

## **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

### **1. Denominazione del medicinale**

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione

### **2. Composizione qualitativa e quantitativa**

1 ml contiene 10 mg di propofol  
1 fiala da 20 ml contiene 200 mg di propofol  
1 flacone da 50 ml contiene 500 mg di propofol  
1 flacone da 100 ml contiene 1000 mg di propofol

Eccipienti con effetto noto: olio di semi soia raffinato in accordo alla Farmacopea Europea  
Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. Forma farmaceutica**

Emulsione per iniezione o infusione  
Emulsione isotonica, bianca, del tipo olio in acqua, per somministrazione endovenosa

### **4. Informazioni cliniche**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Propofol IBI 10 mg/ml è un anestetico generale endovenoso a breve azione per:

- l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale in adulti e bambini di età superiore a un mese
- sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in combinazione con anestesia locale o regionale in adulti e bambini di età superiore a 1 mese
- sedazione di pazienti di età superiore ai 16 anni ventilati artificialmente nelle Unità di Terapia Intensiva.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

La dose di Propofol IBI 10 mg/ml deve essere individualizzata da un anestesista esperto sulla base del peso corporeo, sensibilità del paziente e di altre terapie concomitanti. Propofol è un anestetico endovenoso di breve durata ed è stato usato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale.

Si raccomanda di adattare la dose di propofol in base alla risposta del paziente, fino alla evidenza clinica dell'inizio dell'anestesia.

Il contenuto di una fiala o di un flacone di Propofol IBI è indicato per il singolo uso, in un solo paziente.

##### 4.2.1 Induzione dell'anestesia generale

*Adulti*

Nei pazienti non premedicati e premedicati, si raccomanda di regolare la somministrazione di Propofol Ibi 10 mg/ml (circa 4 ml [40 mg] ogni 10 secondi in media in un adulto sano per iniezione in bolo o

infusione) in base alla risposta del paziente fino a che i segni clinici dimostrino l'inizio dell'anestesia. La maggior parte dei pazienti di età inferiore a 55 anni richiederanno probabilmente 1,5 - 2,5 mg/kg di Propofol Ibi. La dose totale richiesta può essere ridotta diminuendo la velocità di somministrazione (2-5 ml/min [20-50 mg/min]). Sopra questa età, la dose richiesta sarà generalmente inferiore. In pazienti con grado ASA 3 e 4, deve essere somministrato un dosaggio più basso (circa 2 ml [20 mg] ogni 10 secondi).

#### *Anziani*

Per l'induzione dell'anestesia negli anziani è richiesto un dosaggio di propofol inferiore. La riduzione deve tenere conto dello stato fisico e dell'età del paziente. La dose ridotta deve essere somministrata ad una velocità più lenta e adattata per concentrazione alla risposta.

#### *Popolazione pediatrica*

Propofol IBI 10 mg/ml non è raccomandato per l'induzione dell'anestesia generale in bambini al disotto di 1 mese di età.

Per l'induzione dell'anestesia, nei bambini al disopra di 1 mese di età propofol deve essere infuso lentamente finché non sia manifesta l'insorgenza dell'anestesia. La dose deve essere impostata in base all'età e/o al peso corporeo.

Per l'insorgenza della sedazione nella maggior parte dei bambini sono richiesti 1-2 mg/kg di propofol. Il mantenimento della sedazione al livello desiderato può essere ottenuto mediante regolazione della velocità di infusione di propofol. Per la maggior parte dei pazienti sono richiesti 1,5-9 mg/kg/h di propofol. L'infusione può essere implementata con la somministrazione in bolo fino a 1 mg/kg se è richiesto un rapido aumento della profondità della sedazione.

Per l'induzione dell'anestesia, la maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni, necessita un dosaggio approssimativo di propofol di 2,5 mg/kg. Per i bambini di età inferiore a otto anni, specie tra 1 mese e 3 anni di età, la dose richiesta può essere superiore (2,5-4 mg/kg).

Per i pazienti ASA 3 e 4, si raccomandano dosi più basse (vedere anche paragrafo 4.4).

#### 4.2.2 Mantenimento dell'anestesia generale

L'anestesia può essere mantenuta, somministrando Propofol IBI in infusione continua o mediante iniezione di boli ripetuti per prevenire i segni clinici di un'anestesia superficiale.

Il risveglio dall'anestesia è di norma rapido ed è quindi importante mantenere costante la somministrazione di Propofol Ibi fino alla fine della procedura.

#### *Adulti*

##### Infusione continua

La velocità di somministrazione varia notevolmente tra pazienti, ma di solito la velocità tra 4 e 12 mg/kg/h è soddisfacente per mantenere un'adeguata anestesia.

##### Iniezioni ripetute in bolo

Se viene utilizzata una tecnica che prevede iniezioni ripetute in bolo, si possono somministrare dosi incrementali da 25 mg (2,5 ml) a 50 mg (5 ml) secondo necessità clinica.

#### *Anziani*

Quando Propofol IBI viene utilizzato per il mantenimento dell'anestesia, la velocità di infusione o 'concentrazione target' può essere anche ridotta. I pazienti di grado ASA 3 e 4 richiederanno ulteriori

riduzioni di dosaggio e velocità di somministrazione. La somministrazione di un bolo rapido (singola o ripetuta) non deve essere utilizzata negli anziani in quanto può portare a depressione cardiorespiratoria.

#### *Popolazione pediatrica*

Propofol IBI non è raccomandato per il mantenimento dell'anestesia generale in bambini al disotto di 1 mese di età.

Nei bambini sopra 1 mese di età l'anestesia può essere mantenuta con la somministrazione di propofol per infusione o iniezioni in bolo ripetute per mantenere la profondità di anestesia necessaria. La concentrazione richiesta per la somministrazione varia considerevolmente tra i pazienti, ma livelli tra 9 e 15 mg/kg/h di solito sono sufficienti per ottenere una anestesia soddisfacente. Nei bambini più piccoli, soprattutto quelli di età compresa tra 1 mese e 3 anni, la dose richiesta potrebbe essere maggiore. Per i pazienti di grado ASA 3 e 4 si raccomandano dosi più basse (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.2.3 Sedazione durante la Terapia Intensiva

##### *Adulti*

Per la sedazione di pazienti durante Terapia Intensiva si deve somministrare Propofol IBI mediante infusione continua. La velocità di infusione dipende dalla profondità di sedazione richiesta. Generalmente, un soddisfacente livello di sedazione, viene ottenuto con una dose compresa tra 0,3 e 4 mg/kg/ora di propofol (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Propofol IBI non è indicato per la sedazione di pazienti in terapia intensiva di età pari o inferiore ai 16 anni (vedere 4.3 “Controindicazioni”).

La somministrazione di propofol attraverso una pompa per infusione volumetrica non è consigliata per la sedazione nelle unità di terapia intensiva.

Propofol IBI può essere diluito in soluzione di destrosio al 5 % (vedere la tabella sotto “Diluizione e co-somministrazione”).

Si raccomanda di monitorare i livelli di lipidi nel sangue quando Propofol IBI è somministrato in pazienti ritenuti a particolare rischio di sovraccarico di grasso. La somministrazione di Propofol IBI deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che il grasso viene insufficientemente eliminato dal corpo. Se contemporaneamente il paziente sta ricevendo altri lipidi per via endovenosa, deve essere effettuata una riduzione della quantità di propofol, in modo da tener conto della quantità di lipidi infusa; 1 ml di Propofol IBI 10 mg/ml contiene circa 0,1 g di grasso.

Se la durata della sedazione è superiore a 3 giorni, i lipidi devono essere monitorati in tutti i pazienti.

##### *Anziani*

Quando Propofol IBI viene usato per la sedazione la velocità dell'infusione deve essere ridotta. I pazienti di grado ASA 3 e 4 richiederanno ulteriori riduzioni di dosaggio e velocità di somministrazione. La somministrazione di un bolo rapido (singola o ripetuta) non deve essere utilizzato negli anziani, in quanto ciò può portare a depressione cardiorespiratoria.

#### *Popolazione pediatrica*

Propofol è controindicato per la sedazione in terapia intensiva in bambini di età pari o inferiore ai 16 anni, ventilati artificialmente.

Diluizione e co-somministrazione di Propofol IBI 10 mg/ml con altri farmaci o liquidi infusionali (vedere anche paragrafo "Ulteriori precauzioni").

<b>Tecnica di co-somministrazione</b>	<b>Diluente</b>	<b>Preparazione</b>	<b>Precauzioni</b>
<b>Pre-miscelamento</b>	Destrosio al 5% per infusione endovenosa	Miscelare 1 parte di Propofol 10 mg/ml con al massimo 4 parti di Destrosio 5% per infusione endovenosa sia in sacche per infusione di PVC o in flaconi di vetro per infusione. Quando si diluisce nelle sacche di PVC si raccomanda che le sacche siano piene e che la diluizione sia fatta togliendo dapprima un volume di liquido di infusione e rimpiazzandolo poi con un pari volume di Propofol 10 mg/ml.	Preparare in modo asettico immediatamente prima della somministrazione La miscela è stabile fino a 6 ore
	Lidocaina cloridrato preparazione iniettabile (0.5% o 1% senza conservanti)	Miscelare 20 parti di Propofol 10 mg/ml con al massimo 1 parte di lidocaina cloridrato preparazione iniettabile allo 0.5% o all'1%.	Preparare la miscela in modo asettico immediatamente prima della somministrazione. Utilizzare solo per l'induzione.
	Alfentanil (500 microgrammi/ml)	Miscelare Propofol 10 mg/ml con alfentanil in un rapporto tra 20:1 e 50:1	Preparare la miscela in modo asettico; usare entro 6 ore dalla preparazione
<b>Co-somministrazione attraverso un connettore ad "Y"</b>	Destrosio 5% per infusione endovenosa	Co-somministrazione attraverso un connettore ad "Y"	Posizionare il connettore ad "Y" in prossimità del sito di iniezione
	Sodio cloruro 0,9% per infusione endovenosa	Come sopra	Come sopra
	Destrosio 4% con Sodio cloruro 0,18% per infusione endovenosa	Come sopra	Come sopra

#### 4.2.4 Sedazione per procedure chirurgiche e diagnostiche

##### *Adulti*

Per raggiungere la sedazione per le procedure chirurgiche e diagnostiche, la velocità di somministrazione deve essere personalizzata e regolata in base alla risposta clinica.

