RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Propofol B. Braun 5 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di emulsione per iniezione o infusione contiene 5 mg di propofol.
1 fiala da 20 ml contiene 100 mg di propofol.

Eccipient e (i) *con effetti noti:*
1 ml di emulsione contiene

olio raffinato di semi di soia	50 mg
sodio	0,03 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile o per infusione.
Emulsione olio in acqua, bianca lattescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il Propofol B. Braun 5 mg/ml è un anestetico generale endovenoso a breve durata d'azione indicato per:

- l'induzione dell'anestesia generale in adulti e bambini di età >1 mese;
- l'induzione della sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche in adulti e bambini di età superiore a 1 mese;
- per la sedazione di breve termine per procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in combinazione con anestesia locale o regionale, solo negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Istruzioni generali

Il Propofol B. Braun 5 mg/ml deve essere somministrato solo in ospedali o in *day hospital* adeguatamente attrezzati da medici specialisti in anestesia o nella cura di pazienti in terapia intensiva. Le funzioni circolatorie e respiratorie devono essere continuamente monitorate (es. ECG, pulsossimetro) e devono essere sempre prontamente disponibili i mezzi per il mantenimento della pervietà delle vie aeree del paziente, per la ventilazione artificiale e altri mezzi di rianimazione. Per la sedazione durante interventi chirurgici o esami diagnostici, il Propofol B. Braun 5 mg/ml non deve essere somministrato dalla stessa persona che esegue la procedura chirurgica o diagnostica.
Propofol B. Braun 5 mg/ml è destinato all'uso in bambini, adolescenti e adulti, in particolare in caso di sensibilità al dolore, in quanto l'iniezione provoca meno dolore dei prodotti a concentrazione maggiore.

Generalmente, in aggiunta a Propofol B. Braun 5 mg/ml è necessaria la somministrazione supplementare di analgesici.

<u>Posologia</u>

Il Propofol B. Braun 5 mg/ml si somministra per via endovenosa. Il dosaggio viene stabilito individualmente, in base alla risposta del paziente.

- *Anestesia generale negli adulti*

<u>Induzione dell'anestesia:</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per l'induzione dell'anestesia il Propofol B. Braun 5 mg/ml deve essere titolato (20-40 mg di propofol ogni 10 secondi) in base alla risposta del paziente, fino alla comparsa dei segni clinici dell'anestesia. Per la maggior parte dei pazienti adulti di età inferiore ai 55 anni sono necessari solitamente dosi comprese tra 1,5 e 2,5 mg di propofol per kg di peso corporeo. A seconda delle esigenze cliniche possono essere somministrate iniezioni in bolo ripetute.
Nei pazienti di età superiore e nei pazienti appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA, soprattutto quelli con funzione cardiaca compromessa, il dosaggio richiesto sarà inferiore e la dose totale di propofol può essere ridotta a 1 mg/kg di peso corporeo o meno. In questi pazienti devono essere applicate velocità di somministrazione inferiori (circa 4 ml di Propofol B. Braun 5 mg/ml, corrispondenti a 20 mg di propofol ogni 10 secondi).

- *Induzione dell'anestesia generale in bambini con età superiore ad 1 mese:*

Per l'induzione dell'anestesia il Propofol B. Braun 5 mg/ml deve essere titolato lentamente, in base alla risposta del paziente, fino alla comparsa dei segni clinici dell'anestesia. Il dosaggio deve essere regolato in base all'età e/o al peso corporeo.
Per la maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni sono richiesti circa 2,5 mg di propofol per kg di peso corporeo per l'induzione dell'anestesia. Nei bambini più piccoli, specialmente nell'età tra 1 mese e 3 anni, può essere necessaria una dose più elevata (2,5-4 mg di propofol per kg di peso corporeo).
Propofol B. Braun 5 mg/ml è controindicato nel mantenimento dell'anestesia (vedere anche paragrafo 4.3).
Per pazienti con classe ASA III e IV sono raccomandate dosi più basse (vedere anche paragrafo 4.4).

- *Sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche negli adulti*

Per la sedazione nell'ambito di procedure chirurgiche e diagnostiche, la dose e la velocità di somministrazione devono essere regolate in base alla risposta clinica. Nella maggior parte dei pazienti, per indurre sedazione è richiesta una dose compresa tra 0,5 e 1 mg di propofol per kg di peso corporeo, somministrata in 1-5 minuti. Per il mantenimento della sedazione, titolare l'infusione di Propofol B. Braun 5 mg/ml in base al livello di sedazione richiesto, servendosi, ad esempio, di una pompa siringa. Per la maggior parte dei pazienti saranno necessari 1,5-4,5 mg di propofol per kg di peso corporeo per ora. Nei casi in cui si renda necessario un rapido aumento della profondità di sedazione possono essere somministrate dosi in bolo addizionali di 10-20 mg di propofol (2-4 ml di Propofol B. Braun 5 mg/ml).
Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti di classe ASA III e IV possono essere necessarie dosi inferiori di Propofol B. Braun 5 mg/ml e la velocità di somministrazione deve eventualmente essere ridotta.

- *Induzione della sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche in bambini oltre 1 mese di età*

Le dosi e la velocità di somministrazione devono essere regolate all'intensità di sedazione richiesta e alla risposta clinica. Per la maggior parte dei pazienti pediatrici sono richiesti 1-2 mg/kg per peso corporeo di propofol per l'inizio della sedazione.
Per pazienti con classe ASA III e IV possono essere richieste dosi più basse.

Modo e durata della somministrazione

- *Modo di somministrazione*

Uso endovenoso
Il Propofol B. Braun 5 mg/ml si somministra non diluito per via endovenosa tramite iniezione, oppure tramite infusione continua dopo diluizione con soluzione di glucosio 50 mg/ml (5% p/v) o soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9% p/v).
Agitare i contenitori prima dell'uso.
Prima dell'uso, il collo della fiala deve essere pulito con alcol per uso medico (spray o tampone imbevuto).
Dopo l'uso eliminare i contenitori vuoti richiusi.
Il Propofol B. Braun 5 mg/ml non contiene conservanti antimicrobici e può consentire un'eventuale crescita batterica. Pertanto il Propofol B. Braun 5 mg/ml deve essere aspirato in modo asettico in una siringa sterile subito dopo l'apertura della fiala. La somministrazione deve avvenire immediatamente. Le condizioni di asepsi relative a Propofol B. Braun 5 mg/ml ed all'apparecchiatura per l'infusione devono essere garantite per tutto il periodo dell'infusione.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il contenuto di una fiala di Propofol B. Braun 5 mg/ml e di qualsiasi siringa contenente Propofol B. Braun 5 mg/ml sono monouso per un singolo paziente.
Se è previsto l'uso di set di infusione con filtri, questi devono essere permeabili ai lipidi.
Somministrazione di Propofol B. Braun 5 mg/ml non diluito.
In caso di somministrazione continua di Propofol B. Braun 5 mg/ml, la velocità di somministrazione deve sempre essere controllata con dispositivi idonei, ad es. con una pompa siringa. Gli eventuali residui di Propofol B. Braun 5 mg/ml presenti al termine della somministrazione devono essere eliminati.

Infusione di Propofol B. Braun 5 mg/ml diluito

Per la somministrazione di Propofol B. Braun 5 mg/ml diluito devono sempre essere utilizzate burette, contagocce, pompe a siringa o pompe a infusione volumetrica per controllare la velocità d'infusione ed evitare il rischio di infusioni accidentali incontrollate di grandi volumi di Propofol B. Braun 5 mg/ml diluito.
La diluizione massima non deve essere superiore a 1 parte di Propofol B. Braun 5 mg/ml più 4 parti di soluzione di glucosio 50 mg/ml (5% p/v) o soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9% p/v) (concentrazione minima: 1 mg propofol/ml).
Per i diluenti idonei fare riferimento al paragrafo 6.6.
Il dolore dell'iniezione iniziale può essere ridotto con l'aggiunta di lidocaina a Propofol B. Braun 5 mg/ml: una parte di lidocaina iniettabile 10 mg/ml (1%), priva di conservanti, può essere aggiunta a 40 parti di Propofol B. Braun 5 mg/ml.
Prima di somministrare i miorilassanti atracurium o mivacurium dopo il Propofol B. Braun 5 mg/ml attraverso la stessa linea di infusione endovenosa, si raccomanda di sciacquare la linea di infusione.

- *Durata della somministrazione*

Il Propofol B. Braun 5 mg/ml può essere somministrato per un periodo massimo di 1 ora.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. o alle arachidi o alla soia.
Propofol B. Braun 5 mg/ml è controindicato:

- per il mantenimento dell'anestesia generale;
- per il mantenimento della sedazione nell'ambito di procedure diagnostiche e chirurgiche nei bambini;
- per la sedazione per la terapia intensiva.

La sicurezza e l'efficacia per questi gruppi d'età non sono state dimostrate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Propofol deve essere somministrato da personale qualificato in anestesia (o, nel caso, da medici qualificati per l'assistenza ai pazienti in Terapia intensiva).
I pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio costante e devono essere sempre disponibili le attrezzature atte al mantenimento della pervietà delle vie aeree, per la ventilazione artificiale, per la supplementazione di ossigeno e altre attrezzature per la rianimazione. Propofol non deve essere somministrato dalla persona che esegue le procedure diagnostiche o chirurgiche.
Sono stati segnalati l'abuso di propofol e la dipendenza da propofol, prevalentemente da parte del personale sanitario. Come per altri anestetici generali, la somministrazione di propofol senza un supporto alle vie aeree potrebbe dare luogo a complicanze respiratorie fatali.
Quando si somministra il propofol per la sedazione cosciente, per procedure chirurgiche e diagnostiche, è necessario effettuare il monitoraggio continuo dei pazienti per rilevare eventuali segni iniziali di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.
In caso di boli ripetuti per l'induzione dell'anestesia, la quantità massima di lipidi somministrata non deve superare 150 mg di lipidi/kg/h, corrispondenti a 1,5 ml/kg/h di Propofol B. Braun 5 mg/ml.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Come con altri agenti sedativi, l'uso di propofol per la sedazione nel corso di procedure operatorie può indurre la comparsa di movimenti involontari del paziente. Durante le procedure che richiedono l'immobilità questi movimenti possono essere pericolosi per il campo operatorio.
Dopo l'utilizzo di propofol è necessario attendere per un tempo adeguato prima di dimettere il paziente, in modo da garantire il completo ristabilimento. In casi rarissimi, all'uso di propofol si può associare lo sviluppo di un periodo di incoscienza postoperatoria, eventualmente accompagnata da un aumento del tono muscolare. Ciò può essere preceduto, ma non necessariamente, da una fase di veglia. Il recupero avviene spontaneamente, ma si deve effettuare un'assistenza adeguata al paziente non cosciente.
La compromissione indotta da propofol di solito non è più rilevabile oltre le 12 ore. Nel consigliare i pazienti circa:

- l'opportunità di essere accompagnati nel lasciare il luogo in cui è avvenuta la somministrazione;
- i tempi per la ripresa di attività pericolose o che richiedono competenza, come la guida;
- l'uso di altri agenti potenzialmente sedativi (es. benzodiazepine, oppioidi, alcol);

si deve tenere conto degli effetti del propofol, della procedura, delle terapie concomitanti, dell'età e della condizione del paziente.
Come con altri agenti per uso endovenoso, procedere con cautela nel caso di pazienti con compromessa funzione cardiaca, respiratoria, renale o epatica, oppure in pazienti ipovolemici o debilitati. La clearance di propofol è dipendente dal flusso del sangue, pertanto, trattamenti concomitanti che riducono la gittata cardiaca ridurranno anche la clearance di propofol.
Propofol non ha attività vagolitica ed è stato associato a casi segnalati di bradicardia (occasionalmente profonda) e persino di asistolia. La somministrazione per via endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione dell'anestesia deve essere presa in considerazione, soprattutto in situazioni dove è probabile che predomini il tono vagale oppure quando propofol viene utilizzato in combinazione con altri agenti che possono provocare bradicardia.
Quando si somministra propofol a un paziente epilettico, può esserci il rischio di convulsioni.
Si deve procedere con particolare attenzione nei pazienti con disturbi del metabolismo lipidico e in altre condizioni in cui è necessaria cautela nell'utilizzo di emulsioni lipidiche.

