

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di emulsione contiene 10 mg di propofol.

Ogni fiala da 20 ml contiene 200 mg di propofol.

Ogni flaconcino da 20 ml contiene 200 mg di propofol.

Ogni flaconcino da 50 ml contiene 500 mg di propofol.

Ogni flaconcino da 100 ml contiene 1000 mg di propofol.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml di emulsione contiene:

olio di semi di soia, raffinato	50mg
sodio	massimo 0,06 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile o per infusione.

Emulsione bianca di olio in acqua.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale negli adulti, negli adolescenti e nei bambini con più di 1 mese;
- la sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in associazione con anestesia locale o regionale negli adulti, negli adolescenti e nei bambini con più di 1 mese;
- la sedazione di pazienti di età superiore a 16 anni ventilati artificialmente nell'Unità di Terapia Intensiva.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

Sono generalmente necessari agenti analgesici supplementari in aggiunta a Propofol Kabi.

### Posologia

#### Anestesia generale negli adulti

#### Induzione dell'anestesia:

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

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

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

#### Mantenimento dell'anestesia:

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

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

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

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

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

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

#### Induzione dell'anestesia:

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

La dose deve essere calcolata in base all'età e/o al peso corporeo. Per indurre l'anestesia nella maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni sono necessari circa 2,5 mg/kg di peso corporeo di Propofol Kabi. Nei bambini più piccoli, specialmente con età tra 1 mese e 3 anni, la dose può essere più elevata (2,5-4 mg/kg di peso corporeo).

#### Mantenimento dell'anestesia generale:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol Kabi mediante infusione o mediante iniezioni ripetute in bolo per mantenere l'intensità di anestesia necessaria. La dose richiesta per la somministrazione varia considerevolmente da paziente a paziente, ma dosi tra 9-15 mg/kg/h normalmente conducono ad un'anestesia soddisfacente. Nei bambini più piccoli, specialmente di età tra 1 mese e 3 anni, le dosi richieste possono essere più elevate.

Per pazienti ASA III e IV sono raccomandate dosi più basse (vedere il paragrafo 4.4).

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

Per la sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche, le dosi e la velocità di somministrazione devono essere adattate sulla base della risposta clinica. Nella maggior parte dei pazienti sono richiesti 0,5-1 mg di propofol/kg di peso corporeo in un tempo da 1 a 5 minuti per l'insorgenza della sedazione. Il mantenimento della sedazione deve essere effettuato

dosando l'infusione di Propofol Kabi fino al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei pazienti richiede da 1,5 a 4,5 mg di propofol/kg di peso corporeo/h. L'infusione può essere integrata dalla somministrazione di 10-20 mg di propofol in bolo (1-2 ml di Propofol Kabi 10 mg/ml) se è richiesto un rapido aumento dell'intensità di sedazione.

Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA possono essere richieste dosi inferiori di Propofol Kabi e può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione.

### **Sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche in bambini con più di 1 mese**

Le dosi e la velocità di somministrazione devono essere corrette a seconda dell'intensità di sedazione richiesta e del responso clinico. La maggior parte dei pazienti pediatrici richiede 1-2 mg/kg di peso corporeo di propofol per l'insorgenza della sedazione. Il mantenimento della sedazione deve essere effettuato dosando l'infusione di Propofol Kabi fino al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei pazienti richiede 1,5-9 mg/kg/h di propofol. Con Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione, l'infusione può essere integrata dalla somministrazione fino ad 1 mg/kg di peso corporeo in bolo, se è richiesto un rapido aumento dell'intensità di sedazione.

Nei pazienti ASA III e IV possono essere necessari dosaggi più bassi

### **Sedazione nei pazienti di età superiore ai 16 anni in terapia intensiva**

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

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

### **Durata di somministrazione**

La durata di somministrazione non deve superare i 7 giorni.

### **Modo di somministrazione**

Per uso endovenoso.

Solamente per uso singolo. L'emulsione non utilizzata deve essere scartata.

I contenitori devono essere agitati prima dell'uso.

Se è visibile separazione di fase dopo miscelazione l'emulsione non deve essere usata.

Usare solo preparazioni omogenee e contenitori integri.

Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione può essere usato per infusione, tale e quale o diluito (per la diluizione vedere il paragrafo 6.6).

Quando Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione viene infuso, si raccomanda che l'attrezzatura come burette, conta gocce, siringhe a pompa (incluso il sistema TCI) o pompe per infusione volumetrica siano sempre usati per controllare la velocità di infusione.

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

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

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

L'asepsi deve essere mantenuta sia per Propofol Kabi che per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione. La somministrazione contemporanea di altri medicinali o di liquidi aggiunti alla linea di infusione di Propofol Kabi, deve essere fatta vicino alla cannula

usando un dispositivo a "Y" o una valvola a tre vie. Per le istruzioni sulla co-somministrazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.6.