Per la maggior parte dei pazienti è necessario un dosaggio di 0,5-1 mg/kg per 1 - 5 minuti per l'insorgenza della sedazione.

Il mantenimento della sedazione può essere raggiunto mediante regolazione dell'infusione di Propofol IBI utile per raggiungere il livello di sedazione desiderato – per la maggior parte dei pazienti è necessario un dosaggio di 1,5-4,5 mg/kg/h. Oltre all'infusione, può essere utile la somministrazione in bolo di 10-20 mg se è richiesto un rapido aumento della profondità della sedazione.

In pazienti di grado ASA 3 e 4 può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione e il dosaggio.

#### *Anziani*

Quando Propofol IBI viene usato per la sedazione deve essere ridotta anche la velocità di infusione o 'concentrazione target'. I pazienti di grado ASA 3 e 4 richiederanno ulteriori riduzioni di velocità e dosaggio. La somministrazione di un bolo rapido (singola o ripetuta) non deve essere utilizzata negli anziani in quanto può portare a depressione cardiorespiratoria.

#### *Popolazione pediatrica*

Propofol IBI 10mg/ml non è raccomandato per le procedure chirurgiche e diagnostiche nei bambini di età inferiore a 1 mese.

Nei bambini con più di 1 mese di età, il dosaggio e la velocità di somministrazione devono essere regolate in base alla profondità di sedazione richiesta e alla risposta clinica. Per la maggior parte dei pazienti pediatrici sono necessari 1-2 mg/kg di peso corporeo di Propofol IBI 10mg/ml per l'insorgenza della sedazione. Il mantenimento della sedazione può essere raggiunto adattando l'infusione di Propofol IBI fino al livello desiderato di sedazione. Per la maggior parte dei pazienti sono necessari 1,5-9 mg/kg/h. All'infusione può essere aggiunta una somministrazione in bolo fino a 1 mg/kg di peso corporeo, se è richiesto un rapido aumento della profondità della sedazione.

In pazienti di grado ASA 3 e 4 può essere necessario un dosaggio più basso.

#### **Metodo di somministrazione**

Propofol non ha proprietà analgesiche e quindi sono generalmente necessari analgesici supplementari oltre al propofol.

Propofol IBI può essere utilizzato per infusione non diluito da contenitori di vetro, siringhe di plastica o diluito soltanto con Destrosio 5% (infusione endovenosa), in sacche per infusione in PVC o in flaconi per infusione di vetro. Le diluizioni, che non devono superare 1 a 5 (2 mg di propofol per ml), devono essere preparate in modo asettico immediatamente prima della somministrazione e devono essere utilizzate entro 6 ore dalla preparazione.

Si raccomanda che, quando Propofol IBI si utilizza diluito, il volume del Destrosio 5% rimosso dalla sacca per infusione durante il processo di diluizione venga totalmente sostituito in volume da Propofol IBI emulsione (vedere tabella sopra "Diluizione e co-somministrazione").

La diluizione può essere eseguita con una varietà di tecniche di controllo di infusione, ma un unico modo di somministrazione non eviterà il rischio di infusione accidentale non controllata di grandi volumi di Propofol IBI diluito. Una buretta, contagocce o pompa volumetrica devono essere presenti nella linea di infusione. Il rischio di infusione non controllata deve essere preso in considerazione al momento di decidere il quantitativo massimo di Propofol IBI nella buretta.

Quando Propofol IBI viene utilizzato non diluito per mantenere l'anestesia, si consiglia di utilizzare sempre apparecchiature quali pompe a siringa o pompe di infusione volumetrica per controllare la velocità di infusione.

Propofol IBI può essere somministrato tramite un raccordo a Y vicino al sito di iniezione nei seguenti liquidi infusionali:

- Destrosio 5% per infusione endovenosa
- Sodio cloruro 0,9% per infusione endovenosa
- Destrosio 4% con Sodio cloruro 0,18% per infusione endovenosa

Propofol IBI può essere premiscelato con alfentanil iniezione contenente 500 microgrammi/ml alfentanil nel rapporto da 20:1 a 50: 1 v/v. Le miscele devono essere preparate in asepsi e utilizzate entro 6 ore dalla preparazione.

Al fine di ridurre il dolore durante l'iniezione iniziale, Propofol IBI può essere miscelato con Lidocaina 0,5% o 1% senza conservanti (vedere "Diluizione e co-somministrazione" tabella sopra).

### **Induzione e mantenimento dell'anestesia generale**

Nei pazienti adulti sotto i 55 anni di età l'anestesia di solito può essere indotta con concentrazioni di propofol tra 4 e 8 microgrammi/ml. Una concentrazione iniziale di 4 microgrammi/ml è raccomandata nei pazienti premedicati mentre nei pazienti non trattati con preanestesia è consigliata una concentrazione iniziale di 6 microgrammi/ml. Il tempo di induzione con queste concentrazioni è generalmente compreso tra 60 e 120 secondi. Concentrazioni più alte permetteranno una più rapida induzione dell'anestesia, ma potrebbero essere associati a un'emodinamica aumentata e depressione respiratoria.

Una concentrazione target iniziale inferiore deve essere utilizzata in pazienti di età superiore ai 55 anni circa e in pazienti di grado ASA 3 e 4. La concentrazione target può essere aumentata con incrementi di 0,5-1 microgrammi/ml a intervalli di 1 minuto per raggiungere una graduale induzione dell'anestesia.

Sarà generalmente richiesta un'analgesia supplementare e la concentrazione target per il mantenimento dell'anestesia può essere ridotta e sarà influenzata dalla quantità di analgesia somministrata. Una concentrazione di propofol tra 3 e 6 microgrammi/ml è di solito soddisfacente per mantenere l'anestesia.

La concentrazione di propofol prevista al risveglio è in generale tra 1 e 2 microgrammi/ml e sarà influenzata dalla quantità di analgesia somministrata durante il mantenimento dell'anestesia.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Propofol IBI contiene olio di semi di soia e non deve essere utilizzato nei pazienti che sono allergici alle arachidi o alla soia.

Propofol è controindicato per la sedazione di pazienti in terapia intensiva di età pari o inferiore ai 16 anni (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Propofol IBI deve essere somministrato solo da specialisti di anesthesiologia (o, se consentito, da medici addetti alla cura di pazienti in terapia intensiva).

I pazienti devono essere costantemente monitorati e gli strumenti per mantenere le vie aeree del paziente pervie devono essere prontamente disponibili in ogni momento, come la ventilazione artificiale, l'arricchimento di ossigeno e altre strutture di rianimazione. Propofol IBI non deve essere somministrato dalla persona che conduce una procedura diagnostica o chirurgica.

Abuso e dipendenza da propofol sono stati segnalati, prevalentemente da parte di personale sanitario. Come con altri anestetici generali, la somministrazione di Propofol IBI senza attenzione alle vie respiratorie può portare a complicazioni respiratorie fatali.

Quando Propofol IBI è somministrato per la sedazione cosciente, per le procedure chirurgiche e diagnostiche, i pazienti devono essere continuamente monitorati per segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.

Come con altri agenti sedativi, quando Propofol IBI viene usato per la sedazione, durante le procedure operative si possono verificare movimenti involontari del paziente. Durante le procedure che richiedono immobilità questi movimenti possono essere pericolosi in sede operatoria.

È necessario un adeguato periodo prima di dimettere il paziente dopo l'uso di Propofol IBI per garantire il pieno recupero. Molto raramente l'impiego di Propofol IBI può essere associato alla comparsa di una fase di incoscienza postoperatoria, che può essere accompagnato da un aumento del tono muscolare. Questo può essere o meno preceduto da una fase di veglia. Anche se il recupero è spontaneo, il paziente privo di conoscenza deve essere tenuto sotto appropriata osservazione.

In genere, la compromissione indotta da Propofol IBI non è rilevabile oltre le 12 ore. Si devono tenere in considerazione l'effetto del propofol, la procedura, i trattamenti concomitanti, l'età del paziente e le sue condizioni generali quando ai pazienti viene detto di:

- essere accompagnati mentre lasciano la sede del trattamento
- posporre attività pericolose o quelle che richiedono concentrazione, come la guida
- l'uso di altre sostanze con effetto sedativo (comprese le benzodiazepine, oppiacei, alcool)

Come con altri anestetici per via endovenosa, si deve fare attenzione in pazienti con insufficienza cardiaca, respiratoria, renale o epatica o in pazienti ipovolemici o debilitati. L'eliminazione di propofol dipende dal flusso sanguigno, di conseguenza, un trattamento concomitante che riduca la gittata cardiaca ridurrà anche l'eliminazione di propofol.