Popolazione pediatrica

L'uso di propofol non è raccomandato nei neonati dato che questa popolazione di pazienti non è stata studiata completamente. I dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) indicano che la clearance è considerevolmente ridotta in neonati e mostra una variabilità inter-individuale molto elevata. Può manifestarsi relativo sovradosaggio somministrando dosi consigliate per bambini più grandi con conseguente depressione cardiovascolare grave.

Propofol non deve essere usato in pazienti di 16 anni d'età o più giovani per la sedazione in terapia intensiva in quanto la sicurezza e l'efficacia di propofol per la sedazione in questo gruppo d'età non sono state dimostrate (vedere sezione 4.3).

Raccomandazioni per la gestione nell'Unità di terapia intensiva

L'uso di propofol per la sedazione in terapia intensiva è stato associato a un gruppo di disturbi metabolici e di carenze negli apparati degli organi che possono portare alla morte. Sono state ricevute segnalazioni di associazioni delle seguenti condizioni: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkaliemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (segmento ST elevato e onda T convessa) e insufficienza cardiaca rapidamente progressiva, di solito non responsiva al trattamento inotropo di supporto. Le associazioni tra questi eventi sono state indicate come **sindrome da infusione di propofol.** Questi eventi sono stati maggiormente visti in pazienti con ferite gravi alla testa e in bambini con infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosi in eccesso rispetto a quelle raccomandate per gli adulti in sedazione in terapia intensiva.
Quelli che seguono sembrano essere i principali fattori di rischio per lo sviluppo di tali eventi: ridotto rilascio di ossigeno a livello tissutale; grave lesione neurologica e/o sepsi; dosaggi elevati di uno o più dei seguenti agenti farmacologici: vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o propofol (di solito a dosi superiori a 4 mg/kg/h per più di 48 ore).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I medici prescrittori devono prestare attenzione a tali eventi in pazienti con i fattori di rischio di cui sopra e sospendere immediatamente propofol quando si sviluppano i segnali sopra descritti. Tutti gli agenti sedativi e terapeutici utilizzati nell'Unità di terapia intensiva (UTI), devono essere dosati in modo da mantenere su valori ottimali i parametri emodinamici e di rilascio dell'ossigeno. I pazienti con elevata pressione intracranica (PIC) devono ricevere un appropriato trattamento a supporto della pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche del trattamento. Si raccomanda ai medici di non superare, se possibile, il dosaggio di 4 mg/kg/h.

Adeguata attenzione deve essere adoperata in pazienti con disfunzioni del metabolismo dei lipidi e in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate cautamente.

Si raccomanda di monitorare i livelli di lipidi nel sangue se propofol è somministrato a pazienti ritenuti particolarmente a rischio particolare di sovaccarico di lipidi. La somministrazione di propofol deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che i lipidi sono eliminati dal corpo in modo inadeguato. Se il paziente sta ricevendo in concomitanza altri lipidi per via endovenosa, deve esserne ridotta la quantità in modo da considerare la quantità di lipidi infusa come parte della formulazione di propofol; 1 ml di Propofol B. Braun contiene 0,1 g di lipidi.

Ulteriori precauzioni
Deve essere impiegata cautela nel trattare pazienti con malattia mitocondriale. Questi pazienti posso essere soggetti ad aggravamento della loro disfunzione se sottoposti ad anestesia, a chirurgia e a terapia intensiva. Il mantenimento della normotermia, dell'apporto di carboidrati e una buona idratazione sono raccomandati per questo tipo di pazienti. La manifestazione precoce di aggravamento della malattia mitocondriale e della "sindrome da infusione di propofol" possono essere simili.
Propofol B. Braun 5 mg/ml non contiene conservanti antimicrobici e favorisce la crescita di microorganismi.
L'aspirazione di propofol deve essere effettuata in asepsi in una siringa o in un set da infusione sterili subito dopo l'apertura della fiala o dopo la rottura del sigillo della fiala. La somministrazione deve avere inizio immediatamente. L'asepsi deve essere mantenuta per tutta la durata dell'infusione, tanto per propofol quanto per l'attrezzatura per l'infusione. Eventuali liquidi di infusione aggiunti alla linea di propofol devono essere somministrati nelle vicinanze della cannula. Se sono utilizzati i set per infusione con filtri, questi devono essere permeabili ai lipidi.
Propofol e le siringhe che lo contengono sono monouso, per un singolo paziente. In conformità con le linee guida definite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare le 12 ore. Al termine della procedura (o allo scadere delle 12 ore, se tale limite sopraggiunge prima) si devono smaltire e sostituire adeguatamente il serbatoio di propofol e la linea di infusione.

Informazioni sugli eccipienti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio in 20 ml, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Propofol è stato utilizzato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale e con le premedicazioni utilizzate abitualmente, con i farmaci per il blocco neuromuscolare, con gli agenti inalanti e gli analgesici senza riscontrare incompatibilità farmacologiche. Quando l'anestesia generale o la sedazione vengono impiegate in aggiunta alle tecniche di anestesia regionale possono essere necessarie dosi ridotte di propofol. Ipotensione profonda è stata riportata a seguito di induzione di anestetico con propofol in pazienti trattati con rifampicina.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La sicurezza di propofol durante la gravidanza non è stata stabilita.
Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Propofol non deve essere somministrato a donne in gravidanza se non quando assolutamente necessario. Il propofol attraversa la placenta e può causare depressione neonatale. Tuttavia è possibile utilizzare propofol durante l'aborto indotto.

Allattamento

Studi effettuati su madri in allattamento mostrano che piccole quantità di propofol vengono escrete nel latte umano. Quindi le donne non devono allattare per 24 ore dopo la somministrazione di propofol. Il latte prodotto in questo lasso di tempo deve essere eliminato.

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

Si devono avvisare i pazienti che per qualche tempo dopo l'uso di propofol si potrebbe verificare una compromissione della capacità di svolgere attività che richiedono competenza, come la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.
La compromissione indotta da propofol di solito non è più riscontrabile una volta trascorse 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia o della sedazione con propofol sono di solito tranquilli, con minimi segni di agitazione. Le ADR più comunemente riportate sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili per un agente anestetico/sedativo, come l'ipotensione. La natura, la gravità e l'incidenza degli eventi avversi osservati nei pazienti che assumono propofol possono essere correlate alla condizione del ricevente e alle procedure operative o terapeutiche intraprese.

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetti indesiderati**
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro(<1/10.000)	Anafilassi, che può comprendere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Frequenza non nota (9)	Acidosi metabolica (5), iperkaliemia (5), iperlipidemia (5).
Disturbi psichiatrici	Frequenza non nota (9)	Euforia, abuso di farmaci e dipendenza dal farmaco (8).
Patologie del sistema nervoso	Comune (>1/100, <1/10)	Cefalea nella fase di recupero.
	Raro (>1/10.000, <1/1.000)	Movimenti epilettiformi, comprese convulsioni e opistotono durante l'induzione, il mantenimento e il recupero.
	Molto raro (<1/10.000)	Incoscienza postoperatoria.
	Frequenza non nota (9)	Movimenti involontari.
Patologie cardiache	Comune (>1/100, <1/10)	Bradicardia (1).
	Molto raro (<1/10.000)	Edema polmonare.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Frequenza non nota (9)	Aritmia cardiaca (5), scompenso cardiaco (5), (7).
Patologie vascolari	Comune (>1/100, <1/10)	Ipotensione (2).
	Non comune (>1/1.000, <1/100)	Trombosi e flebite al sito di iniezione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune (>1/100, <1/10)	Apnea transitoria durante l'induzione.
	Frequenza non nota (9)	Depressione respiratoria (dose-dipendente).
Patologie gastrointestinali	Comune (>1/100, <1/10)	Nausea e vomito durante la fase di recupero.
	Molto raro (<1/10.000)	Pancreatite.
Patologie epatobiliari	Frequenza non nota (9)	Epatomegalia (5).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Frequenza non nota (9)	Rabdomiolisi (3), (5).
Patologie renali e urinarie	Molto raro (<1/10.000)	Alterazione del colore delle urine in seguito a somministrazione prolungata .
	Frequenza non nota (9)	Insufficienza renale (5).
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro (<1/10.000)	Disinibizione sessuale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune (>1/10)	Dolore locale durante l'induzione (4).
	Molto raro (<1/10 000)	Necrosi del tessuto (10) a seguito di accidentale somministrazione extravascolare.
	Frequenza non nota (9)	Dolore locale, gonfiore, a seguito di accidentale somministrazione extravascolare.
Esami diagnostici	Frequenza non nota (9)	ECG tipo Brugada (5), (6).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Molto raro (<1/10.000)	Febbre postoperatoria.

(1) Le bradicardie gravi sono rare. Vi sono state rare segnalazioni di progressione all'asistolia.

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

(3) Sono giunte segnalazioni molto rare di rabdomiolisi in seguito a somministrazione di propofol a dosi superiori a 4 mg/kg/h per la sedazione in UTI.

(4) Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene dell'avambraccio e della fossa antecubitale di diametro maggiore. Con Propofol B. Braun 5 mg/ml il dolore locale può essere ridotto al minimo anche somministrando lidocaina in concomitanza.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

(5) La combinazione di questi eventi, segnalata come "sindrome da infusione di propofol", si può osservare in pazienti gravemente ammalati che spesso presentano molteplici fattori di rischio per lo sviluppo degli eventi. Vedere paragrafo 4.4.
(6) ECG tipo Brugada: elevazione del segmento ST e onda T convessa nell'ECG.
(7) Scompenso cardiaco rapidamente progressivo (in alcuni casi a esito fatale) in soggetti adulti. Di solito, in tali casi lo scompenso cardiaco non rispondeva al trattamento inotropo di supporto.
(8) Abuso e dipendenza da propofol, prevalentemente da parte del personale sanitario.
(9) Non nota perché non stimabile dai dati disponibili dagli studi clinici.
(10) Sono state riportate necrosi dove la vitalità del tessuto è stata alterata.