Propofol Kabi non deve essere somministrato mediante filtro microbiologico.

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

#### Infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione non diluito:

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

#### Infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione diluito:

Per la somministrazione dell'infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione diluito, le burette, il conta gocce o le pompe per infusione devono sempre essere usati per controllare la velocità di infusione e per evitare il rischio di un'accidentale infusione non controllata di grandi volumi di Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione diluito. Questo rischio deve essere tenuto in considerazione quando si decide di fare la massima diluizione nella buretta.

Per ridurre il dolore al sito di iniezione, può essere iniettata lidocaina immediatamente prima dell'uso di Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione (vedere il paragrafo 4.4). In alternativa, Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione può essere miscelato, immediatamente prima dell'uso, con lidocaina iniettabile senza conservanti (20 parti di Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione e fino a un massimo di 1 parte di lidocaina 1% soluzione iniettabile) in condizioni asettiche controllate e validate. La miscela deve essere somministrata entro 6 ore dalla preparazione.

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

Se Propofol Kabi viene iniettato in una vena da pompe elettriche, deve essere assicurata una appropriata compatibilità.

#### **Infusione controllata mirata - Somministrazione di Propofol Kabi mediante pompe (solo per la siringa in plastica da 20 ml e la siringa in plastica da 50 ml):**

La somministrazione di Propofol Kabi mediante un sistema di infusione controllata mirata è limitata all'induzione e al mantenimento dell'anestesia generale negli adulti. Non è raccomandata per l'uso nella sedazione in unità di terapia intensiva o nella sedazione per le procedure chirurgiche e diagnostiche.

Propofol Kabi può essere somministrato con un sistema di infusione controllata mirata con incorporato un software appropriato per l'infusione controllata mirata. Gli utenti devono avere dimestichezza con il manuale d'uso della pompa di infusione e con la somministrazione del Propofol Kabi attraverso infusione controllata mirata.

Il sistema permette all'anestesista o al rianimatore di ottenere e controllare la velocità desiderata di induzione e la profondità di anestesia impostando e regolando la concentrazione plasmatica target e/o l'effetto correlato.

Le diverse modalità dei vari sistemi di pompaggio devono essere tenute in considerazione, per esempio il sistema di infusione controllata mirata deve supporre che la concentrazione iniziale di propofol nel sangue nel paziente sia zero. Pertanto, nei pazienti che hanno ricevuto prima del propofol, ci può essere la necessità di selezionare una minore concentrazione target iniziale quando inizia l'infusione controllata mirata. Allo stesso modo, la ripresa immediata dell'infusione controllata mirata non è raccomandata se la pompa è stata spenta.

Una guida alle concentrazioni target di propofol è riportata qui sotto. In vista di variabilità inter-individuale nella farmacocinetica e farmacodinamica di propofol, in pazienti sia premedicati che non trattati prima, la concentrazione target di propofol deve essere adattata alla risposta del paziente al fine di raggiungere la profondità di anestesia necessaria.

*Induzione e mantenimento dell'anestesia generale durante l'infusione controllata mirata*

Nei pazienti adulti sotto i 55 anni di età l'anestesia di solito può essere indotta con concentrazioni target di propofol dell'ordine di 4-8 microgrammi/ml. Un target iniziale di 4 microgrammi/ml è raccomandato nei pazienti premedicati e nei pazienti non trattati con preanestesia è consigliato un target iniziale di 6 microgrammi/ml. Il tempo di induzione di tali target è generalmente nel range di 60-120 secondi. Target più elevati consentiranno una più rapida induzione dell'anestesia, ma possono essere associati a un'emodinamica maggiormente pronunciata e alla depressione respiratoria.

Una concentrazione target iniziale inferiore deve essere usata in pazienti di età superiore a circa 55 anni e nei pazienti di gradi ASA III e IV. La concentrazione target può essere aumentata in quantità di 0,5-1,0 microgrammi/ml a intervalli di 1 minuto per raggiungere una graduale induzione dell'anestesia.

Un'analgesia supplementare sarà generalmente richiesta e la misura in cui le concentrazioni target per il mantenimento dell'anestesia possono essere ridotte sarà influenzata dalla quantità di analgesia concomitante somministrata. Concentrazioni target di propofol di 3-6 microgrammi/ml in genere mantengono una soddisfacente anestesia.

La concentrazione prevista di propofol al risveglio è generalmente dell'ordine di 1,0-2,0 microgrammi/ml e sarà influenzata dalla quantità di analgesico somministrato durante il mantenimento.

*Sedazione durante terapia intensiva (infusione controllata mirata non consigliata)*

Saranno generalmente richieste concentrazioni ematiche target di propofol settate nell'intervallo tra 0,2-2,0 microgrammi/ml. La somministrazione dovrebbe iniziare con un'impostazione ad un basso target che deve essere adattata alla risposta del paziente per raggiungere la profondità di sedazione desiderata.