Propofol non ha attività vagolitica ed è stato associato a casi di bradicardia (occasionalmente profonda) e anche asistolia. Si deve prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione, o durante il mantenimento dell'anestesia, in particolare in situazioni in cui è probabile un tono vagale predominante, o quando propofol viene utilizzato in combinazione con altri agenti che possono causare una bradicardia.

Come con altri anestetici per via endovenosa e medicinali sedativi, i pazienti devono essere avvisati a evitare l'assunzione di alcol prima della somministrazione di Propofol IBI e per almeno 8 ore dopo.

Durante la somministrazione del bolo per le procedure operative, si deve avere estrema cautela nei pazienti con insufficienza polmonare acuta o depressione respiratoria.

L'uso concomitante di sedativi del sistema nervoso centrale, come alcol, anestetici generali, analgesici narcotici, si tradurrà nell'aumento dei loro effetti sedativi. Quando Propofol IBI è somministrato in combinazione con farmaci depressivi del sistema nervoso centrale somministrati per via parenterale, si può verificare una grave depressione respiratoria e cardiovascolare. Si raccomanda che Propofol IBI

venga somministrato dopo l'analgescico e la dose deve essere attentamente adattata alla risposta del paziente (vedere paragrafo 4.5).

Durante l'induzione dell'anestesia, si possono verificare ipotensione e apnea transitoria a seconda della dose, l'uso di premedicazione e altri agenti.

Di tanto in tanto, in caso di ipotensione può essere necessario l'uso di fluidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di Propofol IBI durante il periodo di mantenimento dell'anestesia.

Quando Propofol IBI viene somministrato ad un paziente epilettico, ci può essere un rischio di convulsioni.

Si devono prevedere cure appropriate nei pazienti con disturbi del metabolismo dei grassi e in altre condizioni in cui emulsioni lipidiche devono essere utilizzate con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Si sconsiglia l'uso con il trattamento di elettroshock.

Come con altri anestetici, si può verificare disinibizione sessuale durante il risveglio.

#### **Avvertenze di gestione in Unità di Terapia Intensiva**

L'uso dell'emulsione di propofol per la sedazione in unità di terapia intensiva (ICU) è stata associata con numerose alterazioni metaboliche e insufficienza di sistemi e organi che possono portare alla morte. Le segnalazioni sono state ricevute per le combinazioni seguenti: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperpotassiemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG di tipo Brugada (sopraslivellamento del segmento ST e onda T positiva) e insufficienza cardiaca a progressione rapida di solito non rispondente a trattamento inotropo di supporto.

Le combinazioni di questi eventi sono stati denominati Sindrome da Infusione di Propofol. Questi eventi sono stati per lo più segnalati in pazienti con gravi ferite alla testa e bambini affetti da infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosaggi superiori a quelli consigliati negli adulti per la sedazione nel reparto di terapia intensiva.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di questi eventi sembrano essere i seguenti: diminuito apporto di ossigeno ai tessuti; danni neurologici gravi e/o sepsi; alti dosaggi di uno o più dei seguenti agenti farmacologici - vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o Propofol IBI (di solito a dosaggi superiori a 4 mg/kg/h per più di 48 ore).

I medici devono essere attenti a questi eventi nei pazienti con i fattori di rischio sopra menzionati e devono sospendere immediatamente Propofol IBI quando questi segni si manifestano. Tutti i sedativi e medicinali utilizzati nel reparto di terapia intensiva (ICU) devono essere regolati per mantenere ottimale l'apporto di ossigeno e i parametri emodinamici. I pazienti con aumento della pressione intracranica (ICP) devono ricevere un trattamento adeguato a sostenere la pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche di trattamento.

Si ricorda ai medici, se possibile, di non superare il dosaggio di 4 mg/kg/h.

È necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con disturbi del metabolismo dei grassi e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.



Si raccomanda di controllare i livelli ematici dei lipidi se propofol è somministrato a pazienti ritenuti a particolare rischio di sovraccarico di grassi. La somministrazione di propofol deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che il grasso non viene adeguatamente eliminato dal corpo. Se il paziente sta ricevendo contemporaneamente altri lipidi per via endovenosa, deve essere effettuata una riduzione della dose in modo da tener conto della quantità di lipidi infusa come parte della formulazione di propofol; 1 ml di Propofol IBI contiene circa 0,1 g di grassi.

Propofol IBI contiene 0,0026 mmol di sodio per ml. Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta iposodica.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di propofol non è raccomandato nei neonati poiché questa popolazione di pazienti non è stata completamente studiata. I dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) indicano che l'eliminazione è considerevolmente ridotta nei neonati e ha un'altissima variabilità interindividuale. Somministrando i dosaggi consigliati per bambini più grandi si potrebbe verificare un sovradosaggio relativo e manifestarsi in una grave depressione cardiovascolare.

Propofol non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 3 anni a causa della difficoltà di misurare piccoli volumi.

Propofol IBI non deve essere usato nei pazienti di età pari o inferiore a 16 anni per la sedazione in caso di terapia intensiva poiché la sicurezza e l'efficacia del propofol per la sedazione in questa fascia di età non sono state dimostrate (vedere paragrafo 4.3).

#### **Precauzioni aggiuntive**

Si deve fare attenzione quando si trattano pazienti con una malattia mitocondriale. Questi pazienti possono essere soggetti a riacutizzazioni del loro disturbo quando sottoposti ad anestesia, chirurgia e cure intensive. Per questi pazienti si consiglia di mantenere la corretta normotermia, la fornitura di carboidrati e una buona idratazione. Le manifestazioni precoci di esacerbazione della malattia mitocondriale e della 'sindrome da infusione di propofol' possono essere simili.

Propofol IBI non contiene conservanti antimicrobici e favorisce la crescita di microrganismi.

L'EDTA chela gli ioni metallici, incluso lo zinco e riduce la crescita microbica. La necessità di ricorrere a un'integrazione di zinco deve essere presa in considerazione durante la somministrazione prolungata di Propofol IBI, in particolare nei pazienti che sono predisposti a carenza di zinco, come quelli con ustioni, diarrea e/o grave sepsi.

Quando Propofol IBI viene aspirato deve essere prelevato in condizioni asettiche con una siringa sterile, e somministrato immediatamente dopo l'apertura della fiala o la rottura della ghiera del flacone. La somministrazione deve iniziare immediatamente. L'asepsi deve essere mantenuta sia per Propofol IBI sia per le attrezzature per tutto il periodo di infusione. Tutti i liquidi di infusione aggiunti al deflussore del Propofol IBI devono essere somministrati in prossimità della cannula. Propofol IBI non deve essere somministrato attraverso un filtro microbiologico.

Propofol IBI e qualsiasi siringa contenente Propofol IBI sono per uso singolo in un singolo paziente. In conformità con le linee guida stabilite per le altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare le 12 ore. Al termine della procedura di somministrazione o al massimo dopo 12 ore, a seconda della situazione, sia il deflussore che il contenitore di propofol devono essere eliminati e sostituiti come previsto.

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

Propofol è stato utilizzato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale e con i medicinali comunemente utilizzati per la premedicazione, medicinali miorilassanti, sostanze inalatorie e analgesici; non sono state rilevate incompatibilità farmacologiche. Dosaggi più bassi di Propofol IBI possono essere richiesti nei casi in cui l'anestesia generale è utilizzata come terapia aggiuntiva alle tecniche di anestesia regionale.

A seguito anestesia con propofol è stata riportata ipotensione grave nei pazienti trattati con rifampicina.

La concomitante somministrazione di altri medicinali deprimenti del SNC come i medicinali per la premedicazione, sostanze inalatorie e analgesiche possono avere un effetto addizionale, anestetico e depressivo cardiorespiratorio, agli effetti del Propofol IBI (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti che assumono valproato è stata rilevata la necessità di assumere dosi più basse di propofol. In caso di co-somministrazione si può valutare la possibilità di una riduzione della dose.

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

##### Gravidanza

La sicurezza di propofol durante la gravidanza non è stata determinata. Propofol IBI non deve essere somministrato nelle donne in gravidanza se non quando assolutamente necessario. Propofol IBI può, tuttavia, essere utilizzato durante un aborto indotto.

##### Ostetricia

Propofol attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria neonatale. Non deve essere utilizzato per l'anestesia ostetrica se non strettamente necessario.

##### Allattamento

Studi in donne che allattano hanno dimostrato che propofol è escreto in piccole quantità nel latte. Quindi, le madri devono interrompere l'allattamento ed eliminare il latte materno per 24 ore dopo la somministrazione di propofol. Il latte prodotto durante questo periodo deve essere eliminato.

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

Propofol IBI altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

I pazienti devono essere informati che le prestazioni in compiti specializzati, come la guida e l'uso di macchinari, possono essere compromesse per qualche tempo dopo l'anestesia generale. Propofol non è generalmente rilevabile oltre 12 ore (paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Generali*

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia sono generalmente tranquilli con una minima evidenza di eccitazione. Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili per gli anestetici/sedativi, come l'ipotensione.

Data la natura dell'anestesia e quella dei pazienti che ricevono propofol, gli eventi segnalati in associazione con l'anestesia e con la terapia intensiva possono anche essere connessi alla procedura operatoria o terapeutica intrapresa o alla condizione del paziente.

Le frequenze sono state definite come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nella seguente tabella sono riportati gli effetti indesiderati per sistemi e termini MedDRA.