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio accidentale può causare depressione cardio-respiratoria. La depressione respiratoria deve essere trattata con la respirazione 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 agenti pressori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali, codice ATC: N01AX10.
Meccanismo d'azione, effetto farmacodinamico
Dopo l'iniezione endovenosa di Propofol B. Braun 5 mg/ml, l'effetto ipnotico sopravviene rapidamente. A seconda della velocità di iniezione, il tempo di induzione dell'anestesia varia tra i 30 e i 40 secondi. La durata di azione dopo la somministrazione di un unico bolo è breve, a causa del rapido metabolismo ed escrezione (4-6 minuti).
Con il programma di dosaggio raccomandato non si è osservato alcun accumulo clinicamente rilevante di propofol dopo l'iniezione ripetuta di boli.
I pazienti riprendono coscienza rapidamente.
Occasionalmente durante l'induzione dell'anestesia si possono verificare bradicardia e ipotensione, probabilmente a causa della mancanza di attività vagolitica. Solitamente la situazione cardio-circolatoria si normalizza durante la fase di mantenimento dell'anestesia.
Il razionale per lo sviluppo del Propofol B. Braun 5 mg/ml fu la riduzione del dolore nel punto di iniezione; questo fu chiaramente dimostrato in due studi clinici, uno su bambini e uno su adulti.
In confronto con le emulsioni pure di trigliceridi a catena lunga, con la formulazione di propofol in emulsione mista di trigliceridi a catena media e a catena lunga si ottengono concentrazioni inferiori di propofol libero nella fase acquosa. Tale differenza può spiegare la ridotta frequenza e intensità del dolore osservata con le formulazioni di Propofol B. Braun in studi clinici comparativi, in particolare con Propofol B. Braun 5 mg/ml, per via della concentrazione molto bassa di propofol libero.
Popolazione pediatrica
Studi limitati sulla durata dell'anestesia basata su propofol indicano che la sicurezza e l'efficacia rimangono inalterate fino a 4 ore. L'evidenza in letteratura dell'uso nei bambini documenta l'utilizzo di propofol per procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza o efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione
Dopo la somministrazione endovenosa, circa il 98% del propofol si lega alle proteine plasmatiche.
Dopo la somministrazione endovenosa mediante boli, il livello iniziale di propofol nel sangue scende velocemente in seguito alla rapida distribuzione in diversi comparti (fase α). L'emivita di distribuzione è stata calcolata intorno ai 2-4 minuti.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Durante l'eliminazione, il calo dei livelli ematici è più lento. L'emivita di eliminazione durante la fase β varia da 30 a 60 minuti. Successivamente si evidenzia un terzo comparto profondo che rappresenta la ridistribuzione del propofol dai tessuti irrorati più debolmente.
Il volume centrale della distribuzione è compreso tra 0,2 e 0,79 l/kg di peso corporeo, il volume di distribuzione, allo stato stazionario, è compreso tra 1,8-5,3 l/kg di peso corporeo.
Biotrasformazione
Propofol è metabolizzato prevalentemente nel fegato con la formazione di glucuronidi di propofol e di glucuronidi e coniugati di solfato del relativo chinolo. Tutti i metaboliti sono inattivi.
Eliminazione
Propofol viene eliminato rapidamente dall'organismo (clearance totale di circa 2 l/min). La clearance avviene attraverso il metabolismo, prevalentemente nel fegato, dove è dipendente dal flusso ematico. La clearance è più elevata nei bambini rispetto agli adulti. Circa l'88% della dose somministrata viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti. Solo lo 0,3% viene escreto non modificato nelle urine.
Popolazione pediatrica
Dopo una dose singola intravenosa di 3 mg/kg di peso corporeo, la clearance di propofol è aumentata con l'età nel modo seguente: la clearance mediana era considerevolmente più bassa in neonati al di sotto di un mese di età (n=25) (20 ml/kg/min) se confrontata a bambini più grandi (n=36, fascia di età da 4 mesi a 7 anni). Inoltre la variabilità interindividuale era considerevole in neonati (fascia da 3,7 a 78 ml/kg/min). A causa di questi dati sperimentali limitati che indicano una grande variabilità, non possono essere fornite dosi consigliate per questo gruppo di età.
La clearance mediana di propofol in bambini più grandi dopo un bolo singolo di 3 mg/kg era di 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).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute o genotossicità. Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.
Gli studi pubblicati sugli animali (primati inclusi) a dosi che inducono un'anestesia da lieve a moderata dimostrano che l'uso di anestetici nella fase di rapida crescita cerebrale o sinaptogenesi determina una perdita di cellule nel cervello in fase di sviluppo, che può essere associata a deficit cognitivi prolungati. La rilevanza clinica di questi dati non clinici non è nota.
Non sono stati osservati effetti teratogeni.
In studi di tolleranza locale l'iniezione intramuscolare ha provocato danno tissutale intorno al punto di iniezione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio raffinato di soia,
trigliceridi a catena media,
glicerolo,
lecitina d'uovo,
sodio oleato,
acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo la prima apertura**:** usare immediatamente.
Dopo diluizione secondo indicazione**:** il prodotto diluito deve essere somministrato immediatamente dopo la preparazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Questo medicinale viene fornito in fiale di vetro da 20 ml.
Le fiale sono in vetro incolore (tipo I) secondo la Farmacopea Europea.
Confezioni:
Fiale di vetro: 5x20ml.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normativa locale vigente.
Agitare i contenitori prima dell'uso.
Solo per uso singolo in un solo paziente. Eventuali residui non utilizzati devono essere eliminati.
Se si notano due strati dopo che il prodotto è stato agitato, esso non deve essere utilizzato.
Propofol B. Braun 5 mg/ml può essere miscelato solo con i seguenti prodotti: soluzione di glucosio 50 mg/ml (5% p/v), soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9% p/v) e lidocaina iniettabile 10 mg/ml (1%) senza conservanti (vedere paragrafo 4.2, capoverso "Infusione di Propofol B. Braun 5 mg/ml diluito").
È possibile la somministrazione contemporanea di Propofol B. Braun 5 mg/ml insieme ad una soluzione di glucosio 50 mg/ml (5% p/v), o una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9% p/v) mediante un connettore a Y in prossimità del sito di iniezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun Straße 1
34212 Melsungen, Germania

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

5 fiale di vetro da 20 ml A.I.C. n. 035911080

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 febbraio 2010
Data del rinnovo più recente: 05 giugno 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) emulsione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) contiene:

	in 1 ml	in 1 fiala da 10 ml	in 1 fiala o flaconcino da 20 ml	in 1 flaconcino da 50 ml	in 1 flaconcino da 100 ml
Propofol	10 mg	100 mg	200 mg	500 mg	1000 mg

Eccipienti *con effetti noti*:
1 ml di emulsione iniettabile o per infusione contiene:
olio di soia raffinato 50 mg;
sodio 0,03 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile o per infusione.
Emulsione olio in acqua, bianca lattescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) è un anestetico generale endovenoso ad azione rapida per:

- induzione e mantenimento dell'anestesia generale, in adulti e bambini con età superiore ad 1 mese;
- sedazione di pazienti ventilati con età superiore ai 16 anni in unità di terapia intensiva;
- sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in combinazione con anestesia locale o regionale in adulti e bambini con età superiore a 1 mese.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Istruzioni generali

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) deve essere somministrato solo in ospedali o in day hospital adeguatamente attrezzati da medici specialisti in anestesia o nella cura di pazienti in terapia intensiva. Le funzioni circolatorie e respiratorie devono essere continuamente monitorate (es. ECG, pulsossimetro) e devono essere sempre prontamente disponibili i mezzi per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, per la ventilazione artificiale e altri mezzi di rianimazione. Per la sedazione durante interventi chirurgici o esami diagnostici, il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) non deve essere somministrato dalla stessa persona che esegue la procedura chirurgica o diagnostica.
Generalmente in aggiunta al Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) sono necessari altri medicinali analgesici.

Posologia

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) si somministra per via endovenosa. Il dosaggio viene stabilito individualmente, in base alla risposta del paziente.

- *Anestesia generale negli adulti*

Induzione dell'anestesia

Per l'induzione dell'anestesia il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) deve essere titolato (20-40 mg di propofol ogni 10 secondi) in base alla risposta del paziente, fino alla comparsa dei segni clinici

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dell'anestesia. Per la maggior parte dei pazienti adulti di età inferiore ai 55 anni sono necessarie solitamente dosi comprese tra 1,5 e 2,5 mg/kg di peso corporeo.
Nei pazienti di età superiore e nei pazienti appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA, soprattutto quelli con funzione cardiaca compromessa, il dosaggio richiesto sarà inferiore e la dose totale di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) può essere ridotta a 1 mg/kg di peso corporeo o meno. In questi pazienti devono essere applicate velocità di somministrazione inferiori (circa 2 ml, corrispondenti a 20 mg ogni 10 secondi).

Mantenimento dell'anestesia
L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) tramite infusione continua o con iniezione di boli ripetuti. Se si utilizza una tecnica che implica l'iniezione di boli ripetuti, si possono somministrare dosi addizionali tra 25 mg (2,5 ml di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml)) e 50 mg (5,0 ml di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml)), a seconda delle esigenze cliniche. Per il mantenimento dell'anestesia con infusione continua, le dosi richieste sono solitamente comprese tra 4-12 mg/kg di peso corporeo/h.
Nei pazienti anziani, in pazienti in condizioni generali precarie oppure appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA e in pazienti ipovolemici, il dosaggio può essere ridotto ulteriormente in relazione alla gravità delle condizioni del paziente e alla tecnica anestetica utilizzata.

- *Anestesia generale in bambini con età superiore ad 1 mese*

Induzione dell'anestesia
Per l'induzione dell'anestesia il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) deve essere titolato lentamente, in base alla risposta del paziente, fino alla comparsa dei segni clinici dell'anestesia. Il dosaggio deve essere regolato in base all'età e/o al peso corporeo.
Per la maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni sono necessari circa 2,5 mg/kg per peso corporeo di propofol per l'induzione dell'anestesia. Nei bambini più piccoli, specialmente nell'età tra 1 mese e 3 anni, può essere necessaria una dose più elevata (2,5-4 mg/kg per peso corporeo).

Mantenimento dell'anestesia generale
L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol B. Braun 10 mg/ml con infusione o con iniezione di boli ripetuti per mantenere l'intensità di anestesia richiesta. La velocità di somministrazione richiesta varia considerevolmente tra pazienti, ma velocità di 9-15 mg/kg/h solitamente permettono il raggiungimento di una anestesia soddisfacente. Nei bambini più piccoli, specialmente nell'età tra 1 mese e 3 anni, può essere necessaria una dose più elevata.
Dosaggi inferiori sono raccomandati per pazienti appartenenti alle classi di grado ASA III e IV (vedere paragrafo 4.4).