#### **4.3 Controindicazioni**

Propofol è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al propofol o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Propofol Kabi contiene olio di soia e non deve essere usato nei pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia

Propofol non deve essere usato nei pazienti di 16 anni o più giovani per la sedazione in terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4)

#### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego**

Propofol deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati in anestesia (o, quando appropriato, da medici qualificati nel trattamento di pazienti in terapia intensiva).

I pazienti devono essere monitorati costantemente e le apparecchiature per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, la ventilazione artificiale, la somministrazione di ossigeno e altre apparecchiature di rianimazione devono essere prontamente disponibili in qualsiasi momento. Propofol non deve essere somministrato dalla persona che esegue la procedura diagnostica o chirurgica.

È stato segnalato l'abuso e la dipendenza da propofol, prevalentemente da parte degli operatori sanitari. Come per altri agenti anestetici generali, la somministrazione di propofol senza alcuna gestione delle vie aeree può causare l'insorgenza di complicanze respiratorie ad esito fatale.

In caso di somministrazione di propofol per la sedazione cosciente, per procedure chirurgiche e diagnostiche, i pazienti devono essere monitorati costantemente al fine di rilevare l'eventuale comparsa di segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.

Come con altri agenti sedativi, quando propofol viene impiegato per la sedazione durante le procedure chirurgiche, il paziente può compiere movimenti involontari. Durante le procedure che richiedono l'immobilità del soggetto, questi movimenti possono essere pericolosi in sede operatoria.

È necessario attendere un periodo di tempo adeguato prima di dimettere il paziente per assicurare un completo risveglio dopo l'impiego di propofol. In casi molto rari, l'uso di propofol può essere associato alla comparsa di una fase di incoscienza postoperatoria, che può essere accompagnata da un aumento del tono muscolare. Questo stato può essere o meno preceduto da un periodo di insonnia. Sebbene il risveglio sia spontaneo, il paziente privo di conoscenza deve essere tenuto sotto appropriata osservazione.

In genere, la compromissione delle funzioni cognitive indotta dalla somministrazione di propofol non è rilevabile dopo 12 ore. Si devono tenere in considerazione gli effetti di propofol, la procedura, i medicinali concomitanti, l'età e le condizioni del soggetto in merito a:

- l'opportunità di essere accompagnati al momento di lasciare il luogo di somministrazione
- le tempistiche previste per la ripresa di compiti specializzati o pericolosi, come la guida di veicoli
- l'impiego di altri agenti che possono causare la sedazione (ad es. benzodiazepine, oppiacei, bevande alcoliche).

Attacchi epilettiformi ritardati possono manifestarsi perfino nei pazienti non epilettici, che ritardano il periodo da poche ore a diversi giorni.

Gruppi particolari di pazienti

#### *Insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare e ipovolemia*

Come con altri agenti anestetici endovenosi, si deve prestare cautela nei pazienti affetti da compromissione cardiaca, respiratoria, renale o epatica o in pazienti ipovolemici o debilitati. La "clearance" di Propofol dipende dal flusso sanguigno, pertanto un farmaco dato in concomitanza che riduce la gittata cardiaca riduce anche la clearance di propofol.

L'insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare e l'ipovolemia devono essere compensati prima della somministrazione di propofol.

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

A causa di dosaggi più elevati nei pazienti con grave sovrappeso il rischio degli effetti emodinamici sul sistema cardiovascolare deve essere preso in considerazione.

Propofol non esplica alcuna attività vagolitica ed è stato associato a casi di bradicardia (sporadicamente profonda) e anche asistolia. Si deve prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia, specialmente nei casi in cui prevale probabilmente il tono vagale oppure quando propofol viene impiegato in associazione con altri agenti che causano probabilmente la comparsa di bradicardia.

#### *Epilessia*

Quando propofol viene somministrato a un paziente epilettico, può esserci un rischio di convulsione.

Nei pazienti epilettici si possono manifestare attacchi epilettiformi ritardati, il periodo di ritardo va da poche ore a diversi giorni.

Prima dell'anestesia di un paziente epilettico, deve essere verificato che il paziente abbia ricevuto il trattamento antiepilettico. Sebbene diversi studi abbiano dimostrato efficacia nel trattamento dello stato epilettico, la somministrazione di propofol nei pazienti epilettici può anche aumentare il rischio di convulsioni.

Non è raccomandato l'uso di propofol con una terapia elettroconvulsiva.

#### *Pazienti con disturbi del metabolismo lipidico*

Particolare attenzione deve essere utilizzata in pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

#### *Pazienti con elevata pressione intracranica*

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

#### Popolazione pediatrica

L'uso di propofol non è raccomandato nei neonati, in quanto tale popolazione di pazienti non è stata completamente investigata. I dati farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2 del RCP) indicano che la clearance è considerevolmente ridotta nei neonati con variabilità inter-individuale molto alta. Un sovradosaggio relativo potrebbe esserci somministrando dosi di farmaco raccomandate per bambini più grandi che possono causare una grave depressione cardiovascolare.

