depressione cardiovascolare può richiedere l'abbassamento del capo del paziente e la somministrazione di sostituti di volume del plasma e agenti vasopressivi.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali.

ATC: N01AX10

Dopo l'iniezione endovenosa di propofol, l'insorgenza dell'effetto ipnotico avviene rapidamente. A seconda della velocità di iniezione, il tempo di induzione dell'anestesia varia tra i 30 e i 40 secondi. La durata dell'azione, dopo una singola somministrazione in bolo, è breve a causa del rapido metabolismo ed escrezione (4 – 6 minuti).

Con la prescrizione di un dosaggio adeguato, non è mai stato osservato un accumulo clinicamente rilevante di propofol dopo iniezione di boli ripetuti o dopo infusione. I pazienti presentano un rapido risveglio dall'anestesia.

Durante l'induzione dell'anestesia occasionalmente si manifestano bradicardia e ipotensione probabilmente a causa della perdita dell'attività vagolitica. Durante il mantenimento dell'anestesia la situazione cardio-circolatoria normalmente rimane stabile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa circa il 98% di propofol si lega alle proteine plasmatiche.

Dopo somministrazione in bolo la concentrazione ematica iniziale di propofol diminuisce rapidamente a causa di una rapida distribuzione nei diversi compartimenti (fase α). L'emivita di distribuzione è stata calcolata di 2 - 4 minuti.

Durante l'eliminazione la diminuzione dei livelli ematici avviene lentamente. L'emivita di eliminazione durante la fase β è tra i 30 e i 60 minuti. Successivamente compare un apparente terzo stadio più profondo, che rappresenta la ridistribuzione di propofol dal tessuto di perfusione malato.

La clearance è più alta nei bambini che negli adulti.

Il volume centrale di distribuzione è tra 0,20 e 0,79 l/kg, il volume dello stato stazionario di distribuzione è tra 1,8 e 5,3 l/kg. Propofol è rapidamente eliminato dal corpo (clearance totale da 1,5 a 2 litri/minuto). La clearance avviene mediante processi metabolici, prevalentemente epatici, e porta alla formazione di glucuronidi di propofol e glucuronidi e solfati coniugati del corrispondente chinolo. Tutti i metaboliti sono inattivi. Circa l'88% di una dose somministrata è escreta nella forma di metaboliti con l'urina. Solo lo 0,3% della dose somministrata viene escreta invariata con l'urina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di tossicità o genotossicità in dosi ripetute, non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Studi di tossicità riproduttiva hanno evidenziato effetti relativi alle proprietà farmacodinamiche di propofol solo ad alte dosi. Non sono stati osservati effetti teratogeni. Studi di tolleranza locale mostrano che l'iniezione intramuscolare causa il danneggiamento del tessuto attorno al sito di iniezione.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di semi di soia raffinato

Trigliceridi saturi a catena media

Fosfatidi d'uovo purificati

Glicerolo

Acido oleico

Sodio idrossido

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

La validità del medicinale nella sua confezione originale è di 3 anni.

L'infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml non diluito mediante un unico sistema di infusione non deve superare le 12 ore.

La diluizione con una soluzione di glucosio 5% o con una soluzione di sodio cloruro 0,9% o con una miscela all'1% di lidocaina soluzione per iniezione (almeno 2 mg di propofol/ml) deve essere preparata in maniera asettica (in condizioni controllate e validate) immediatamente prima della somministrazione e deve essere somministrata entro 6 ore dopo la preparazione.

Dopo l'apertura il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro incolore (tipo I) da 20 ml,
Flaconcini di vetro incolore (tipo I o II) da 20 ml con chiusura in gomma bromobutilica,
Flaconi di vetro incolore (tipo II) da 50 ml con chiusura in gomma bromobutilica,
Flaconi di vetro incolore (tipo II) da 100 ml con chiusura in gomma bromobutilica,

Confezioni che contengono 5 fiale di vetro con 20 ml di emulsione

Confezioni che contengono 1 flacone di vetro con 20, 50 o 100 ml di emulsione

Confezioni che contengono 5 flaconcini di vetro con 20 ml di emulsione

Confezioni che contengono 10 flaconi di vetro con 20, 50 o 100 ml di emulsione

Confezioni che contengono 15 flaconi di vetro con 50 o 100 ml di emulsione

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Propofol Kabi 10 mg/ml non deve essere miscelato prima della somministrazione con soluzioni per iniezione o infusione se non con soluzioni di Glucosio 5% o soluzioni di Sodio Cloruro 0,9% o con la soluzione per iniezione di Lidocaina 1% (vedi anche paragrafo “4.2 Posologia e modo di somministrazione”). La concentrazione finale di propofol non deve essere inferiore a 2 mg/ml.

Usare una sola volta. L'eventuale emulsione non utilizzata deve essere eliminata.

Agitare bene prima dell'uso. Nel caso di comparsa di separazione di fase dopo agitazione il prodotto non deve essere usato.

Usare solo preparati omogenei e contenitori integri.

Prima dell'uso il collo della fiala o la membrana in gomma devono essere puliti utilizzando alcool in spray o con un tampone imbevuto d'alcool. Dopo l'uso, i contenitori tappati devono essere eliminati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41 - 37063 Isola della Scala - Verona

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|---------------------------|-----------------------|
| 5 fiale vetro 20 ml | A.I.C. n. 036849014/M |
| 1 flaconcino vetro 20 ml | A.I.C. n. 036849026/M |
| 5 flaconcini vetro 20 ml | A.I.C. n. 036849038/M |
| 10 flaconcini vetro 20 ml | A.I.C. n. 036849040/M |
| 1 flacone vetro 50 ml | A.I.C. n. 036849053/M |
| 10 flaconi vetro 50 ml | A.I.C. n. 036849065/M |
| 15 flaconi vetro 50 ml | A.I.C. n. 036849077/M |
| 1 flacone vetro 100 ml | A.I.C. n. 036849089/M |
| 10 flaconi vetro 100 ml | A.I.C. n. 036849091/M |
| 15 flaconi vetro 100 ml | A.I.C. n. 036849103/M |

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data di prima autorizzazione: dicembre 2005
Data rinnovo:

10 DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO
Luglio 2008