In ogni gruppo, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente

<b>MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Molto raro	Anafilassi – può includere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Non nota <sup>(9)</sup>	Acidosi metabolica <sup>(5)</sup> , iperpotassiemia <sup>(5)</sup> , iperlipidemia <sup>(5)</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Non nota <sup>(9)</sup>	Euforia, abuso farmacologico e dipendenza <sup>(8)</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune	Cefalea durante il risveglio
	Raro	Movimenti epilettiformi incluse le convulsioni e opistotono durante l'induzione, il mantenimento e il risveglio
	Molto raro	Perdita di coscienza postoperatoria
	Non nota <sup>(9)</sup>	Movimenti involontari
<b>Patologie cardiache</b>	Comune	Bradycardia <sup>(1)</sup>
	Molto raro	Edema polmonare
	Non nota <sup>(9)</sup>	Aritmia <sup>(5)</sup> , insufficienza cardiaca <sup>(5), (7)</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	Comune	Ipotensione <sup>(2)</sup>
	Non comune	Trombosi e flebite
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>	Comune	Apnea transitoria durante l'induzione
	Non nota <sup>(9)</sup>	Depressione respiratoria (dose-dipendente)
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Nausea e vomito durante la fase di risveglio
	Molto raro	Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	Non nota <sup>(9)</sup>	Epatomegalia <sup>(5)</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Non nota <sup>(9)</sup>	Rabdomiolisi <sup>(3), (5)</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Molto raro	Urine incolori in seguito a somministrazione prolungata
	Non nota <sup>(9)</sup>	Insufficienza renale <sup>(5)</sup>

<b>Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella</b>	Molto raro	Disinibizione sessuale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Dolore locale durante l'induzione <sup>(4)</sup>
	Molto raro	Necrosi tissutale (10) conseguente a somministrazione accidentale fuori vena
	Non nota <sup>(9)</sup>	Dolore locale, gonfiore conseguente a somministrazione accidentale fuori vena
<b>Esami diagnostici</b>	Non nota <sup>(9)</sup>	ECG tipo Brugada <sup>(5), (6)</sup>
<b>Lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali</b>	Molto raro	Febbre post-operatoria

- (1) Bradicardie gravi sono rare. Ci sono stati casi isolati di progressione ad asistole.
- (2) Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'uso di liquidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol.
- (3) Sono state riportate molto raramente segnalazioni di rabdomiolisi quando propofol è stato somministrato a dosi maggiori di 4 mg/kg/ora per la sedazione in terapia intensiva
- (4) Può essere minimizzato utilizzando le vene dell'avambraccio più grandi e la fossa antecubitale. Con propofol il dolore locale può anche essere minimizzato dalla co-somministrazione di lidocaina
- (5) Le combinazioni di questi eventi, segnalati come "sindrome da infusione di propofol", si possono riscontrare in pazienti gravemente malati che spesso hanno più fattori di rischio per lo sviluppo degli eventi, vedere paragrafo 4.4.
- (6) ECG tipo Brugada con sopraslivellamento del segmento ST e onda T positiva in ECG
- (7) Insufficienza cardiaca a progressione rapida (in alcuni casi con esito fatale) negli adulti. L'insufficienza cardiaca in questi casi di solito non risponde al trattamento di supporto inotropo
- (8) Abuso e dipendenza da propofol, prevalentemente da parte di personale sanitario
- (9) Non noto poiché la frequenza non può essere definita sulla base dei dati clinici disponibili
- (10) E' stata riportata necrosi dove la vitalità del tessuto è stata compromessa.  
Sono stati segnalati distonia/discinesia.

### Locali

Il dolore locale che potrebbe verificarsi durante la fase di induzione dell'anestesia con Propofol IBI può essere minimizzato dalla co-somministrazione di lidocaina (vedi "Posologia e somministrazione"), e con l'uso delle vene dell'avambraccio più grandi e della fossa antecubitale. Trombosi e flebiti sono rare. Studi clinici e negli animali hanno dimostrato una reazione minima tissutale dopo un accidentale somministrazione fuori vena. L'iniezione intra-arteriosa negli animali non ha indotto effetti locali sui tessuti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio accidentale può probabilmente causare depressione cardiorespiratoria. La depressione respiratoria deve essere trattata mediante ventilazione artificiale con ossigeno. In caso di depressione cardiovascolare è richiesto l'abbassamento del capo del paziente e, se grave, l'impiego di plasma expanders e di farmaci vasopressori.

## **5. Proprietà farmacologiche**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali.

Codice ATC: N01AX10.

#### Meccanismo di azione

Propofol (2, 6-diisopropylphenol) è un anestetico generale per uso endovenoso, a breve durata d'azione, con una rapida insorgenza d'azione di circa 30 secondi.

Il risveglio dall'anestesia è di solito rapido. Come per tutti gli anestetici generali, il meccanismo d'azione del propofol non è stato ancora chiarito. Tuttavia, si pensa che propofol per produrre i suoi effetti sedativi/anestetici agisca sulla modulazione positiva della funzione inibitoria del neurotrasmettitore GABA attraverso i recettori ligando-dipendenti GABA<sub>A</sub>.

#### Proprietà farmacodinamiche

In generale, quando propofol viene somministrato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia sono stati osservati ipotensione arteriosa e lievi cambiamenti nella frequenza cardiaca. Tuttavia, normalmente i parametri emodinamici rimangono relativamente stabili durante il mantenimento dell'anestesia e l'incidenza delle variazioni emodinamiche sfavorevoli è bassa.

Anche se la depressione respiratoria può verificarsi in seguito alla somministrazione di propofol, gli effetti sono qualitativamente simili a quelli di altri agenti anestetici per via endovenosa e sono facilmente gestibili nella pratica clinica.

Propofol riduce il flusso ematico cerebrale, la pressione intracranica e il metabolismo cerebrale. La riduzione della pressione endocranica è maggiore in pazienti con una pressione intracranica basale elevata.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Il risveglio dall'anestesia è di solito rapido e lucido, con una bassa incidenza di mal di testa e nausea e vomito post-operatori.

In generale, dopo l'anestesia con propofol la nausea e il vomito post-operatori sono meno evidenti che in seguito ad altri anestetici inalatori. Ci sono evidenze che ciò sia da ricondurre ad un potenziale effetto di propofol di ridurre il vomito.

Propofol, alle concentrazioni clinicamente efficaci, non inibisce la sintesi degli ormoni corticosurrenali.

#### Popolazione pediatrica

Studi limitati, sulla durata dell'anestesia con propofol nei bambini, indicano che sicurezza ed efficacia sono immutate fino a 4 ore di somministrazione. Ci sono evidenze in letteratura che dimostrano che in procedure prolungate nei bambini non ci sono cambiamenti per sicurezza o efficacia.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Quando propofol viene utilizzato per il mantenimento dell'anestesia, le concentrazioni ematiche raggiungono un picco asintotico vicino al valore di regime per una determinata velocità di somministrazione.

#### Distribuzione

Propofol è ampiamente distribuito e rapidamente eliminato dall'organismo (clearance corporea totale 1,5-2 litri/minuto).

#### Eliminazione

Il calo delle concentrazioni di propofol a seguito di una dose in bolo o in seguito alla interruzione di una infusione può essere descritto da un modello aperto a tre compartimenti con distribuzione molto

rapida (emivita 2 - 4 minuti), una rapida eliminazione (emivita di 30 - 60 minuti), ed una fase finale più lenta, rappresentata da una ridistribuzione di propofol da tessuto scarsamente perfuso. L'eliminazione avviene mediante processi metabolici, principalmente nel fegato dove è dipendente dal flusso di sangue, per formare coniugati inattivi del propofol e il suo corrispondente chinolo, che vengono escreti nell'urina.

Dopo una singola dose di 3 mg/kg per via endovenosa, l'eliminazione di propofol/kg di peso corporeo aumenta con l'età come segue: l'eliminazione media era considerevolmente inferiore nei neonati <1 mese (n = 25) (20 ml/kg/min) rispetto ai bambini più vecchi (n = 36, di età 4 mesi-7 anni). Inoltre variabilità inter-individuale è notevole nei neonati (range 3,7-78 ml/kg/min). Per questi dati clinici limitati che indicano un'ampia variabilità, non si possono dare raccomandazioni di dosaggio per questa fascia di età.

L'eliminazione media di propofol in bambini di età superiore dopo una singola 3 mg/kg in bolo era 37,5 ml/min/kg (4-24 mesi) (n = 8), 38,7 ml/min/kg (11-43 mesi) (n = 6), 48 ml/min/kg (1-3 anni) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4-7 anni) (n = 10) rispetto a 23,6 ml/min/kg negli adulti (n = 6).

#### Linearità

Nel range raccomandato di velocità di infusione di propofol, la farmacocinetica è lineare.

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

Propofol è un farmaco sul quale si è fatta un'ampia esperienza clinica. Tutte le informazioni utili per il medico prescrittore sono previste nei paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicerolo, lecitina di uovo, olio di semi soia raffinato, acido oleico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Gli agenti miorilassanti, atracurio e mivacurio, non devono essere somministrati attraverso la stessa linea di infusione del Propofol IBI 10 mg/ml senza prima averla lavata abbondantemente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni (fiale e flaconi).

Le diluizioni devono essere preparate in modo asettico immediatamente prima della somministrazione e devono essere usate entro 6 ore dalla preparazione.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Conservare nell'imballaggio esterno originale

Non congelare

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

Fiale di vetro da 20 ml contenenti 200 mg di propofol, in confezioni da 1, 5 o 10 unità.

Flaconi di vetro da 50 ml contenenti 500 mg di propofol in confezioni da 1, 5 o 10 unità.