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

A causa di dati disponibili limitati l'uso di un sistema di infusione controllata mirata non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Propofol non deve essere usato nei pazienti di 16 anni o più giovani per la sedazione in terapia intensiva poiché la sicurezza e l'efficacia di propofol per la sedazione in questo gruppo di età non è stata dimostrata (vedere paragrafo 4.3).

#### Consigli riguardanti la gestione dell'Unità di Terapia Intensiva

L'uso di propofol emulsione per infusione per la sedazione in Unità di Terapia Intensiva è stato associato a una costellazione di anomalie metaboliche e insufficienza di sistemi d'organo che possono risultare fatali. Sono state segnalate concomitanze dei seguenti eventi: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkaliemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola) e insufficienza cardiaca a progressione rapida che non risponde solitamente al trattamento di supporto con medicinali inotropi. La concomitanza di questi eventi è stata indicata come sindrome da infusione di propofol. Questi eventi sono stati per lo più osservati in pazienti con gravi ferite alla testa e in bambini con infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosaggi superiori a quelli consigliati negli adulti per la sedazione nel reparto di terapia intensiva.

I fattori di rischio principali per l'insorgenza di questi eventi sembrano essere i seguenti: apporto ridotto di ossigeno ai tessuti; danni neurologici gravi e/o sepsi; dosaggi elevati di uno o più dei seguenti agenti farmacologici - vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o propofol (solitamente in seguito ad una somministrazione a dosaggio superiore a 4 mg/kg/ora per più di 48 ore).

I medici prescrittori devono essere attenti a questi eventi nei pazienti con i fattori di rischio riportati sopra e devono sospendere immediatamente propofol quando si manifestano i suddetti segni. Tutti gli agenti sedativi e terapeutici impiegati nell'unità di terapia intensiva

(UTI) devono essere titolati per mantenere l'apporto ottimale di ossigeno e i parametri emodinamici. I pazienti con pressione intracranica (PIC) elevata devono ricevere un trattamento appropriato per supportare la pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche della terapia.

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

Un'attenzione appropriata deve essere prestata nei pazienti con disturbi del metabolismo lipidico e in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

Si raccomanda di monitorare i livelli ematici di lipidi se propofol viene somministrato a pazienti che potrebbero essere a particolare rischio di sovraccarico lipidico. La somministrazione di propofol deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che i lipidi vengono inadeguatamente eliminati dal corpo. Se il paziente sta ricevendo altri lipidi per via endovenosa in concomitanza, deve essere fatta una riduzione nella quantità per tener conto della quantità di lipidi infusi come parte della formulazione del propofol; 1,0 ml di Propofol Kabi contiene approssimativamente 0,1 g di lipidi.

#### Precauzioni aggiuntive

Deve essere prestata cautela quando vengono trattati pazienti con malattia mitocondriale. Questi pazienti possono essere esposti a esacerbazioni della loro patologia quando sono sottoposti ad anestesia, chirurgia e a cure nelle unità di terapia intensiva.

Per tali pazienti sono raccomandati il mantenimento della normotermia, l'apporto di carboidrati e una buona idratazione. Le prime manifestazioni dell'esacerbazione della malattia mitocondriale e la sindrome da infusione di propofol possono essere simili.

Propofol Kabi non contiene conservanti antimicrobici e supporta la crescita di microrganismi.

Quando propofol viene aspirato, deve essere prelevato in condizioni asettiche con una siringa sterile e con un set di somministrazione immediatamente dopo l'apertura della fiala o la rottura del sigillo del flaconcino. La somministrazione deve iniziare subito senza indugio. L'asepsi deve essere mantenuta sia per propofol sia per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione. Eventuali liquidi di infusione, aggiunti alla linea di propofol, devono essere somministrati a livello della cannula. Propofol non deve essere somministrato mediante un filtro microbiologico.

Propofol e qualsiasi siringa contenente propofol devono essere utilizzati per una singola dose in un singolo paziente. In conformità alle linee-guida stabilite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare 12 ore. Al termine della procedura o alle 12 ore, qualunque cosa accada per prima, sia il contenitore contenente propofol sia la linea di infusione devono essere eliminate e sostituite come opportuno.

#### Dolore nel sito di iniezione

Per ridurre il dolore nel sito di iniezione durante l'induzione dell'anestesia con Propofol Kabi, la lidocaina può essere iniettata prima dell'emulsione di propofol (vedere paragrafo 4.2).

La lidocaina endovenosa non deve essere usata nei pazienti con porfria acuta ereditaria.