- *Sedazione di pazienti ventilati in unità di terapia intensiva.*

Per la sedazione durante terapia intensiva si raccomanda che propofol sia somministrato per infusione continua. La velocità di infusione deve essere determinata dalla profondità di sedazione desiderata. Nella maggior parte dei pazienti una sufficiente sedazione può essere ottenuta con un dosaggio di 0,3-4 mg/kg/h di propofol (vedere anche paragrafo 4.4). Propofol non è indicato per la sedazione in terapia intensiva di pazienti di età pari o inferiore a 16 anni (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di propofol con il sistema TCI (Target Controlled Infusion - Dispositivi di Infusione Controllata) non è consigliata per la sedazione nelle unità di terapia intensiva.

- *Sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche negli adulti*

Per indurre sedazione durante procedure chirurgiche e diagnostiche, le dosi e la velocità di somministrazione devono essere regolate in base alla risposta clinica. Per la maggior parte dei pazienti è necessario somministrare 0,5-1 mg/kg di peso corporeo per 1-5 minuti affinché abbia inizio la sedazione. Il mantenimento della sedazione può essere ottenuto titolando l'infusione di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) in accordo al livello di sedazione richiesto. Per la maggior parte dei pazienti è necessario somministrare 1,5-4,5 mg/kg di peso corporeo/h. L'infusione può essere integrata con la somministrazione di boli di 10-20 mg (1-2 ml di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml)), qualora sia necessario un rapido aumento della profondità della sedazione. Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA, possono essere richieste dosi più basse di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) e può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione.

➢ *Sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche in bambini di età superiore ad un mese*

Le dosi e la velocità di somministrazione devono essere regolate secondo l'intensità di sedazione richiesta e la risposta clinica. La maggior parte dei pazienti pediatrici necessita di 1-2 mg per kg per peso corporeo di propofol per l'inizio della sedazione. Il mantenimento della sedazione può essere compiuto titolando il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) come infusione al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei pazienti necessita di 1,5-9 mg/kg/h di propofol. L'infusione può essere integrata attraverso bolo di somministrazione fino a 1 mg/kg peso corporeo se è richiesto un rapido aumento dell'intensità di sedazione.
Dosaggi inferiori possono essere richiesti in pazienti appartenenti alle classi di grado ASA III e IV.

Modo e durata della somministrazione

➢ *Modo di somministrazione*

Uso endovenoso
Il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) si somministra per via endovenosa tramite infusione continua o iniezione, sia non diluito che diluito con soluzione di glucosio 5% p/v o soluzione di sodio cloruro 0,9% p/v, oltre che in soluzione con sodio cloruro 0,18% p/v e soluzione di glucosio 4% p/v (vedere anche paragrafo 6.6).
I contenitori devono essere agitati prima dell'uso.
Prima dell'uso, il collo della fiala o la superficie del tappo in gomma del flaconcino devono essere puliti con alcol per uso medico (spray o tampone imbevuto). Dopo l'uso eliminare i contenitori vuoti richiusi.
Il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) non contiene conservanti antimicrobici e può consentire un'eventuale crescita batterica. Pertanto il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) deve essere aspirato in modo asettico in una siringa sterile subito dopo l'apertura della fiala. La somministrazione deve avvenire immediatamente. Le condizioni di asepsi relative a Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) ed all'apparecchiatura per l'infusione devono essere garantite per tutto il periodo dell'infusione.
Gli eventuali medicinali o i fluidi aggiunti ad un'infusione in corso di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) devono essere somministrati in prossimità del sito di inserimento della cannula. Il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) non deve essere somministrato usando set per infusione con filtri microbiologici.
Il contenuto di una fiala o di un flaconcino di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) e delle siringhe contenenti Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) sono destinati ad essere impiegati **una sola volta su un solo paziente**.

Infusione di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) non diluito
Quando si somministra il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) mediante infusione continua, si raccomanda di usare sempre burette, contagocce, pompe a siringa o pompe a infusione volumetrica per controllare la velocità di infusione. Come stabilito per la somministrazione per via parenterale di tutti i tipi di emulsioni lipidiche, la durata dell'infusione continua di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) da **un solo** sistema di infusione non deve superare le 12 ore. La linea di infusione e il contenitore di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) devono essere eliminati e sostituiti al massimo dopo 12 ore. Gli eventuali residui di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) al termine dell'infusione o dopo la sostituzione del sistema di infusione devono essere eliminati.

Infusione di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) diluito
Per somministrare infusioni di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) diluito, si raccomanda di usare sempre burette, contagocce, pompe a siringa o pompe a infusione volumetrica per controllare la velocità di infusione e per evitare il rischio di infusione accidentale non controllata di grossi volumi di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) diluito.
La diluizione massima non deve eccedere 1 parte di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) con 4 parti di soluzione di glucosio 5% p/v o soluzione di sodio cloruro 0,9% p/v, oppure soluzione di sodio cloruro 0,18% p/v e soluzione di glucosio 4% p/v (concentrazione minima 2 mg di propofol/ml). La miscela deve

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

essere preparata in condizioni asettiche immediatamente prima della somministrazione e deve essere usata entro 6 ore dalla preparazione.
Per ridurre il dolore dell'iniezione iniziale, il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) può essere mescolato a lidocaina iniettabile all'1% senza conservanti (mescolare 20 parti di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) e fino ad un massimo di 1 parte di lidocaina iniettabile all'1%).

Prima di infondere miorilassanti come atracurio o mivacurio dopo il Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) attraverso la stessa linea endovenosa, si raccomanda di lavare la linea prima della somministrazione.
Propofol può anche essere utilizzato mediante TCI, dispositivi di infusione controllata. A causa dei diversi algoritmi disponibili sul mercato in relazione alle raccomandazioni di dosaggio, si raccomanda di attenersi al libretto di istruzioni per l'uso fornite dal produttore del dispositivo.

- *Durata della somministrazione*

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) può essere somministrato per un periodo massimo di 7 giorni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Propofol B. Braun 10 mg/ml contiene olio di semi di soia e non deve essere utilizzato in pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia.
Propofol B. Braun 10 mg/ml non deve essere utilizzato in pazienti di età pari o inferiore a16 anni, per sedazione per terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza e l'efficacia per questi gruppi d'età non sono state dimostrate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Propofol deve essere somministrato da personale qualificato in anestesia (o, nel caso, da medici qualificati per l'assistenza ai pazienti in Terapia intensiva).

I pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio costante e devono essere sempre disponibili le attrezzature atte al mantenimento della pervietà delle vie aeree, per la ventilazione artificiale, per la supplementazione di ossigeno e altre attrezzature per la rianimazione. Propofol non deve essere somministrato dalla persona che esegue le procedure diagnostiche o chirurgiche.

Sono stati segnalati l'abuso di propofol e la dipendenza da propofol, prevalentemente da parte del personale sanitario. Come per altri anestetici generali, la somministrazione di propofol senza un supporto alle vie aeree potrebbe dare luogo a complicanze respiratorie fatali.

Quando si somministra il propofol per la sedazione cosciente, per procedure chirurgiche e diagnostiche, è necessario effettuare il monitoraggio continuo dei pazienti per rilevare eventuali segni iniziali di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.

Come con altri agenti sedativi, l'uso di propofol per la sedazione nel corso di procedure chirurgiche può indurre la comparsa di movimenti involontari del paziente. Durante le procedure che richiedono l'immobilità questi movimenti possono essere pericolosi per la sede su cui si opera.

Dopo l'utilizzo di propofol è necessario attendere per un tempo adeguato prima di dimettere il paziente, in modo da garantire il completo ristabilimento. In casi rarissimi all'uso di propofol si può associare lo sviluppo di un periodo di incoscienza postoperatoria, eventualmente accompagnata da un aumento del tono muscolare. Ciò può essere preceduto, ma non necessariamente, da una fase di vigilanza. Il recupero avviene spontaneamente, ma si deve effettuare un'assistenza adeguata al paziente non cosciente.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La compromissione indotta da propofol di solito non è più rilevabile oltre le 12 ore. Nel consigliare i pazienti circa:

- l'opportunità di essere accompagnati nel lasciare il luogo in cui è avvenuta la somministrazione
- i tempi per la ripresa di attività pericolose o che richiedono competenza, come la guida
- l'uso di altri agenti potenzialmente sedativi (es. benzodiazepine, oppioidi, alcol)

si deve tenere conto degli effetti del propofol, della procedura, delle terapie concomitanti, dell'età e della condizione del paziente.

Come con altri agenti anestetici per uso endovenoso, procedere con cautela nel caso di pazienti con compromessa funzione cardiaca, respiratoria, renale o epatica, oppure in pazienti ipovolemici o debilitati. La clearance di propofol è dipendente dal flusso del sangue, quindi, trattamenti concomitanti che riducono la gittata cardiaca ridurranno anche la clearance di propofol.

Propofol non ha attività vagolitica ed è stato associato a casi segnalati di bradicardia (occasionalmente profonda) e persino di asistolia. La somministrazione per via endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione dell'anestesia deve essere presa in considerazione, soprattutto in situazioni dove è probabile che predomini il tono vagale oppure quando propofol viene utilizzato in combinazione con altri agenti che possono provocare bradicardia.

Quando si somministra propofol a un paziente epilettico, può esserci il rischio di convulsioni.

Si deve procedere con particolare attenzione nei pazienti con disturbi del metabolismo lipidico e in altre condizioni in cui è necessaria cautela nell'utilizzo di emulsioni lipidiche

Popolazione pediatrica
L'uso di propofol non è consigliato nei neonati dato che questa popolazione di pazienti non è stata studiata completamente. I dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) indicano che la clearance è ridotta considerevolmente nei neonati e mostra una variabilità inter-individuale molto elevata. Il sovradosaggio relativo può manifestarsi somministrando dosi consigliate per bambini più grandi con conseguente depressione cardiovascolare grave.

Propofol non deve essere usato in pazienti di 16 anni d'età o più giovani per la sedazione in terapia intensiva in quanto la sicurezza e l'efficacia di propofol per la sedazione in questo gruppo d'età non sono state dimostrate (vedere sezione 4.3).

Raccomandazioni per la gestione nell'Unità di terapia intensiva
L'uso di propofol per la sedazione in terapia intensiva è stato associato a un gruppo di disturbi metabolici e di carenze negli apparati degli organi che possono portare alla morte. Sono state ricevute segnalazioni di associazioni delle seguenti condizioni: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkaliemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (segmento ST elevato e onda T convessa) e insufficienza cardiaca rapidamente progressiva di solito non responsiva al trattamento inotropo di supporto. Le associazioni tra questi eventi sono state indicate come **sindrome da infusione di propofol.** Questi eventi sono stati maggiormente visti in pazienti con ferite gravi alla testa e in bambini con infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosi in eccesso rispetto a quelle raccomandate per gli adulti in sedazione in terapia intensiva.