Flaconi di vetro da 100 ml contenenti 1.000 mg di propofol in confezioni da 1, 5 o 10 unità.

Le fiale (vetro incolore tipo I) ed i flaconi (vetro incolore tipo II) sono confezionati in scatole di

cartone contenenti il foglio illustrativo per il paziente.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Solo per uso singolo.

Proteggere le dita al momento dell'apertura delle fiale.

Per eliminare il rischio di contaminazione batterica, nel maneggiare l'emulsione di propofol, si devono usare rigide tecniche di asepsi.

Ispezionare visualmente il prodotto prima dell'uso.

### **Agitare bene prima dell'uso**

Nel caso di comparsa di due strati nelle fiale o nei flaconi dopo averli agitati, il prodotto non deve essere usato.

Se si notano delle variazioni ad un esame visivo o se il contenitore è danneggiato il prodotto non deve essere usato.

**Ogni rimanenza del contenuto, dopo il primo uso, deve essere eliminato.**

## **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI S.p.A., via Fossignano, 2 - 04011  
Aprilia (LT)

[info@ibi-lorenzini.com](mailto:info@ibi-lorenzini.com)

## **8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 1 fiala da 20 ml AIC n°034407015

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 5 fiale da 20 ml AIC n°034407027

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 10 fiale da 20 ml AIC n°034407039

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 1 flacone da 50 ml AIC n°034407041

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 5 flaconi da 50 ml AIC n°034407054

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 10 flaconi da 50 ml AIC n°034407066

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 1 flacone da 100 ml AIC n°034407078

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 5 flaconi da 100 ml AIC n°034407080

Propofol IBI 10 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 10 flaconi da 100 ml AIC n°034407092

## **9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Febbraio 2008

## **10. Data di (parziale) revisione del testo**

## **Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto**

### **1. Denominazione del medicinale**

Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione

## 2. Composizione qualitativa e quantitativa

1 ml contiene 20 mg di propofol

1 fiala da 20 ml contiene 400 mg di propofol

1 flacone da 50 ml contiene 1000 mg di propofol

1 flacone da 100 ml contiene 2000 mg di propofol

Eccipienti con effetto noto: olio di semi soia raffinato in accordo alla Farmacopea Europea

Per la lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. Forma farmaceutica

Emulsione per iniezione o infusione

Emulsione isotonica, bianca, del tipo olio in acqua, per somministrazione endovenosa

## 4. Informazioni cliniche

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Propofol IBI è un anestetico generale endovenoso a breve azione per:

- L'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale in adulti e bambini di età superiore a 3 anni
- sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in combinazione con anestesia locale o regionale in adulti e bambini di età superiore a 3 anni
- sedazione di pazienti ventilati di età superiore ai 16 anni nelle Unità di Terapia Intensiva

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di Propofol IBI 20 mg/ml deve essere individualizzata da un anestesista esperto sulla base del peso corporeo, sensibilità del paziente e di altre terapie concomitanti. Propofol è un anestetico endovenoso di breve durata ed è stato usato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale.

Si raccomanda di adattare la dose del propofol in base alla risposta del paziente, fino all'evidenza clinica dell'inizio dell'anestesia.

Il contenuto di una fiala o di un flacone di Propofol IBI è indicato per il singolo uso, in un solo paziente.

#### 4.2.1 Induzione dell'anestesia generale

*Adulti*

Propofol IBI si deve utilizzare per indurre l'anestesia per infusione.

La somministrazione di Propofol IBI per iniezione in bolo non è raccomandata.

Propofol IBI deve essere utilizzato per indurre l'anestesia per infusione ma solo in quei pazienti ai quali sarà somministrato Propofol IBI per il mantenimento dell'anestesia.

Nei pazienti non premedicati e premedicati, si raccomanda di regolare la somministrazione di Propofol Ibi (circa 2 ml [40 mg] ogni 10 secondi in media in un adulto sano per infusione) in base alla risposta del paziente fino a che i segni clinici dimostrino l'inizio dell'anestesia. La maggior parte dei pazienti di età inferiore a 55 anni richiederanno probabilmente 1,5 - 2,5 mg/kg di Propofol IBI. La dose totale richiesta può essere ridotta diminuendo la velocità di somministrazione (1-2,5 ml/min [20-50 mg/min]). Sopra questa età, la dose richiesta sarà generalmente inferiore.



In pazienti con grado ASA 3 e 4, deve essere somministrato un dosaggio più basso (circa 1 ml [20 mg] ogni 10 secondi).

#### *Anziani*

Per l'induzione dell'anestesia negli anziani è richiesto un dosaggio di propofol inferiore. La riduzione deve tenere conto dello stato fisico e dell'età del paziente. La dose ridotta deve essere somministrata ad una velocità più lenta e adattata per concentrazione alla risposta.

#### *Popolazione pediatrica*

Propofol IBI non è raccomandato per l'induzione dell'anestesia generale in bambini al disotto di 3 anni di età.

Per l'induzione dell'anestesia nei bambini al disopra di 3 anni di età si raccomanda di somministrare Propofol, lentamente fino all'evidenza clinica dell'inizio dell'anestesia. La dose deve essere impostata in base all'età e/o al peso corporeo.

Per l'insorgenza della sedazione nella maggior parte dei bambini sono richiesti 1-2 mg/kg di propofol. Il mantenimento della sedazione al livello desiderato può essere ottenuto mediante regolazione della velocità di infusione di propofol. Per la maggior parte dei pazienti sono richiesti 1,5-9 mg/kg/h di propofol

Per l'induzione dell'anestesia, la maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni, necessita un dosaggio approssimativo di propofol di 2.5 mg/kg. In bambini più piccoli, il dosaggio di propofol necessario può essere più alto (2.5-4 mg/kg).

Per i pazienti ASA 3 e 4, si raccomandano dosi più basse (vedere anche paragrafo 4.4).

#### 4.2.2 Mantenimento dell'anestesia generale

L'anestesia deve essere mantenuta, somministrando Propofol IBI in infusione continua per prevenire i segni clinici di un'anestesia superficiale. La somministrazione di Propofol IBI per iniezione in bolo non è raccomandata. Il risveglio dall'anestesia è di norma rapido ed è quindi importante mantenere costante la somministrazione di Propofol IBI fino alla fine della procedura.

#### *Adulti*

La velocità di somministrazione varia notevolmente tra pazienti, ma di solito la velocità tra 4 e 12 mg/kg/h è soddisfacente per mantenere un'adeguata anestesia.

#### *Anziani*

Quando Propofol IBI viene utilizzato per il mantenimento dell'anestesia, la velocità di infusione o 'concentrazione target' può essere anche ridotta. I pazienti di grado ASA 3 e 4 richiederanno ulteriori riduzioni di dosaggio e velocità di somministrazione. La somministrazione di un bolo rapido (singola o ripetuta) non deve essere utilizzata negli anziani in quanto può portare a depressione cardiorespiratoria.

#### *Popolazione pediatrica*

Propofol IBI non è raccomandato per il mantenimento dell'anestesia generale in bambini al disotto di 3 anni di età

Nei bambini sopra 3 anni di età l'anestesia può essere mantenuta con la somministrazione di propofol per infusione per mantenere la profondità di anestesia necessaria. La concentrazione richiesta per la somministrazione varia considerevolmente tra i pazienti ma livelli tra 9 e 15 mg/kg/h di solito sono

sufficienti per ottenere un'anestesia soddisfacente. Nei bambini più piccoli la dose richiesta potrebbe essere maggiore.

Per i pazienti di grado ASA 3 e 4, si raccomandano dosi più basse (vedere anche paragrafo 4.4).

#### 4.2.3 Sedazione durante terapia intensiva

##### *Adulti*

Per la sedazione di pazienti nelle unità di terapia intensiva si deve somministrare propofol mediante infusione continua. La velocità di infusione dipende dal grado di sedazione richiesto. Generalmente un soddisfacente livello di sedazione, viene ottenuto con una dose di propofol compresa tra 0,3 e 4,0 mg/kg/ora (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

Propofol IBI non è indicato per la sedazione di pazienti in unità di terapia intensiva di età pari o inferiore ai 16 anni (vedere 4.3 Controindicazioni).

La somministrazione di propofol attraverso una pompa per infusione volumetrica non è consigliata per la sedazione nelle unità di terapia intensiva.

Si raccomanda di monitorare i livelli di lipidi nel sangue quando Propofol IBI è somministrato in pazienti ritenuti a particolare rischio di sovraccarico di grasso. La somministrazione di Propofol IBI deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che il grasso viene insufficientemente eliminato dal corpo. Se contemporaneamente il paziente sta ricevendo altri lipidi per via endovenosa, deve essere effettuata una riduzione della quantità di propofol, in modo da tener conto della quantità di lipidi infusa come parte della formulazione di Propofol IBI; 1 ml di propofol contiene circa 0,1 g di grasso.

Se la durata della sedazione è superiore a 3 giorni, i lipidi devono essere monitorati in tutti i pazienti.

##### *Anziani*

Quando Propofol IBI viene usato per la sedazione la velocità dell'infusione deve essere ridotta. I pazienti di grado ASA 3 e 4 richiederanno ulteriori riduzioni di dosaggio e velocità di somministrazione. La somministrazione di un bolo rapido (singola o ripetuta) non deve essere utilizzato negli anziani, in quanto ciò può portare a depressione cardiorespiratoria.

##### *Popolazione pediatrica*

Propofol è controindicato per la sedazione in terapia intensiva in bambini di età pari o inferiore ai 16 anni, ventilati artificialmente.