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

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

Propofol è stato utilizzato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale e comunemente utilizzato con farmaci per la premedicazione, bloccanti neuromuscolari, agenti per inalazione e analgesici; non è stata riscontrata incompatibilità farmacologica. Dosi inferiori di propofol possono essere richieste nei casi in cui l'anestesia generale o la sedazione vengono utilizzate in aggiunta a tecniche di anestesia regionale.

È stata riportata ipotensione profonda a seguito dell'induzione di anestesia con propofol nei pazienti trattati con rifampicina.

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

È stata osservata la necessità di dosi più basse di propofol nei pazienti che assumevano midazolam. È probabile che la somministrazione contemporanea di propofol e midazolam porti a un aumento della sedazione e della depressione respiratoria. Quando usati insieme, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di propofol.

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

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

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

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

Bradicardia e arresto cardiaco possono presentarsi dopo trattamento con succinilcolina o neostigmina.

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

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

Non è stata stabilita la sicurezza di propofol durante la gravidanza. Perciò propofol non deve essere somministrato in donne in gravidanza, se non assolutamente necessario. Propofol attraversa la barriera placentare e può causare depressione neonatale. Tuttavia propofol può essere usato durante un'induzione di aborto.

Dosi elevate (più di 2,5 mg di propofol/kg di peso corporeo per l'induzione o più di 6 mg di propofol/kg di peso corporeo per il mantenimento dell'anestesia), devono essere evitate.

Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Studi condotti in madri durante l'allattamento hanno dimostrato che piccole quantità di propofol vengono escrete nel latte materno. Perciò le donne non dovrebbero allattare per 24 ore dopo la somministrazione di propofol. Il latte prodotto in questo periodo deve essere scartato.

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

I pazienti devono essere informati che le prestazioni in attività specializzate, per esempio guidare veicoli e utilizzare macchinari, possono essere compromesse per qualche tempo dopo l'utilizzo di propofol.

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

In genere, la compromissione indotta dalla somministrazione di propofol non è rilevabile dopo 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.8 Effetti indesiderati

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia o della sedazione con propofol avvengono generalmente in modo uniforme con evidenze minime di eccitazione. Le reazioni avverse del medicinale segnalate più comunemente sono gli effetti collaterali farmacologicamente prevedibili di un anestetico/agente sedativo come l'ipotensione. La natura, la gravità e l'incidenza degli eventi avversi osservati nei pazienti che hanno ricevuto propofol possono essere correlate alle condizioni dei soggetti riceventi e alle procedure operative o terapeutiche attuate.

Tabella delle reazioni avverse

<b>Classificazione per sistemi e organo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Molto raro (< 1/10.000)	Anafilassi – possono includere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Acidosi metabolica <sup>(5)</sup> , iperkaliemia <sup>(5)</sup> , iperlipidemia <sup>(5)</sup>
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Euforia, disinibizione sessuale. Abuso da farmaco e dipendenza da farmaco <sup>(8)</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Mal di testa durante la fase di recupero
	Raro (> 1/10.000, < 1/1.000)	Movimenti epilettiformi, incluse convulsioni ed epistotono durante l'induzione, mantenimento e recupero. Vertigini, brividi e sensazione di freddo durante il recupero
	Molto raro (< 1/10.000)	Incoscienza postoperatoria
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Movimenti involontari
<i>Patologie cardiache:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Bradycardia <sup>(1)</sup> e tachicardia durante l'induzione
	Molto raro (< 1/10.000)	Edema polmonare
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Aritmia cardiaca <sup>(5)</sup> , insufficienza cardiaca <sup>(5), (7)</sup>
<i>Patologie vascolari:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Ipotensione <sup>(2)</sup>
	Non comune (> 1/1.000, < 1/100)	Trombosi e flebite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Apnea transitoria, tosse e singhiozzo durante l'induzione
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Depressione respiratoria (dose dipendente)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Nausea e vomito durante la fase di recupero
	Molto raro (< 1/10.000)	Pancreatite

<b>Classificazione per sistemi e organo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Epatomegalia <sup>(5)</sup>
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Rabdomiolisi <sup>(3), (5)</sup>
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Molto raro (< 1/10.000)	Alterazione del colore delle urine a seguito di una prolungata somministrazione
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Insufficienza renale <sup>(5)</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non nota	Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Molto comune (> 1/10)	Dolore locale all'induzione <sup>(4)</sup>
	Molto raro (< 1/10.000)	Necrosi tessutale <sup>(10)</sup> a seguito di somministrazione accidentale extravascolare
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Dolore locale, gonfiore, a seguito di somministrazione accidentale extravascolare
<i>Esami diagnostici</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	ECG tipo Brugada <sup>(5), (6)</sup>
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:</i>	Molto raro (< 1/10.000)	Febbre post operatoria

<sup>(1)</sup> I casi gravi di bradicardia sono rari. Sono stati segnalati casi isolati di progressione in asistolia.

<sup>(2)</sup> Occasionalmente l'ipotensione può richiedere l'impiego di fluidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol.