Quelli che seguono sembrano essere i principali fattori di rischio per lo sviluppo di tali eventi: ridotto rilascio di ossigeno a livello tissutale; grave lesione neurologica e/o sepsi; dosaggi elevati di uno o più dei seguenti agenti farmacologici: vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o propofol (di solito a dosi superiori a 4 mg/kg/h per più di 48 ore).

I medici prescrittori devono prestare attenzione a tali eventi in pazienti con i fattori di rischio di cui sopra e sospendere immediatamente propofol quando si sviluppano i segnali di cui sopra descritti.. Tutti gli agenti

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sedativi e terapeutici utilizzati nell'Unità di terapia intensiva (UTI), devono essere dosati in modo da mantenere su valori ottimali i parametri emodinamici e di rilascio dell'ossigeno. I pazienti con elevata pressione intracranica (PIC) devono ricevere un appropriato trattamento a supporto della pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche del trattamento. Si raccomanda ai medici di non superare, se possibile, il dosaggio di 4 mg/kg/h.

Adeguata attenzione deve essere adoperata in pazienti con disfunzioni del metabolismo dei lipidi e in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate cautamente.

Si raccomanda di monitorare i livelli di lipidi nel sangue se propofol è somministrato a pazienti ritenuti particolarmente a rischio particolare di sovraccarico di lipidi. La somministrazione di propofol deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che i lipidi sono eliminati dal corpo in modo inadeguato. Se il paziente sta ricevendo in concomitanza altri lipidi per via endovenosa, deve esserne ridotta la quantità in modo da considerare la quantità di lipidi infusa come parte della formulazione di propofol; 1 ml di Propofol B. Braun contiene 0,1 g di lipidi.

Ulteriori precauzioni

Deve essere impiegata cautela nel trattare pazienti con malattia mitocondriale. Questi pazienti posso essere soggetti ad aggravamento della loro disfunzione se sottoposti ad anestesia, chirurgia e a terapia intensiva. Il mantenimento della normotermia, dell'apporto di carboidrati e una buona idratazione sono raccomandati per questo tipo di pazienti. La manifestazione precoce di aggravamento della malattia mitocondriale e della "sindrome da infusione di propofol" possono essere simili.
Propofol B. Braun 10 mg/ml non contiene conservanti antimicrobici e favorisce la crescita di microorganismi.

L'aspirazione di propofol deve essere effettuata in asepsi in una siringa o in un set da infusione sterili subito dopo l'apertura della fiala o dopo la rottura del sigillo del flaconcino. La somministrazione deve avere inizio immediatamente. L'asepsi deve essere mantenuta per tutta la durata dell'infusione tanto per propofol quanto per l'attrezzatura per l'infusione. Eventuali liquidi di infusione aggiunti alla linea di propofol devono essere somministrati nelle vicinanze della cannula. Se sono utilizzati i set per infusione con filtri, questi devono essere permeabili ai lipidi.

Propofol e le siringhe che lo contengono sono monouso, per un singolo paziente. In conformità con le linee guida definite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare le 12 ore. Al termine della procedura (o allo scadere delle 12 ore, se tale limite sopraggiunge prima) si devono smaltire e sostituire adeguatamente il serbatoio di propofol e la linea di infusione.

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio in 100 ml, quindi è sostanzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Propofol è stato utilizzato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale e con le premedicazioni utilizzate abitualmente, con i farmaci per il blocco neuromuscolare, con gli agenti inalanti e gli analgesici senza riscontrare incompatibilità farmacologiche. Quando l'anestesia generale o la sedazione vengono impiegate in aggiunta alle tecniche di anestesia regionale possono essere necessarie dosi ridotte di propofol. Ipotensione profonda è stata riportata a seguito di induzione di anestetico con propofol in pazienti trattati con rifampicina.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
La sicurezza di propofol durante la gravidanza non è stata stabilita.
Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Propofol non deve essere somministrato a donne in gravidanza se non quando assolutamente necessario. Il propofol attraversa la placenta e può causare depressione neonatale. Tuttavia è possibile utilizzare propofol durante l'aborto indotto.

Allattamento
Studi effettuati su madri in allattamento mostrano che piccole quantità di propofol vengono escrete nel latte umano. Quindi le donne non devono allattare per 24 ore dopo la somministrazione di propofol. Il latte prodotto in questo lasso di tempo deve essere eliminato.

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

Si devono avvisare i pazienti che per qualche tempo dopo l'uso di propofol si potrebbe verificare una compromissione della capacità di svolgere attività che richiedono competenza, come la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

La compromissione indotta da propofol di solito non è più riscontrabile una volta trascorse 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia o della sedazione con propofol sono di solito tranquilli, con minimi segni di agitazione. Le ADR più comunemente riportate sono effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili per un agente anestetico/sedativo, come l'ipotensione. La natura, la gravità e l'incidenza degli eventi avversi osservati nei pazienti che assumono propofol possono essere correlate alla condizione del ricevente e alle procedure operative o terapeutiche intraprese.

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetti indesiderati**
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro (<1/10.000)	Anafilassi, che può comprendere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Frequenza non nota (9)	Acidosi metabolica (5), iperkaliemia (5), iperlipidemia (5).
Disturbi psichiatrici	Frequenza non nota (9)	Euforia, abuso di farmaci e dipendenza dal farmaco (8).
Patologie del sistema nervoso	Comune (>1/100, <1/10)	Cefalea nella fase di recupero.
	Raro (>1/10.000, <1/1.000)	Movimenti epilettiformi, comprese convulsioni e opistotono durante l'induzione, il mantenimento e il recupero.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto raro (<1/10.000)	Incoscienza postoperatoria.
	Frequenza non nota (9)	Movimenti involontari.
Patologie cardiache	Comune (>1/100, <1/10)	Bradicardia (1).
	Molto raro (<1/10.000)	Edema polmonare.
	Frequenza non nota (9)	Aritmia cardiaca (5), scompenso cardiaco (5), (7).
Patologie vascolari	Comune (>1/100, <1/10)	Ipotensione (2).
	Non comune (>1/1.000, <1/100)	Trombosi e flebite al sito di iniezione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune (>1/100, <1/10)	Apnea transitoria durante l'induzione.
	Frequenza non nota (9)	Depressione respiratoria (dose-dipendente).
Patologie gastrointestinali	Comune (>1/100, <1/10)	Nausea e vomito durante la fase di recupero.
	Molto raro (<1/10.000)	Pancreatite.
Patologie epatobiliari	Frequenza non nota (9)	Epatomegalia (5).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Frequenza non nota (9)	Rabdomiolisi (3), (5).
Patologie renali e urinarie	Molto raro (<1/10.000)	Alterazione del colore delle urine in seguito a somministrazione prolungata.
	Frequenza non nota (9)	Insufficienza renale (5).
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro (<1/10.000)	Disinibizione sessuale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune (>1/10)	Dolore locale durante l'induzione (4).
	Molto raro (<1/10 000)	Necrosi del tessuto (10) a seguito di accidentale somministrazione extravascolare.
	Frequenza non nota (9)	Dolore locale, gonfiore, a seguito di accidentale somministrazione extravascolare.
Esami diagnostici	Frequenza non nota (9)	ECG tipo Brugada (5), (6).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Molto raro (<1/10.000)	Febbre postoperatoria.

(1) Le bradicardie gravi sono rare. Vi sono state rare segnalazioni di progressione all'asistolia.
(2) Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'uso di liquidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol.
(3) Sono giunte segnalazioni molto rare di rabdomiolisi in seguito a somministrazione di propofol a dosi superiori a 4 mg/kg/h per la sedazione in UTI.
(4) Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene dell'avambraccio e della fossa antecubitale di diametro maggiore. Con Propofol B. Braun 10 mg/ml il dolore locale può essere ridotto al minimo anche somministrando lidocaina in concomitanza.
(5) La combinazione di questi eventi, segnalata come "sindrome da infusione di propofol", si può osservare in pazienti gravemente ammalati che spesso presentano molteplici fattori di rischio per lo sviluppo degli eventi. Vedere paragrafo 4.4.
(6) ECG tipo Brugada: elevazione del segmento ST e onda T convessa nell'ECG.
(7) Scompenso cardiaco rapidamente progressivo (in alcuni casi a esito fatale) in soggetti adulti. Di solito in tali casi lo scompenso cardiaco non rispondeva al trattamento inotropo di supporto.
(8) Abuso e dipendenza da propofol, prevalentemente da parte del personale sanitario.
(9) Non nota perché non stimabile dai dati disponibili dagli studi clinici.
(10) Sono state riportate necrosi dove la vitalità del tessuto è stata alterata.

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio accidentale può causare depressione cardio-respiratoria. La depressione respiratoria deve essere trattata con la respirazione 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 agenti pressori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali, codice ATC: N01AX10.

Meccanismo d'azione, effetto farmacodinamico

Dopo l'iniezione endovenosa di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml), l'effetto ipnotico sopravviene rapidamente. A seconda della velocità di iniezione, il tempo di induzione dell'anestesia varia tra i 30 e i 40 secondi. La durata di azione dopo la somministrazione di un unico bolo è breve, a causa del rapido metabolismo ed escrezione (4-6 minuti).

Con il programma di dosaggio raccomandato non si è osservato alcun accumulo clinicamente rilevante di propofol dopo l'iniezione ripetuta di boli o dopo l'infusione.

I pazienti riprendono coscienza rapidamente.

Occasionalmente durante l'induzione dell'anestesia si possono verificare bradicardia e ipotensione, probabilmente a causa della mancanza di attività vagolitica. Solitamente la situazione cardio-circolatoria si normalizza durante la fase di mantenimento dell'anestesia.

Popolazione pediatrica

Studi limitati sulla durata dell'anestesia basata su propofol nei bambini indicano che la sicurezza e l'efficacia rimangono immutate fino a 4 ore. L'evidenza in letteratura dell'uso nei bambini documenta l'utilizzo in procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza ed efficacia.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione
Dopo la somministrazione endovenosa, circa il 98% del propofol si lega alle proteine plasmatiche.

Dopo la somministrazione endovenosa mediante boli, il livello iniziale di propofol nel sangue scende velocemente in seguito alla rapida distribuzione in diversi comparti (fase α). L'emivita di distribuzione è stata calcolata intorno ai 2-4 minuti.

Durante l'eliminazione, il calo dei livelli ematici è più lento. L'emivita di eliminazione durante la fase β varia da 30 a 60 minuti. Successivamente si evidenzia un terzo comparto profondo che rappresenta la ridistribuzione del propofol dai tessuti irrorati più debolmente.

Il volume centrale della distribuzione è compreso tra 0,2 e 0,79 l/kg di peso corporeo, il volume di distribuzione, allo stato stazionario, di distribuzione è compreso tra 1,8-5,3 l/kg di peso corporeo.