#### 4.2.4 Sedazione per procedure chirurgiche e diagnostiche

##### *Adulti*

Per raggiungere la sedazione per le procedure chirurgiche e diagnostiche, la velocità di somministrazione deve essere personalizzata e regolata in base alla risposta clinica.

Per la maggior parte dei pazienti è necessario un dosaggio di 0,5-1 mg/kg per 1 - 5 minuti per l'insorgenza della sedazione.

Il mantenimento della sedazione può essere raggiunto mediante regolazione dell'infusione di Propofol IBI utile per raggiungere il livello di sedazione desiderato – per la maggior parte dei pazienti è necessario un dosaggio di 1,5-4,5 mg/kg/h. Oltre all'infusione, può essere utile la somministrazione in bolo di 10-20 mg se è richiesto un rapido aumento della profondità della sedazione.

In pazienti di grado ASA 3 e 4 può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione e il dosaggio.

### *Anziani*

Quando Propofol IBI viene usato per la sedazione deve essere ridotta anche la velocità di infusione o 'concentrazione target'. I pazienti di grado ASA 3 e 4 richiederanno ulteriori riduzioni di velocità e dosaggio. La somministrazione di un bolo rapido (singola o ripetuta) non deve essere utilizzata negli anziani in quanto può portare a depressione cardiorespiratoria.

### *Popolazione pediatrica*

Propofol IBI non è raccomandato per le procedure chirurgiche e diagnostiche nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Nei bambini con più di 3 anni di età, il dosaggio e la velocità di somministrazione devono essere regolate in base alla profondità di sedazione richiesta e alla risposta clinica. Per la maggior parte dei pazienti pediatrici sono necessari 1-2 mg/kg di peso corporeo di Propofol IBI per l'insorgenza della sedazione. Il mantenimento della sedazione può essere raggiunto adattando l'infusione di Propofol IBI fino al livello desiderato di sedazione. Per la maggior parte dei pazienti sono necessari 1,5-9 mg/kg/h di Propofol IBI.

In pazienti di grado ASA 3 e 4 può essere necessario un dosaggio più basso.

### 4.2.5 Metodo di somministrazione

Propofol non ha proprietà analgesiche e quindi sono generalmente necessari analgesici supplementari oltre al propofol.

Propofol è stato utilizzato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale e con i medicinali comunemente utilizzati per la premedicazione, medicinali miorilassanti, sostanze inalatorie e analgesici; non sono state rilevate incompatibilità farmacologiche. Dosaggi più bassi di Propofol IBI possono essere richiesti nei casi in cui l'anestesia generale è utilizzata come terapia aggiuntiva alle tecniche di anestesia regionale.

A seguito anestesia con propofol è stata riportata ipotensione profonda nei pazienti trattati con rifampicina.

Propofol IBI non deve essere diluito. Propofol IBI può essere utilizzato non diluito per infusione con contenitori di vetro o siringhe di plastica.

Quando Propofol IBI è utilizzato per il mantenimento dell'anestesia, si raccomanda di controllare sempre la velocità di infusione delle pompe siringa e delle pompe volumetriche per infusione.

Propofol IBI non deve essere miscelato prima della somministrazione con liquidi per iniezioni o infusioni.

Tuttavia, Propofol IBI può essere co-somministrato tramite un raccordo a Y vicino al sito di iniezione nei seguenti liquidi infusionali:

- Destrosio 5% per infusione endovenosa
- Sodio cloruro 0,9% per infusione endovenosa
- Destrosio 4% con Sodio cloruro 0,18% per infusione endovenosa

### **Induzione e mantenimento dell'anestesia generale**

Nei pazienti adulti sotto i 55 anni di età l'anestesia di solito può essere indotta con concentrazioni di propofol tra 4 e 8 microgrammi/ml. Una concentrazione iniziale di 4 microgrammi/ml è raccomandata nei pazienti premedicati mentre nei pazienti non trattati con preanestesia è consigliata una concentrazione iniziale di 6 microgrammi/ml. Il tempo di induzione con queste concentrazioni è generalmente compreso tra 60 e 120 secondi. Concentrazioni più alte permetteranno una più rapida induzione dell'anestesia, ma potrebbero essere associati a un'emodinamica aumentata e depressione respiratoria.

Una concentrazione target iniziale inferiore deve essere utilizzata in pazienti di età superiore ai 55 anni circa e in pazienti di grado ASA 3 e 4. La concentrazione target può essere aumentata con incrementi di 0,5-1 microgrammi/ml a intervalli di 1 minuto per raggiungere una graduale induzione dell'anestesia.

Sarà generalmente richiesta un'analgesia supplementare e la concentrazione target per il mantenimento dell'anestesia può essere ridotta e sarà influenzata dalla quantità di analgesia somministrata. Una concentrazione di propofol tra 3 e 6 microgrammi/ml è di solito soddisfacente per mantenere l'anestesia.

La concentrazione di propofol prevista al risveglio è in generale tra 1.0 e 2.0 microgrammi/ml e sarà influenzata dalla quantità di analgesia somministrata durante il mantenimento dell'anestesia.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi eccipiente elencato nel paragrafo 6.1.

Propofol IBI contiene olio di semi di soia e non deve essere usato in pazienti che hanno ipersensibilità alle arachidi o alla soia.

Propofol non deve essere utilizzato per la sedazione in terapia intensiva di pazienti di età pari o inferiore ai 16 anni (vedere paragrafo 4.4)

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Propofol IBI deve essere somministrato solo da specialisti di anesthesiologia (o, se consentito, da medici addetti alla cura dei pazienti in Terapia Intensiva).

I pazienti devono essere costantemente monitorati e gli strumenti per mantenere le vie aeree del paziente pervie devono essere prontamente disponibili in ogni momento, come la ventilazione artificiale, l'arricchimento di ossigeno e altre strutture di rianimazione. Propofol IBI non deve essere somministrato dalla persona che conduce una procedura diagnostica o chirurgica.

Abuso e dipendenza da propofol sono stati segnalati, prevalentemente da parte di personale sanitario. Come con altri anestetici generali, la somministrazione di Propofol IBI senza attenzione alle vie respiratorie può portare a complicazioni respiratorie fatali.

Quando Propofol IBI è somministrato per la sedazione cosciente, per le procedure chirurgiche e diagnostiche, i pazienti devono essere continuamente monitorati per segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.

Durante l'induzione dell'anestesia, si possono manifestare ipotensione e apnea transitoria a causa del dosaggio, di premedicazione e altre cause.

Occasionalmente, durante il mantenimento dell'anestesia, in caso di ipotensione, potrebbe essere necessario l'utilizzo di liquidi endovenosi e della riduzione della velocità di somministrazione.

Come con altri agenti sedativi, quando Propofol IBI viene usato per la sedazione, durante le procedure operative si possono verificare movimenti involontari del paziente. Durante le procedure che richiedono immobilità questi movimenti possono essere pericolosi in sede operatoria.

È necessario un adeguato periodo prima di dimettere il paziente dopo l'uso di propofol per garantire il pieno recupero. Molto raramente l'impiego di propofol può essere associato alla comparsa di una fase di incoscienza postoperatoria, che può essere accompagnato da un aumento del tono muscolare. Questo può essere o meno preceduto da una fase di veglia. Anche se il recupero è spontaneo, il paziente privo di conoscenza deve essere tenuto sotto appropriata osservazione.

Lo scompenso funzionale causato da propofol normalmente non viene identificato prima delle 12 ore. Si devono tenere in considerazione l'effetto del propofol, la procedura, i trattamenti concomitanti, l'età del paziente e le sue condizioni

generali quando ai pazienti viene detto di:

- essere accompagnati quando lasciano la sede del trattamento
- posporre attività pericolose o quelle che richiedono concentrazione, come la guida
- uso di altre sostanze con effetto sedativo (comprese le benzodiazepine, oppiacei, alcool).

Come con altri anestetici per via endovenosa, si deve fare attenzione in pazienti con insufficienza cardiaca, respiratoria, renale o epatica o in pazienti ipovolemici o debilitati. L'eliminazione di propofol dipende dal flusso sanguigno, di conseguenza, un trattamento concomitante che riduca la gittata cardiaca ridurrà anche l'eliminazione di Propofol IBI.

Propofol non ha attività vagolitica ed è stato associato a casi di bradicardia (occasionalmente profonda) e anche asistolia. Si deve prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione, o durante il mantenimento dell'anestesia, in particolare in situazioni in cui è probabile un tono vagale predominante, o quando propofol viene utilizzato in combinazione con altri agenti che possono causare una bradicardia.

Quando Propofol IBI viene somministrato ad un paziente epilettico, ci può essere un rischio di convulsioni.

Si devono prevedere cure appropriate nei pazienti con disturbi del metabolismo dei grassi e in altre condizioni in cui emulsioni lipidiche devono essere utilizzate con cautela (vedere paragrafo 4.2).

Si sconsiglia l'uso con il trattamento di elettroshock.

Come con altri anestetici, si può verificare disinibizione sessuale durante il risveglio.

### **Avvertenze di gestione in Unità di Terapia Intensiva**

L'uso dell'emulsione di propofol per la sedazione in unità di terapia intensiva (ICU) è stata associata ad una serie di disordini metabolici e di compromissioni di sistema d'organo che possono portare alla morte. Le segnalazioni sono state ricevute per le combinazioni seguenti: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperpotassiemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG di tipo Brugada (sopraslivellamento del segmento ST e onda T positiva) e insufficienza cardiaca a progressiva rapida di solito non rispondente a trattamento inotropo di supporto.