<sup>(3)</sup> Sono stati segnalati casi molto rari di rabdomiolisi quando propofol è stato somministrato a dosi superiori a 4 mg/kg/ora per la sedazione nell'UTI.

<sup>(4)</sup> Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene maggiori dell'avambraccio o della fossa antecubitale. Con l'impiego di propofol il dolore locale può essere ridotto al minimo anche mediante la somministrazione concomitante di lidocaina.

<sup>(5)</sup> Si può osservare concomitanza di questi eventi, descritta come "sindrome da infusione da propofol" nei pazienti gravemente malati che presentano spesso fattori di rischio multipli per l'insorgenza di tali eventi (vedere paragrafo 4.4).

<sup>(6)</sup> ECG tipo Brugada - sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola rilevati all'ECG.

<sup>(7)</sup> Insufficienza cardiaca a progressione rapida (in alcuni casi ad esito fatale) nei soggetti adulti. In questi casi, l'insufficienza cardiaca non rispondeva in genere al trattamento di supporto con farmaci inotropi.

<sup>(8)</sup> Abuso di sostanze stupefacenti, prevalentemente da parte degli operatori sanitari.

<sup>(9)</sup> Non nota poiché la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

<sup>(10)</sup> Necrosi è stata riportata dove la vitalità del tessuto è stata compromessa.

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio accidentale è probabile che causi depressione cardiorespiratoria.

La depressione respiratoria deve essere trattata mediante ventilazione artificiale con ossigeno. La depressione cardiovascolare può richiedere l'abbassamento del capo del paziente e, se grave, l'impiego di espansori plasmatici e agenti pressori.

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 2 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione/effetti farmacodinamici

Propofol (2,6-diisopropilfenol) è un agente anestetico generale ad azione breve con rapida insorgenza dell'azione. A seconda della velocità di iniezione, il tempo di induzione dell'anestesia varia tra i 30 e i 40 secondi. La durata dell'azione dopo una singola somministrazione in bolo è breve, dura da 4-6 minuti e dipende dal metabolismo e dall'escrezione.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Durante il regime normale di mantenimento non è stato osservato un accumulo significativamente rilevante dopo iniezioni o infusioni ripetute di propofol. I pazienti recuperano lo stato di coscienza rapidamente.

Bradycardia e ipotensione riportate durante l'induzione dell'anestesia possono essere causate da un effetto vagotonico cerebrale o inibizione dell'attività simpatica. Tuttavia l'emodinamica torna generalmente normale durante il mantenimento dell'anestesia.

#### Popolazione pediatrica

I pochi studi relativi alla durata dell'anestesia nei bambini con propofol indicano che la sicurezza e l'efficacia rimangono invariate fino a una durata di 4 ore. La letteratura evidenzia l'uso nei bambini nelle procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza o nell'efficacia.

### 3 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

Il 98% di propofol si lega alle proteine plasmatiche. In accordo alla somministrazione endovenosa la farmacocinetica di propofol può essere descritta attraverso un modello a tre compartimenti.

#### Distribuzione/biotrasformazione/eliminazione

Propofol si distribuisce estensivamente e viene escreto rapidamente dal corpo (clearance totale: da 1,5 a 2 litri/minuto). La clearance avviene per processi metabolici, principalmente nel fegato **dove dipende dal flusso sanguigno**, per formare coniugati inattivi di propofol e il suo corrispondente idrochinone, che sono escreti nelle urine.

Dopo una dose singola di 3 mg/kg per via endovenosa, la clearance di propofol per kg di peso corporeo aumenta con l'età come segue: la clearance mediana è stata considerevolmente più bassa nei neonati < 1 mese di età (n=25) (20 ml/kg/min), se confrontati con bambini più grandi (n=36, età tra 4 mesi-7 anni). Inoltre la variabilità inter-individuale è stata considerevole nei neonati (tra 3,7-78 ml/kg/min). A causa della limitazione di questi dati, che indicano una larga variabilità, nessuna raccomandazione sulla dose può essere suggerita per questo gruppo di età.

La clearance mediana di propofol nei bambini più grandi a seguito di un solo bolo da 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) comparata a 23,6 ml/min/kg negli adulti (n=6).

A causa dei dati disponibili limitati, l'uso dell'infusione controllata mirata (TCI) nei pazienti pediatrici sotto i due anni di età non può essere raccomandata.

#### **4 Dati preclinici di sicurezza**

Dati preclinici basati su studi convenzionali di tossicità o genotossicità in dosi ripetute, non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Non sono stati osservati effetti teratogeni. Studi di tolleranza locale mostrano che l'iniezione intramuscolare causa il danneggiamento del tessuto attorno al sito di iniezione, l'iniezione subcutanea e paravenosa hanno indotto reazioni istologiche marcate da infiltrazione infiammatoria e fibrosi focale.