Biotrasformazione
Propofol è metabolizzato prevalentemente nel fegato con la formazione di glucuronidi di propofol e di glucuronidi e coniugati di solfato del relativo chinolo. Tutti i metaboliti sono inattivi.

Eliminazione
Propofol viene eliminato rapidamente dall'organismo (clearance totale di circa 2 l/min). La clearance avviene attraverso il metabolismo, prevalentemente nel fegato, dove è dipendente dal flusso ematico. La clearance è più elevata nei bambini rispetto agli adulti. Circa l'88% della dose somministrata viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti. Solo lo 0,3% viene escreto non modificato nelle urine.

Popolazione pediatrica
Dopo una dose singola intravenosa di 3 mg/kg, la clearance per kg di peso corporeo di propofol è aumentata con l'età nel modo seguente: la clearance mediana era considerevolmente più bassa in neonati di età inferiore a 1 mese (n=25) (20 ml/kg/min) rispetto ai bambini più grandi (n=36, fascia di età 4 mesi-7 anni). Inoltre la variabilità inter-individuale era considerevole nei neonati (range 3,7-78 ml/kg/min). A causa di questi dati sperimentali limitati che indicano una grande variabilità, non possono essere fornite dosi consigliate per questo gruppo di età.
La clearance mediana di propofol in bambini più grandi dopo un bolo singolo di 3 mg/kg era di 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).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute o genotossicità. Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

Gli studi pubblicati sugli animali (primati inclusi) a dosi che inducono un'anestesia da lieve a moderata dimostrano che l'uso di anestetici nella fase di rapida crescita cerebrale o sinaptogenesi determina una perdita di cellule nel cervello in fase di sviluppo, che può essere associata a deficit cognitivi prolungati. La rilevanza clinica di questi dati non clinici non è nota.

Non sono stati osservati effetti teratogeni.

In studi di tolleranza locale l'iniezione intramuscolare ha provocato danno tissutale intorno al punto di iniezione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di soia raffinato,
trigliceridi a catena media,
glicerolo,
lecitina d'uovo,
sodio oleato,
acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura: usare immediatamente.

Dopo diluizione, come indicato: la somministrazione del diluito deve cominciare immediatamente dopo la preparazione.

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, contenenti 10 o 20 ml di emulsione.
Flaconcini di vetro incolore tipo II, sigillati con chiusure in gomma bromo butilica contenenti 20 ml, 50 ml o 100 ml di emulsione.
Confezioni:
Fiale di vetro: 10 x 10 ml, 5x20 ml;
Flaconcini di vetro: 10 x 20 ml, 1x50 ml, 10x20 ml, 10x50 ml, 1x100 ml, 10x100 ml.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
I contenitori devono essere agitati prima dell'uso.
Solo per uso singolo. Eventuali residui non utilizzati devono essere eliminati, vedere paragrafo 4.2.
Se si notano due strati dopo che il prodotto è stato agitato, esso non deve essere utilizzato.
Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) può essere miscelato solo con i seguenti prodotti: soluzione di glucosio 50 mg/ml (5% p/v), soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9% p/v), oppure soluzione di sodio cloruro 1,8 mg/ml (0,18% p/v) e soluzione di glucosio 40 mg/ml (4% p/v), e lidocaina iniettabile 10 mg/ml (1%) senza conservanti (vedere paragrafo 4.2 Metodo di somministrazione, "Infusione di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) diluito").
È possibile la somministrazione contemporanea di Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) insieme ad una soluzione di glucosio 50 mg/ml (5% p/v) o una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9% p/v), oppure una soluzione di sodio cloruro 1,8 mg/ml (0,18% p/v) e soluzione di glucosio 40 mg/ml (4% p/v) mediante un connettore a Y in prossimità del sito di iniezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun Straße 1
34212 Melsungen, Germania

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

10 fiale da 10 ml	A.I.C. n. 035911104
5 fiale da 20 ml	A.I.C. n. 035911015
1 flaconcino da 50 ml	A.I.C. n. 035911027
1 flaconcino da 100 ml	A.I.C. n. 035911039
10 flaconcini da 50 ml	A.I.C. n. 035911041
10 flaconcini da 100 ml	A.I.C. n. 035911054
10 flaconcini da 20 ml	A.I.C. n. 035911092

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 novembre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) emulsione iniettabile o per infusione.

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di emulsione iniettabile o per infusione contiene:
propofol 20 mg.

Ciascun flaconcino da 50 ml contiene: 1000 mg di propofol.

Eccipienti con effetti noti:
1 ml di emulsione iniettabile o per infusione contiene:
olio di soia raffinato 50 mg;
sodio 0.03 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile o per infusione.
Emulsione olio in acqua, bianca, lattescente.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) è un anestetico generale endovenoso a breve durata d'azione, indicato per

- l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale, in adulti e bambini con età superiore ai 3 anni;
- la sedazione dei pazienti ventilati con età superiore ai 16 anni nelle unità di terapia intensiva;
- la sedazione nell'ambito di procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in combinazione con un'anestesia locale o regionale in adulti e nei bambini con età superiore ai 3 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Istruzioni generali

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) deve essere somministrato solo in un ambiente ospedaliero o di day hospital adeguatamente attrezzati da medici specialisti in pratiche anestesiologiche o nella cura dei pazienti sottoposti a terapia intensiva. Si raccomanda di sottoporre la funzione circolatoria e respiratoria a costante monitoraggio (ECG, pulsossimetro) e di accertarsi che l'equipaggiamento necessario per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, per la ventilazione artificiale e per altre misure di rianimazione sia sempre immediatamente disponibile. Per la

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sedazione durante interventi chirurgici o diagnostici, è opportuno che Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) non venga somministrato dalla stessa persona che effettua l'intervento chirurgico o diagnostico.

Generalmente, in associazione con Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml), è richiesta la somministrazione supplementare di analgesici.

Posologia

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) viene somministrato per via endovenosa. La posologia viene stabilita in base alla risposta individuale del paziente.

➢ *Anestesia generale negli adulti*

1.1.1.1.1

1.1.1.1.2 Induzione dell'anestesia

Per l'induzione dell'anestesia, titolare Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) in base alla risposta del paziente (20-40 mg di propofol ogni 10 secondi) fino alla comparsa dei segni clinici dell'anestesia. Per la maggior parte dei pazienti adulti di età inferiore ai 55 anni sono generalmente richieste dosi comprese tra 1,5 e 2,5 mg/kg di peso corporeo.

In pazienti di età superiore e nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA, in particolare in presenza di alterazioni della funzionalità cardiaca, è sufficiente una dose inferiore e la dose totale di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) può essere ridotta a 1 mg/kg peso corporeo o meno. In questi pazienti la velocità di somministrazione deve essere inferiore (circa 1 ml, corrispondente a 20 mg, ogni 10 secondi).

1.1.1.1.3 Mantenimento dell'anestesia

Per il mantenimento dell'anestesia si somministra Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) mediante infusione continua. La dose necessaria è generalmente compresa tra 4 e 12 mg/kg peso corporeo all'ora.

Nei pazienti anziani, nei pazienti in cattive condizioni generali, nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA e nei pazienti ipovolemici la posologia deve eventualmente essere ridotta ulteriormente a seconda delle condizioni del paziente e della tecnica di anestesia impiegata.

➢ *Anestesia generale nei bambini di età superiore ai 3 anni*

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

1.1.1.1.4

1.1.1.1.5 Induzione dell'anestesia

Per l'induzione dell'anestesia, titolare lentamente Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) fino alla comparsa dei segni clinici dell'anestesia. Regolare il dosaggio in base all'età e/o al peso corporeo.

Per l'induzione dell'anestesia, nella maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni è generalmente indicato un dosaggio di 2,5 mg/kg peso corporeo. Al di sotto di questa età, in particolare per i bambini di età compresa tra 1 mese e 3 anni, può essere necessaria una dose più elevata (2,5-4 mg/kg di peso corporeo).

1.1.1.1.6 Mantenimento dell'anestesia generale

L'anestesia si può mantenere somministrando Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) per infusione per mantenere la profondità dell'anestesia richiesta. La velocità di somministrazione necessaria varia significativamente tra i pazienti, ma velocità comprese tra 9 e 15 mg/kg di peso corporeo all'ora, permettono generalmente di ottenere un livello soddisfacente di anestesia. Nei bambini più piccoli, in particolare di età compresa tra 1 mese e 3 anni, può essere necessaria una dose più elevata.

Nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA si raccomandano dosaggi inferiori (vedere anche paragrafo 4.4).

➢ *Sedazione di pazienti ventilati in terapia intensiva*

Per la sedazione in corso di terapia intensiva si raccomanda la somministrazione di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) mediante infusione continua. La velocità di infusione deve essere stabilita in base alla profondità di sedazione richiesta. Nella maggior parte dei pazienti si ottiene una sedazione sufficiente con dosi comprese tra 0,3 e 4,0 mg di propofol per kg di peso corporeo per ora (vedere anche paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Il propofol non è indicato per la sedazione dei pazienti di età pari o inferiore ai 16 anni in corso di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.3). Si sconsiglia la somministrazione del propofol tramite il sistema di infusione controllata mirata (TCI) per la sedazione in corso di terapia intensiva.

➢ *Sedazione nell'ambito di interventi diagnostici e chirurgici negli adulti*

Per la sedazione nell'ambito di interventi chirurgici e diagnostici, adattare la dose e la velocità di somministrazione in base alla risposta clinica. Nella maggior parte dei pazienti, per indurre sedazione, è richiesta una dose compresa tra 0,5 e 1 mg/kg peso corporeo, somministrata in 1-5 minuti. Per il mantenimento della sedazione, titolare l'infusione di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) in base al livello di sedazione desiderato. Nella maggior parte dei pazienti è necessaria una dose compresa tra 1,5 e 4,5 mg/kg peso corporeo all'ora.

Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti appartenenti alla classi ASA III e IV possono essere necessarie dosi inferiori di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) e la velocità di somministrazione deve eventualmente essere ridotta.

Alternativamente, a seconda della dose necessaria, si può usare Propofol 1% (10 mg/ml).

➢ *Sedazione nell'ambito di interventi diagnostici e chirurgici nei bambini di età superiore ai 3 anni*

Adattare la dose e la velocità di somministrazione in base alla profondità di sedazione richiesta e alla risposta clinica del paziente. Nella maggior parte dei pazienti pediatrici, per indurre sedazione, è richiesta una dose di propofol compresa tra 1 e 2 mg/kg di peso corporeo. Per il mantenimento della sedazione, titolare l'infusione di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) in base al livello di sedazione

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

desiderato. Nella maggior parte dei pazienti è necessaria una dose compresa tra 1,5 e 9 mg/kg di peso corporeo all'ora.

Nei pazienti appartenenti alle classi ASA III e IV possono essere necessarie dosi inferiori.

Modo e durata di somministrazione

➢ *Modo di somministrazione*

Uso endovenoso

Somministrare Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) non diluito per via endovenosa. Agitare il contenitore prima dell'uso.