Le combinazioni di questi eventi sono stati denominati Sindrome da Infusione di Propofol. Questi eventi sono stati per lo più segnalati in pazienti con gravi ferite alla testa e bambini affetti da infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosaggi superiori a quelli consigliati negli adulti per la sedazione nel reparto di terapia intensiva.

I principali fattori di rischio per lo sviluppo di questi eventi sembrano essere i seguenti: diminuito apporto di ossigeno ai tessuti; danni neurologici gravi e/o sepsi; alti dosaggi di uno o più dei seguenti agenti farmacologici - vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o propofol (di solito a dosaggi superiori a 4 mg/kg/h per più di 48 ore).

I medici devono essere attenti a questi eventi nei pazienti con i fattori di rischio sopra menzionati e devono sospendere immediatamente Propofol IBI quando questi segni si manifestano. Tutti i sedativi e medicinali utilizzati nel reparto di terapia intensiva (ICU) devono essere regolati per mantenere ottimale l'apporto di ossigeno e i parametri emodinamici. I pazienti con aumento della pressione intracranica (ICP) dovrebbero ricevere un trattamento adeguato a sostenere la pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche di trattamento.

Si ricorda ai medici, se possibile, di non superare il dosaggio di 4 mg/kg/h.

È necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con disturbi del metabolismo dei grassi e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

Si raccomanda di controllare i livelli ematici dei lipidi se propofol è somministrato a pazienti ritenuti a particolare rischio di sovraccarico di grassi. La somministrazione di propofol deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che il grasso non viene adeguatamente eliminato dal corpo. Se il paziente sta ricevendo contemporaneamente altri lipidi per via endovenosa, deve essere effettuata una riduzione della dose in modo da tener conto della quantità di lipidi infusa come parte della formulazione di propofol; 1 ml di Propofol IBI contiene circa 0,1 g di grassi.

Propofol IBI contiene 0,0018 mmol di sodio per ml. Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta iposodica.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di propofol non è raccomandato nei neonati poiché questa popolazione di pazienti non è stata completamente studiata. I dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) indicano che l'eliminazione è considerevolmente ridotta nei neonati e ha un'altissima variabilità interindividuale. Somministrando i dosaggi consigliati per bambini più grandi si potrebbe verificare un sovradosaggio relativo e manifestarsi in una grave depressione cardiovascolare.

Propofol non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 3 anni a causa della difficoltà di misurare piccoli volumi.

Propofol IBI non deve essere usato nei pazienti di età pari o inferiore a 16 anni per la sedazione in caso di terapia intensiva poiché la sicurezza e l'efficacia del propofol per la sedazione in questa fascia di età non sono state dimostrate (vedere paragrafo 4.3).

#### **Precauzioni aggiuntive**

Si deve fare attenzione quando si trattano pazienti con una malattia mitocondriale. Questi pazienti possono essere soggetti a riacutizzazioni del loro disturbo quando sottoposti ad anestesia, chirurgia e cure intensive. Per questi pazienti si consiglia di mantenere la corretta normotermia, la fornitura di carboidrati e una buona idratazione. Le manifestazioni precoci di esacerbazione della malattia mitocondriale e della 'sindrome da infusione di propofol' possono essere simili.

Propofol IBI non contiene conservanti antimicrobici e favorisce la crescita di microrganismi.

L'EDTA chela gli ioni metallici, incluso lo zinco e riduce la crescita microbica. La necessità di ricorrere a un'integrazione di zinco deve essere presa in considerazione durante la somministrazione prolungata di Propofol IBI, in particolare nei pazienti che sono predisposti a carenza di zinco, come quelli con ustioni, diarrea e/o grave sepsi.

Quando Propofol IBI viene aspirato deve essere asettico prelevato in condizioni asettiche con una siringa sterile, e somministrato immediatamente dopo l'apertura della fiala o la rottura della ghiera del flacone. La somministrazione deve iniziare immediatamente. L'asepsi deve essere mantenuta sia per

Propofol IBI sia per le attrezzature per tutto il periodo di infusione. Tutti i liquidi di infusione aggiunti al deflussore del Propofol IBI devono essere somministrati in prossimità della cannula. Propofol IBI non deve essere somministrato attraverso un filtro microbiologico.

Propofol IBI e qualsiasi siringa contenente Propofol IBI sono per uso singolo in un singolo paziente. In conformità con le linee guida stabilite per le altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare le 12 ore. Al termine della procedura di somministrazione o al massimo dopo 12 ore, a seconda della situazione, sia il deflussore che il contenitore di propofol devono essere eliminati e sostituiti come previsto.

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

Propofol è stato utilizzato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale e con i medicinali comunemente utilizzati per la premedicazione, medicinali miorilassanti, sostanze inalatorie e analgesici; non sono state rilevate incompatibilità farmacologiche. Dosaggi più bassi di Propofol IBI possono essere richiesti nei casi in cui l'anestesia generale è utilizzata come terapia aggiuntiva alle tecniche di anestesia regionale.

A seguito dell'anestesia con propofol è stata riportata grave ipotensione nei pazienti trattati con rifampicina.

La concomitante somministrazione di altri medicinali depressivi del SNC come i medicinali per la premedicazione, sostanze inalatorie e analgesiche possono avere un effetto addizionale, anestetico e depressivo cardiorespiratorio, agli effetti del Propofol IBI (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti che assumono valproato è stata rilevata la necessità di assumere dosi più basse di propofol. In caso di co-somministrazione si può valutare la possibilità di una riduzione della dose.

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

##### Gravidanza

Studi su ratti e conigli non hanno dimostrato effetti teratogeni. La sicurezza di propofol durante la gravidanza non è stata determinata. Propofol IBI non deve essere usato nelle donne in gravidanza se non assolutamente necessario.

Propofol attraversa la barriera placentare e può causare depressione respiratoria neonatale. Propofol IBI può, tuttavia, essere utilizzato durante un aborto indotto.

##### Ostetricia

Propofol IBI attraversa la placenta e può causare depressione respiratoria neonatale.

Non deve essere utilizzato per l'anestesia ostetrica se non strettamente necessario.

##### Allattamento

Studi in donne che allattano al seno hanno dimostrato che propofol è escreto in piccole quantità nel latte. Quindi, le madri devono interrompere l'allattamento ed eliminare il latte materno per 24 ore dopo la somministrazione di propofol. Il latte prodotto durante questo periodo deve essere eliminato.

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

Propofol IBI altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

I pazienti devono essere informati che le prestazioni in compiti specializzati, come la guida e l'uso di macchinari, possono essere compromesse per qualche tempo dopo l'anestesia generale. Propofol IBI non è generalmente rilevabile oltre 12 ore (paragrafo 4.4).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Generali

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia o la sedazione sono generalmente tranquilli con una minima evidenza di eccitazione. Gli eventi avversi al farmaco più comunemente riportati sono effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili per gli agenti anestetici/sedativi, come l'ipotensione.

Data la natura dell'anestesia e quella dei pazienti che ricevono propofol, gli eventi segnalati in associazione con l'anestesia e con la terapia intensiva possono anche essere connessi alla procedura operatoria o terapeutica intrapresa o alla condizione del paziente.

Le frequenze sono state definite come segue:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nella seguente tabella sono riportati gli effetti indesiderati per sistemi e termini MedDRA.

In ogni gruppo, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Anafilassi – può includere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota <sup>(9)</sup>	Acidosi metabolica <sup>(5)</sup> , iperpotassiemia <sup>(5)</sup> , iperlipidemia <sup>(5)</sup>
Disturbi psichiatrici	Non nota <sup>(9)</sup>	Euforia, abuso farmacologico e dipendenza <sup>(8)</sup>
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea durante il risveglio
	Raro	Movimenti epilettiformi incluse le convulsioni e opistotono durante l'induzione, il mantenimento e il risveglio
	Molto raro	Perdita di coscienza postoperatoria
	Non nota <sup>(9)</sup>	Movimenti involontari
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia <sup>(1)</sup>
	Molto raro	Edema polmonare
	Non nota <sup>(9)</sup>	Aritmia <sup>(5)</sup> , insufficienza cardiaca <sup>(5),(7)</sup>
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione <sup>(2)</sup>
	Non comune	Trombosi e flebite
Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche	Comune	Apnea transitoria durante l'induzione
	Non nota <sup>(9)</sup>	Depressione respiratoria (dose-dipendente)



<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Nausea e vomito durante la fase di risveglio
	Molto raro	Pancreatite
<b>Patologie epatobiliari</b>	Non nota <sup>(9)</sup>	Epatomegalia <sup>(5)</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Non nota <sup>(9)</sup>	Rabdomiolisi <sup>(3), (5)</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Molto raro	Urine incolori in seguito a somministrazione prolungata
	Non nota <sup>(9)</sup>	Insufficienza renale <sup>(5)</sup>
<b>Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella</b>	Molto raro	Disinibizione sessuale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Dolore locale durante l'induzione <sup>(4)</sup>
	Molto raro	Necrosi tissutale (10) conseguente a somministrazione accidentale fuori vena
	Non nota <sup>(9)</sup>	Dolore locale, gonfiore conseguente a somministrazione accidentale fuori vena
<b>Esami diagnostici</b>	Non nota <sup>(9)</sup>	ECG tipo Brugada <sup>(5), (6)</sup>
<b>Lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali</b>	Molto raro	Febbre post-operatoria

(1) Bradicardie gravi sono rare. Ci sono stati casi isolati di progressione ad asistole.

(2) Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'uso di liquidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol.