Studi pubblicati su animali (compresi i primati) a dosi che hanno portato ad anestesia da leggera a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita cerebrale o sinaptogenesi provoca la perdita cellulare nel cervello in via di sviluppo che può essere associata a deficienze cognitive prolungate. Il significato clinico di questi risultati non clinici non è noto.

### **5 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### **2 Elenco degli eccipienti**

Olio di semi di soia raffinato  
Trigliceridi a catena media  
Fosfatidi d'uovo purificati  
Glicerolo  
Acido oleico  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

#### **3 Incompatibilità**

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

#### **4 Periodo di validità**

Validità del medicinale nella sua confezione originale prima dell'apertura: 3 anni.

Validità dopo la prima apertura: il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura.

Il sistema di somministrazione con Propofol Kabi non diluito deve essere sostituito dopo 12 ore.

Validità dopo diluizione: il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione.

La somministrazione deve essere completata entro 6 ore dopo la diluizione.

#### **5 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

#### **6 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale di vetro incolore (tipo I) da 20 ml

Flaconcini di vetro incolore (tipo I o II) da 20 ml con chiusura in gomma bromobutilica

Flaconcini di vetro incolore (tipo II) da 50 ml con chiusura in gomma bromobutilica

Flaconcini di vetro incolore (tipo II) da 100 ml con chiusura in gomma bromobutilica

Confezioni da 5 fiale di vetro con 20 ml di emulsione

Confezioni da 10 fiale di vetro con 20 ml di emulsione

Confezione da 1 flaconcino di vetro con 20, 50 o 100 ml di emulsione

Confezioni da 5 flaconcini di vetro con 20 ml di emulsione

Confezioni da 10 flaconcini di vetro con 20, 50 o 100 ml di emulsione  
Confezioni da 15 flaconcini di vetro con 50 o 100 ml di emulsione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione non deve essere miscelato prima della somministrazione con soluzioni per iniezione o infusione diverse da una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o da una soluzione iniettabile di lidocaina 10 mg/ml (1%) priva di conservanti. La diluizione massima non deve superare una parte di Propofol Kabi 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione con 4 parti di una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) (minima concentrazione 2 mg di propofol/ml).

La miscela deve essere preparata in condizioni asettiche (condizioni preservate controllate e validate) subito prima della somministrazione e deve essere somministrata entro 6 ore dalla preparazione (vedere anche il paragrafo 4.2).

La concentrazione finale di propofol non deve essere inferiore a 2 mg/ml.

È possibile effettuare la somministrazione simultanea di propofol 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) o con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml o con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 1,8 mg/ml (0,18%) e glucosio 40 mg/ml (4%) mediante un connettore a Y vicino al sito di iniezione.

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.r.l.  
Via Camagre, 41 - 37063 Isola della Scala - Verona

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

5 fiale vetro 20 ml	A.I.C. n. 036849014
10 fiale vetro da 20 ml	A.I.C. n. 036849204
1 flaconcino vetro 20 ml	A.I.C. n. 036849026
5 flaconcini vetro 20 ml	A.I.C. n. 036849038
10 flaconcini vetro 20 ml	A.I.C. n. 036849040
1 flaconcino vetro 50 ml	A.I.C. n. 036849053
10 flaconcini vetro 50 ml	A.I.C. n. 036849065
15 flaconcini vetro 50 ml	A.I.C. n. 036849077
1 flaconcino vetro 100 ml	A.I.C. n. 036849089
10 flaconcini vetro 100 ml	A.I.C. n. 036849091
15 flaconcini vetro 100 ml	A.I.C. n. 036849103

#### **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 27 dicembre 2005  
Data del rinnovo più recente: 25 ottobre 2010

#### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Propofol Kabi 20 mg/ml, emulsione iniettabile o per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di emulsione contiene 20 mg di propofol.

Ogni flaconcino da 20ml contiene 400 mg di propofol  
Ogni flaconcino da 50 ml contiene 1000 mg di propofol  
Ogni flaconcino da 100 ml contiene 2000 mg di propofol.

Eccipienti con effetto noto:

ogni ml di emulsione contiene:

Olio di semi di soia, raffinato	50 mg
Sodio	massimo 0,06 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile o per infusione.

Emulsione bianca di olio in acqua.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Propofol Kabi 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione è un agente anestetico generale endovenoso di breve durata per:

- l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale negli adulti, negli adolescenti e nei bambini con più di 3 anni;
- la sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in combinazione con anestesia locale o regionale in adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 3 anni;
- la sedazione di pazienti di età superiore a 16 anni ventilati artificialmente nell'Unità di Terapia Intensiva.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

La dose di Propofol Kabi deve essere basata individualmente sulla risposta del paziente e a seconda dei premedicamenti usati. Sono generalmente necessari agenti analgesici supplementari in aggiunta a Propofol Kabi.