Prima dell'uso, pulire la superficie del tappo in gomma del flaconcino con alcool per uso medico (spray o tampone). Dopo l'uso, richiudere il tappo e smaltire il contenitore.

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) non contiene conservanti antimicrobici e può consentire un'eventuale crescita batterica. Pertanto, il Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) deve essere aspirato in modo asettico in una siringa sterile subito dopo la rottura del sigillo del flaconcino. Procedere immediatamente alla somministrazione. Le condizioni di asepsi devono essere mantenute sia per il Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) che per il sistema d'infusione per tutta la durata dell'infusione stessa.

Eventuali medicinali o soluzioni aggiunti all'infusione di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) devono essere somministrati vicino al sito d'inserimento della cannula. Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) non deve essere somministrato mediante set d'infusione dotati di filtri microbiologici.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Il contenuto di un flaconcino di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) e le siringhe contenenti Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) sono destinati ad essere impiegati **una sola volta su un solo paziente** Smaltire gli eventuali residui non utilizzati.

Durante la somministrazione di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) tramite infusione continua si raccomanda l'uso di burette, contagocce, pompe a siringa o pompe volumetriche per il controllo della velocità d'infusione. Come stabilito per la somministrazione parenterale di qualsiasi tipo di emulsione grassa, la durata dell'infusione continua di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) mediante **un** solo sistema d'infusione non deve superare le 12 ore. La linea d'infusione ed il contenitore di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) devono essere smaltiti e sostituiti dopo al massimo 12 ore. Al termine dell'infusione o dopo la sostituzione del sistema d'infusione, qualsiasi eventuale residuo di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) deve essere smaltito.

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

Per ridurre il dolore dovuto all'iniezione iniziale di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) per l'induzione dell'anestesia generale, è possibile iniettare lidocaina immediatamente prima dell'iniezione di Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml).

Prima di somministrare i miorilassanti atracurium o mivacurium dopo il Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) attraverso lo stesso sistema di somministrazione endovenosa, risciacquare il sistema.

Propofol può anche essere usato tramite infusione controllata mirata (TCI). Per via dei differenti algoritmi disponibili sul mercato per le raccomandazioni posologiche, fare riferimento alle istruzioni per l'uso del produttore del dispositivo.

- *Durata della somministrazione*

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) può essere somministrato per un massimo di 7 giorni.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Propofol B. Braun 20 mg/ml contiene olio di semi di soia e non deve essere utilizzato in pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia.

Propofol B. Braun 20 mg/ml non deve essere usato in pazienti di età pari o inferiore a 16 anni per la sedazione per la terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4). . La sicurezza e l'efficacia per questi gruppi d'età non sono state dimostrate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Propofol deve essere somministrato da personale qualificato in anestesia (o, nel caso, da medici qualificati per l'assistenza ai pazienti in Terapia intensiva).

I pazienti devono essere sottoposti a un monitoraggio costante e devono essere sempre disponibili le attrezzature atte al mantenimento della pervietà delle vie aeree, per la ventilazione artificiale, per la supplementazione di ossigeno e altre attrezzature per la rianimazione. Propofol non deve essere somministrato dalla persona che esegue le procedure diagnostiche o chirurgiche.

Sono stati segnalati l'abuso di propofol e la dipendenza da propofol, prevalentemente da parte del personale sanitario. Come per altri anestetici generali, la somministrazione di propofol senza un supporto alle vie aeree potrebbe dare luogo a complicanze respiratorie fatali.

Quando si somministra il propofol per la sedazione cosciente, per procedure chirurgiche e diagnostiche, è necessario effettuare il monitoraggio continuo dei pazienti per rilevare eventuali segni iniziali di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.

Come con altri agenti sedativi, l'uso di propofol per la sedazione nel corso di procedure chirurgiche operative può indurre la comparsa di movimenti involontari del paziente. Durante le procedure che richiedono l'immobilità questi movimenti possono essere pericolosi per la sede su cui si opera.

Dopo l'utilizzo di propofol è necessario attendere per un tempo adeguato prima di dimettere il paziente, in modo da garantire il completo ristabilimento. In casi rarissimi all'uso di propofol si può associare lo sviluppo di un periodo di incoscienza postoperatoria, eventualmente accompagnata da un aumento del tono muscolare. Ciò può essere preceduto, ma non necessariamente, da una fase di vigilanza. Il recupero avviene spontaneamente, ma si deve effettuare un'assistenza adeguata al paziente non cosciente.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La compromissione indotta da propofol di solito non è più rilevabile oltre le 12 ore. Nel consigliare i pazienti circa:

- l'opportunità di essere accompagnati nel lasciare il luogo in cui è avvenuta la somministrazione
- i tempi per la ripresa di attività pericolose o che richiedono competenza, come la guida
- l'uso di altri agenti potenzialmente sedativi (es. benzodiazepine, oppioidi, alcol)

si deve tenere conto degli effetti del propofol, della procedura, delle terapie concomitanti, dell'età e della condizione del paziente.

Come con altri agenti per uso endovenoso, procedere con cautela in pazienti con patologie cardiache, respiratorie, renali o epatiche e nei pazienti ipovolemici o debilitati. La clearance di propofol è dipendente dal flusso del sangue, quindi, la terapia concomitante finalizzata a ridurre la gittata cardiaca ridurrà anche la clearance del propofol.
Propofol non ha attività vagolitica ed è stato associato a casi segnalati di bradicardia (occasionalmente profonda) e persino di asistolia. La somministrazione per via endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione dell'anestesia deve essere presa in considerazione, soprattutto in situazioni dove è probabile che predomini il tono vagale oppure quando propofol viene utilizzato in combinazione con altri agenti che possono provocare bradicardia.

Quando si somministra propofol a un paziente epilettico, può esserci il rischio di convulsioni.

Si deve procedere con particolare attenzione nei pazienti con disturbi del metabolismo lipidico e in altre condizioni in cui è necessaria cautela nell'utilizzo di emulsioni lipidiche.

Popolazione pediatrica

L'uso di propofol è sconsigliato nei neonati perché questa popolazione di pazienti non è stata sufficientemente studiata.
Dati farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2) indicano che la clearance è notevolmente ridotta nei neonati e mostra una variabilità interindividuale molto elevata. Somministrando dosi consigliate per bambini di età superiore potrebbe verificarsi un sovradosaggio relativo che determinerebbe grave depressione cardiovascolare.

L'uso di Propofol B. Braun 20 mg/ml è sconsigliato nei bambini al di sotto dei 3 anni per la difficoltà di titolare piccoli volumi.

Propofol non deve essere usato in pazienti di 16 anni d'età o più giovani per la sedazione per terapia intensiva in quanto la sicurezza e l'efficacia di propofol per la sedazione di questo gruppo d'età non sono state dimostrate (vedere sezione 4.3).

Raccomandazioni per la gestione nell'Unità di terapia intensiva

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'uso di propofol per la sedazione in terapia intensiva è stato associato a un gruppo di disturbi metabolici e di carenze negli apparati degli organi che possono portare alla morte. Sono state ricevute segnalazioni di associazioni delle seguenti condizioni: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkaliemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (segmento ST elevato e onda T convessa) e insufficienza cardiaca rapidamente progressiva di solito non responsiva al trattamento inotropo di supporto. Le associazioni tra questi eventi sono state indicate come **sindrome da infusione di propofol.** Questi eventi sono stati maggiormente visti in pazienti con ferite gravi alla testa e in bambini con infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosi in eccesso rispetto a quelle raccomandate per gli adulti in sedazione in terapia intensiva.

Quelli che seguono sembrano essere i principali fattori di rischio per lo sviluppo di tali eventi: ridotto rilascio di ossigeno a livello tissutale; grave lesione neurologica e/o sepsi; dosaggi elevati di uno o più dei seguenti agenti farmacologici: vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o propofol (di solito a dosi superiori a 4 mg/kg/h per più di 48 ore).

I medici prescrittori devono prestare attenzione a tali eventi in pazienti con i fattori di rischio di cui sopra e sospendere immediatamente propofol quando si sviluppano i segnali di cui sopra descritti. Tutti gli agenti sedativi e terapeutici utilizzati nell'Unità di terapia intensiva (UTI), devono essere dosati in modo da mantenere su valori ottimali i parametri emodinamici e di rilascio dell'ossigeno. Durante tali modifiche del trattamento, i pazienti con pressione intracranica (PIC) aumentata devono ricevere un adeguato trattamento di supporto della pressione di perfusione cerebrale. Si raccomanda ai medici di non superare, se possibile, il dosaggio di 4 mg/kg/h.

Adeguata attenzione deve essere adoperata in pazienti con disfunzioni del metabolismo dei lipidi e in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate cautamente.

Si raccomanda di monitorare i livelli di lipidi nel sangue se propofol è somministrato a pazienti ritenuti particolarmente a rischio di sovraccarico di lipidi. La somministrazione di propofol deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che i lipidi sono eliminati dal corpo in modo inadeguato. Se il paziente sta ricevendo in concomitanza altri lipidi per via endovenosa, deve esserne ridotta la quantità in modo da considerare la quantità di lipidi infusa come parte della formulazione di propofol; 1 ml di Propofol B. Braun contiene 0,1 g di lipidi.

Ulteriori precauzioni

Deve essere impiegata cautela nel trattare pazienti con malattia mitocondriale. Questi pazienti posso essere soggetti ad aggravamento della loro disfunzione se sottoposti ad anestesia, chirurgia e a terapia intensiva. Il mantenimento della normotermia, dell'apporto di carboidrati e una buona idratazione sono raccomandati per questo tipo di pazienti. La manifestazione precoce di aggravamento della malattia mitocondriale e della "sindrome da infusione di propofol" possono essere simili.

Propofol B. Braun 20 mg/ml non contiene conservanti antimicrobici e favorisce la crescita di microorganismi.

L'aspirazione di propofol deve essere effettuata in asepsi in una siringa o in un set da infusione sterili subito dopo la rottura del sigillo del flaconcino. La somministrazione deve avere inizio immediatamente. L'asepsi deve essere mantenuta per tutta la

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

durata dell'infusione tanto per propofol quanto per l'attrezzatura per l'infusione. Eventuali liquidi di infusione aggiunti alla linea di propofol devono essere somministrati nelle vicinanze della cannula. Se sono utilizzati i set per infusione con filtri, questi devono essere permeabili ai lipidi.

Propofol e le siringhe che lo contengono sono monouso, per un singolo paziente. In conformità con le linee guida definite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare le 12 ore. Al termine della procedura (o allo scadere delle 12 ore, se tale limite sopraggiunge prima) si devono smaltire e sostituire adeguatamente il serbatoio di propofol e la linea di infusione.

Informazioni sugli eccipienti

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

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Propofol è stato utilizzato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale e con le premedicazioni utilizzate abitualmente, con i farmaci per il blocco neuromuscolare, con gli agenti inalanti e gli analgesici senza riscontrare incompatibilità farmacologiche. Quando l'anestesia generale o la sedazione vengono impiegate in aggiunta alle tecniche di anestesia regionale possono essere necessarie dosi ridotte di propofol. Ipotensione profonda è stata riportata a seguito di induzione di anestetico con propofol in pazienti trattati con rifampicina.