(3) Sono state riportate molto raramente segnalazioni di rabdomiolisi quando propofol è stato somministrato a dosi maggiori di 4 mg/kg/ora per la sedazione in terapia intensiva

(4) Può essere minimizzato utilizzando le vene dell'avambraccio più grandi e la fossa antecubitale. Con propofol il dolore locale può anche essere minimizzato dalla co-somministrazione di lidocaina

(5) Le combinazioni di questi eventi, segnalati come "sindrome da infusione di Propofol", si possono riscontrare in pazienti gravemente malati che spesso hanno più fattori di rischio per lo sviluppo degli eventi, vedere paragrafo 4.4.

(6) ECG tipo Brugada con sopraslivellamento del segmento ST e onda T positiva

(7) Insufficienza cardiaca rapidamente progressiva (in alcuni casi con esito fatale) negli adulti. L'insufficienza cardiaca in questi casi di solito non risponde al trattamento di supporto inotropo

(8) Abuso e dipendenza da propofol, prevalentemente da parte di personale sanitario

(9) Non noto poiché la frequenza non può essere definita sulla base dei dati clinici disponibili

(10) E' stata riportata necrosi dove la vitalità del tessuto è stata compromessa.

Sono stati segnalati distonia/discinesia.

### Locali

Il dolore locale che potrebbe verificarsi durante la fase di induzione dell'anestesia con Propofol IBI può essere minimizzato dall'uso delle vene dell'avambraccio più grandi e della fossa antecubitale. Trombosi e flebiti sono rare. Studi clinici e negli animali hanno dimostrato una reazione minima tissutale dopo un' accidentale somministrazione fuori vena. L'iniezione intra-arteriosa negli animali non ha indotto effetti locali sui tessuti.

### 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio accidentale può probabilmente causare depressione cardiorespiratoria. La depressione respiratoria deve essere trattata mediante ventilazione artificiale con ossigeno. In caso di depressione cardiovascolare è richiesto l'abbassamento del capo del paziente e, se grave, l'impiego di plasma expanders e di farmaci vasopressori.

### **5. Proprietà farmacologiche**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali.

Codice ATC: N01AX10.

#### Meccanismo di azione

Propofol (2,6-diisopropylphenol) è un anestetico generale per uso endovenoso, a breve durata d'azione, con una rapida insorgenza d'azione di circa 30 secondi.

Il risveglio dall'anestesia è di solito rapido. Come per tutti gli anestetici generali, il meccanismo d'azione del propofol non è stato ancora chiarito.

Tuttavia, si pensa che propofol per produrre i suoi effetti sedativi/anestetici agisca sulla modulazione positiva della funzione inibitoria del neurotrasmettitore GABA attraverso i recettori ligando-dipendenti GABA<sub>A</sub>.

#### Proprietà farmacodinamiche

In generale, quando propofol viene somministrato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia sono stati osservati ipotensione arteriosa e lievi cambiamenti nella frequenza cardiaca. Tuttavia, normalmente i parametri emodinamici rimangono relativamente stabili durante il mantenimento dell'anestesia e l'incidenza delle variazioni emodinamiche sfavorevoli è bassa.

Anche se la depressione respiratoria può verificarsi in seguito alla somministrazione di propofol, gli effetti sono qualitativamente simili a quelli di altri agenti anestetici per via endovenosa e sono facilmente gestibili nella pratica clinica.

Propofol riduce il flusso ematico cerebrale, la pressione intracranica e il metabolismo cerebrale. La riduzione della pressione endocranica è maggiore in pazienti con una pressione intracranica basale elevata.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Il risveglio dall'anestesia è di solito rapido e lucido, con una bassa incidenza di mal di testa e nausea e vomito post-operatori.

In generale, dopo l'anestesia con propofol la nausea e il vomito post-operatori sono meno evidenti che in seguito ad altri anestetici inalatori. Ci sono evidenze che ciò sia da ricondurre ad un potenziale effetto di propofol di ridurre il vomito.

Propofol, alle concentrazioni clinicamente efficaci, non inibisce la sintesi degli ormoni corticosteroidali.

#### Popolazione pediatrica

Studi limitati, sulla durata dell'anestesia con propofol nei bambini, indicano che sicurezza ed efficacia sono immutate fino a 4 ore di somministrazione. Ci sono evidenze in letteratura che dimostrano che in procedure prolungate nei bambini non ci sono cambiamenti per sicurezza o efficacia.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Quando propofol viene utilizzato per il mantenimento dell'anestesia, le concentrazioni ematiche raggiungono un picco asintotico vicino al valore di regime per una determinata velocità di somministrazione.

### Distribuzione

Propofol è ampiamente distribuito e rapidamente eliminato dall'organismo (clearance corporea totale: 1.5-2 litri/minuto).

### Eliminazione

Il calo delle concentrazioni di propofol a seguito di una dose in bolo o in seguito alla interruzione di una infusione può essere descritto da un modello aperto a tre compartimenti con distribuzione molto rapida (emivita 2 - 4 minuti), una rapida eliminazione (emivita di 30 - 60 minuti), ed una fase finale più lenta, rappresentata da una redistribuzione di propofol da tessuto scarsamente perfuso. L'eliminazione avviene mediante processi metabolici, principalmente nel fegato dove è dipendente dal flusso di sangue, per formare coniugati inattivi del propofol e il suo corrispondente chinolo, che vengono escreti nell'urina.

Dopo una singola dose di 3 mg/kg per via endovenosa, l'eliminazione di propofol/kg di peso corporeo aumenta con l'età come segue: l'eliminazione media era considerevolmente inferiore nei neonati <1 mese (n = 25) (20 ml/kg/min) rispetto ai bambini più vecchi (n = 36, di età 4 mesi-7 anni). Inoltre variabilità inter-individuale è notevole nei neonati (range 3,7-78 ml/kg/min). Per questi dati clinici limitati che indicano un'ampia variabilità, non si possono dare raccomandazioni di dosaggio per questa fascia di età.

L'eliminazione media di propofol in bambini di età superiore dopo una singola 3 mg/kg in bolo era 37,5 ml/min/kg (4-24 mesi) (n = 8), 38,7 ml/min/kg (11-43 mesi) (n = 6), 48 ml/min/kg (1-3 anni) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4-7 anni) (n = 10) rispetto a 23,6 ml/min/kg negli adulti (n = 6).

### Linearità

Nel range raccomandato di velocità di infusione di propofol, la farmacocinetica è lineare.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Propofol è un farmaco sul quale si è fatta un'ampia esperienza clinica. Tutte le informazioni utili per il medico prescrittore sono previste nei diversi paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicerolo, lecitina di uovo purificata, olio di semi soia raffinato, acido oleico, sodio idrossido ed acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Gli agenti miorilassanti, atracurio e mivacurio, non devono essere somministrati attraverso la stessa linea di infusione del Propofol IBI senza prima averla lavata abbondantemente.

Propofol IBI 20 mg/ml non deve essere mescolato, prima della somministrazione, con fluidi per iniezione o per infusione. Comunque Propofol IBI 20 mg/ml può essere somministrato, attraverso un connettore a Y vicino al punto di iniezione, con i prodotti menzionati nel paragrafo 4.2.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni (fiale e flaconi).

Qualsiasi quantitativo di prodotto rimanente dopo il primo utilizzo deve essere eliminato.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Conservare nell'imballaggio esterno originale

Non congelare

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

Fiale di vetro da 20 ml contenenti 400 mg di propofol, in confezioni da 1, 5 o 10 unità.

Flaconi di vetro da 50 ml contenenti 1.000 mg di propofol in confezioni da 1, 5 o 10 unità.

Flaconi di vetro da 100 ml contenenti 2.000 mg di propofol in confezioni da 1, 5 o 10 unità.

Le fiale (vetro incolore tipo I) ed i flaconi (vetro incolore tipo II) sono confezionati in scatole di cartone contenenti il foglietto illustrativo per il paziente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Solo per uso singolo.

Proteggere le dita al momento dell'apertura delle fiale.

Per eliminare il rischio di contaminazione batterica, nel maneggiare l'emulsione di propofol, si devono usare rigide tecniche di asepsi.

Ispezionare visualmente il prodotto prima dell'uso.

**Agitare bene prima dell'uso.**

Nel caso di comparsa di due strati nelle fiale o nei flaconi dopo averli agitati, il prodotto non deve essere usato.

Se si notano delle variazioni ad un esame visivo o se il contenitore è danneggiato il prodotto non deve essere usato.

Propofol IBI 20 mg/ml non deve essere diluito.

Ogni rimanenza del contenuto, dopo il primo uso, deve essere eliminato.

## **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

ISTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO GIOVANNI LORENZINI SpA, via Fossignano, 2 - 04011  
Aprilia (LT)

[info@ibi-lorenzini.com](mailto:info@ibi-lorenzini.com)

## **8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 1 fiala da 20 ml AIC n°034407128

Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 5 fiale da 20 ml AIC n°034407116

Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 10 fiale da 20 ml AIC n°034407104

Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 1 flacone da 50 ml AIC n°034407130

Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 5 flaconi da 50 ml AIC n°034407142

Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 10 flaconi da 50 ml AIC n°034407155

Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 1 flacone da 100 ml AIC n°034407167

Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 5 flaconi da 100 ml AIC n°034407179  
Propofol IBI 20 mg/ml emulsione per iniezione o infusione, 10 flaconi da 100 ml AIC n°034407181

**9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Febbraio 2008

**10. Data di (parziale) revisione del testo**

Agenzia Italiana del Farmaco