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 del propofol in gravidanza non è stata dimostrata.
Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Propofol non deve essere somministrato alle gestanti, a meno che ciò non sia assolutamente necessario. Il propofol attraversa la placenta e può causare depressione neonatale. Tuttavia è possibile utilizzare propofol durante l'aborto indotto.

Allattamento
Gli studi condotti nelle madri durante l'allattamento hanno dimostrato che piccole quantità di propofol vengono escrete nel latte umano. Pertanto, le donne non devono allattare per 24 ore dopo la somministrazione del propofol. Il latte prodotto in questo lasso di tempo deve essere eliminato.

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

Si devono avvisare i pazienti che per qualche tempo dopo l'uso di propofol si potrebbe verificare una compromissione della capacità di svolgere attività che richiedono competenza, come la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La compromissione indotta da propofol di solito non è più riscontrabile una volta trascorse 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia o della sedazione con propofol sono di solito tranquilli con minimi segni di agitazione. Le ADR più comunemente riportate sono effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili per un agente anestetico/sedativo, come l'ipotensione. La natura, la gravità e l'incidenza degli eventi avversi osservati nei pazienti che assumono propofol possono essere correlate alla condizione del ricevente e alle procedure operative o terapeutiche intraprese.

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetti indesiderati**
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro (<1/10.000)	Anafilassi, che può comprendere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Frequenza non nota (9)	Acidosi metabolica (5), iperkaliemia (5), iperlipidemia (5).
Disturbi psichiatrici	Frequenza non nota (9)	Euforia, abuso di farmaci e dipendenza dal farmaco (8).
Patologie del sistema nervoso	Comune (>1/100, <1/10)	Cefalea nella fase di recupero.
	Raro (>1/10.000, <1/1.000)	Movimenti epilettiformi, comprese convulsioni e opistotono durante l'induzione, il mantenimento e il recupero.
	Molto raro (<1/10.000)	Incoscienza postoperatoria.
	Frequenza non nota (9)	Movimenti involontari.
Patologie cardiache	Comune (>1/100, <1/10)	Bradicardia (1).
	Molto raro (<1/10.000)	Edema polmonare.
	Frequenza non nota (9)	Aritmia cardiaca (5), scompenso cardiaco (5), (7).
Patologie vascolari	Comune (>1/100, <1/10)	Ipotensione (2).
	Non comune (>1/1.000, <1/100)	Trombosi e flebite al sito di iniezione.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune (>1/100, <1/10)	Apnea transitoria durante l'induzione.
	Frequenza non nota (9)	Depressione respiratoria (dose-dipendente).
Patologie gastrointestinali	Comune (>1/100, <1/10)	Nausea e vomito durante la fase di recupero.
	Molto raro (<1/10.000)	Pancreatite.
Patologie epatobiliari	Frequenza non nota (9)	Epatomegalia (5).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Frequenza non nota (9)	Rabdomiolisi (3), (5).
Patologie renali e urinarie	Molto raro (<1/10.000)	Alterazione del colore delle urine in seguito a somministrazione prolungata.
	Frequenza non nota (9)	Insufficienza renale (5).
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro (<1/10.000)	Disinibizione sessuale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune (>1/10)	Dolore locale durante l'induzione (4).
	Molto raro (<1/10 000)	Necrosi del tessuto (10) a seguito di accidentale somministrazione extravascolare.
	Frequenza non nota (9)	Dolore locale, gonfiore, a seguito di accidentale somministrazione extravascolare.
Esami diagnostici	Frequenza non nota (9)	ECG tipo Brugada (5), (6).
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Molto raro (<1/10.000)	Febbre postoperatoria.

(1) Le bradicardie gravi sono rare. Vi sono state rare segnalazioni di progressione all'asistolia.
(2) Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'uso di liquidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol.
(3) Sono giunte segnalazioni molto rare di rabdomiolisi in seguito a somministrazione di propofol a dosi superiori a 4 mg/kg/h per la sedazione in UTI.
(4) Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene dell'avambraccio e della fossa antecubitale di diametro maggiore. Con Propofol B. Braun 20 mg/ml il dolore locale può essere ridotto al minimo anche somministrando lidocaina in concomitanza.
(5) La combinazione di questi eventi, segnalata come "sindrome da infusione di propofol", si può osservare in pazienti gravemente ammalati che spesso presentano molteplici fattori di rischio per lo sviluppo degli eventi. Vedere paragrafo 4.4.
(6) ECG tipo Brugada: elevazione del segmento ST e onda T convessa nell'ECG.
(7) Scompenso cardiaco rapidamente progressivo (in alcuni casi a esito fatale) in soggetti adulti. Di solito in tali casi lo scompenso cardiaco non rispondeva al trattamento inotropo di supporto.
(8) Abuso e dipendenza da propofol, prevalentemente da parte del personale sanitario.
(9) Non nota perché non stimabile dai dati disponibili dagli studi clinici.
(10) Sono state riportate necrosi dove la vitalità del tessuto è stata alterata.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio accidentale può causare depressione cardio-respiratoria. La depressione respiratoria deve essere trattata con la respirazione artificiale con ossigeno. In caso di depressione cardiovascolare è richiesto l'abbassamento del capo del paziente e, se grave, la somministrazione di plasma expanders e di agenti pressori.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali, codice ATC N01AX10.

Meccanismo d'azione, effetto farmacodinamico

Dopo l'iniezione endovenosa del Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml), l'inizio dell'effetto ipnotico è rapido. A seconda della velocità di iniezione, l'anestesia viene indotta in 30-40 secondi. La durata d'azione dopo una singola somministrazione in bolo è breve, a causa del rapido metabolismo e dell'escrezione (4-6 minuti).
Con la posologia raccomandata non sono stati osservati accumuli clinicamente rilevanti del propofol dopo ripetute iniezioni in bolo o dopo l'infusione.
I pazienti riprendono coscienza rapidamente.
Occasionalmente compaiono bradicardia e ipotensione durante l'induzione dell'anestesia, probabilmente a causa dell'assenza di attività vagolitica. La situazione cardiocircolatoria si normalizza solitamente durante il mantenimento dell'anestesia.

Popolazione pediatrica

Studi limitati sulla durata dell'anestesia indotta dal propofol nei bambini indicano che la sicurezza e l'efficacia rimangono inalterate fino a 4 ore. Le prove di uso nei bambini citate in letteratura dimostrano l'uso per interventi prolungati senza alterazioni della sicurezza e dell'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa, circa il 98% del propofol è legato alle proteine plasmatiche. Dopo la somministrazione endovenosa in boli, i livelli ematici iniziali del propofol si riducono rapidamente a causa della rapida distribuzione in differenti compartimenti (fase α). L'emivita di distribuzione è di 2–4 minuti.
Durante l'eliminazione, la riduzione dei livelli ematici è più lenta. L'emivita di eliminazione nella fase ß è compresa tra 30 e 60 minuti. In seguito si rende evidente un terzo compartimento profondo, che rappresenta la ridistribuzione del propofol dai tessuti scarsamente irrorati.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Il volume centrale della distribuzione è compreso tra 0,2 e 0,79 l/kg di peso corporeo, il volume di distribuzione, allo stato stazionario, è compreso tra 1,8 e 5,3 l/kg di peso corporeo.

Biotrasformazione
Propofol è metabolizzato prevalentemente nel fegato con la formazione di glucuronidi del propofol e di glucuronidi e coniugati solfati del chinolo corrispondente. Tutti i metaboliti sono inattivi.

Eliminazione
Propofol viene eliminato rapidamente dall'organismo (clearance totale di circa 2 l/min). La clearance avviene attraverso il metabolismo, prevalentemente nel fegato, dove è dipendente dal flusso ematico. La clearance è più elevata nei bambini rispetto agli adulti. Circa l'88% della dose somministrata viene escreta in forma di metaboliti nelle urine. Solo lo 0,3% viene escreta inalterato nelle urine.

Popolazione pediatrica

Dopo una dose singola di 3 mg/kg per via endovenosa, l'eliminazione/kg di peso corporeo del propofol è aumentata con l'età secondo le seguenti modalità: l'eliminazione media è stata considerevolmente più bassa nei neonati al di sotto di 1 mese di età (n=25) (20 ml/kg/min) rispetto ai bambini più grandi (n=36), fascia di età da 4 mesi a 7 anni). Inoltre la variabilità inter-individuale è stata considerevole nei neonati (range 3.7-78 ml/kg/min). A causa di questi dati limitati delle sperimentazioni che indicano un'ampia variabilità, non è possibile fornire raccomandazioni di dosaggio per questa fascia di età.
L'eliminazione media del propofol nei bambini maggiore dopo un singolo bolo di 3 mg/kg è stata di 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).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute o genotossicità . Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

Gli studi pubblicati sugli animali (primati inclusi) a dosi che inducono un'anestesia da lieve a moderata dimostrano che l'uso di anestetici nella fase di rapida crescita cerebrale o sinaptogenesi determina una perdita di cellule nel cervello in fase di sviluppo, che può essere associata a deficit cognitivi prolungati. La rilevanza clinica di questi dati non clinici non è nota.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno dimostrato effetti correlati alle proprietà farmacodinamiche del propofol solo a dosi elevate. Non sono stati osservati effetti teratogeni.
In studi di tolleranza locale, l'iniezione intramuscolare ha provocato danni tissutali intorno al sito d'iniezione.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di soia raffinato,
trigliceridi a catena media,
glicerolo,
lecitina d'uovo,
sodio oleato,
acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.
Usare immediatamente dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I flaconcini di vetro sono in vetro incolore (tipo II) secondo Pharm. Eur. I flaconcini sono chiusi con tappi in gomma bromobutile e con cappucci in alluminio, contenenti 50 ml di emulsione. Il prodotto è fornito in
Confezioni: da 1 x 50 ml, 10 x 50 ml.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
Agitare il contenitore prima dell'uso.
Monouso. Qualsiasi eventuale residuo non utilizzato deve essere smaltito; vedere i paragrafi 4.2 e 4.4.
Se, dopo aver agitato la confezione, si distinguono due strati, il medicinale non deve essere usato.
Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) non deve essere miscelato con altre soluzioni iniettabili o per infusione. Tuttavia, Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) può essere somministrato contemporaneamente a soluzioni di glucosio 50 mg/ml (5% p/v), sodio cloruro 9 mg/ml (0,9% p/v) o sodio cloruro 1,8 mg/ml (0,18% p/v) e glucosio 40 mg/ml (4% p/v), mediante un dispositivo a Y posto vicino al sito d'iniezione.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Germania

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

1 flaconcino da 50 ml	A.I.C. n. 035911066
10 flaconcini da 50 ml	A.I.C. n. 035911078

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 agosto 2007
Data del rinnovo più recente: 10 agosto 2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/08/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).