## **Posologia**

### **Anestesia generale negli adulti**

#### Induzione dell'anestesia:

Per l'induzione dell'anestesia Propofol Kabi deve essere dosato (approssimativamente 20-40 mg di propofol ogni 10 secondi) sulla base della risposta del paziente sino a quando l'evidenza clinica indica l'insorgenza dell'anestesia. La maggior parte dei pazienti adulti di età inferiore ai 55 anni, richiedono la somministrazione di propofol al dosaggio di 1,5-2,5 mg/kg di peso corporeo.

Nei pazienti di età superiore a 55 anni e nei pazienti di gradi ASA III e IV, in particolare quelli con insufficienza cardiaca, il fabbisogno sarà generalmente inferiore e la dose totale di Propofol Kabi potrà essere ridotta a un minimo di 1 mg/kg di peso corporeo. La velocità di somministrazione di Propofol Kabi 20 mg/ml usata deve essere inferiore (circa 1 ml di emulsione 20 mg/ml (20 mg di propofol) ogni 10 secondi).

#### Mantenimento dell'anestesia:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol Kabi 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione mediante infusione continua.

Per il mantenimento dell'anestesia generalmente dosi di 4-12 mg di propofol/kg peso corporeo/h devono essere somministrate. Una dose di mantenimento ridotta di circa 4 mg/kg di peso corporeo/h di propofol può essere sufficiente durante le procedure chirurgiche meno impegnative, come nella chirurgia mininvasiva.

Nei pazienti anziani, in pazienti in condizioni generali precarie, in pazienti con insufficienza cardiaca o in pazienti ipovolemici e in pazienti con ASA di grado III e IV, il dosaggio di Propofol Kabi può essere ridotto ulteriormente a seconda della gravità delle condizioni del paziente e in base alla tecnica anestetica praticata.

### **Anestesia generale in bambini con più di 3 anni**

#### Induzione dell'anestesia:

Per l'induzione dell'anestesia Propofol Kabi deve essere dosato lentamente sino a quando non si evidenzia clinicamente l'inizio dell'anestesia. Il dosaggio deve essere aggiustato in relazione all'età e/o al peso corporeo. Per l'induzione dell'anestesia nella maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni sono necessari approssimativamente 2,5 mg/kg di peso corporeo di Propofol Kabi. Nei pazienti più giovani la dose richiesta può essere più alta (2,5-4 mg/kg di peso corporeo).

#### Mantenimento dell'anestesia generale:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol Kabi mediante infusione per mantenere l'intensità dell'anestesia richiesta. La velocità di somministrazione richiesta varia considerevolmente tra pazienti, ma le velocità tra 9-15 mg/kg/h normalmente raggiungono un'anestesia soddisfacente. Nei bambini più giovani, la dose richiesta può essere più alta. Per pazienti ASA III e IV sono raccomandate dosi più basse (vedi anche il paragrafo 4.4).

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

Per la sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche, le dosi e la velocità di somministrazione devono essere adattate sulla base della risposta clinica. Nella maggior parte dei pazienti sono richiesti 0,5-1 mg di propofol/kg di peso corporeo in un tempo da 1 a 5 minuti per l'insorgenza della sedazione. Il mantenimento della sedazione deve essere effettuato dosando l'infusione di Propofol Kabi fino al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei

pazienti richiede da 1,5 a 4,5 mg di propofol/kg di peso corporeo/h. L'infusione può essere integrata dalla somministrazione di 10-20 mg in bolo (0,5-1 ml di Propofol Kabi 20 mg/ml) se è richiesto un rapido aumento dell'intensità di sedazione.

Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA possono essere richieste dosi inferiori di Propofol Kabi e può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione.

### **Sedazione in procedure diagnostiche e chirurgiche in bambini con più di 3 anni**

Le dosi e la velocità di somministrazione devono essere corrette in accordo all'intensità di sedazione richiesta e al responso clinico. La maggior parte dei pazienti pediatrici richiede 1-2 mg/kg di peso corporeo di propofol per l'insorgenza della sedazione. Il mantenimento della sedazione deve essere effettuato dosando l'infusione di Propofol Kabi fino al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei pazienti richiede 1,5-9 mg/kg/h di propofol.

Per pazienti ASA III e IV sono raccomandate dosi più basse.

### **Sedazione nei pazienti di età superiore a 16 anni in terapia intensiva**

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

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

### **Durata di somministrazione**

La durata di somministrazione non deve superare i 7 giorni.

### **Modo di somministrazione**

Per uso endovenoso.

Solo per uso singolo. L'emulsione non utilizzata deve essere scartata.

I contenitori devono essere agitati prima dell'uso.

Se è visibile separazione di fase dopo miscelazione l'emulsione non deve essere usata.

Usare solo preparazioni omogenee e contenitori integri.

Propofol Kabi 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione deve essere somministrato non diluito per endovena tramite infusione continua. Per il mantenimento dell'anestesia Propofol Kabi 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione non deve essere somministrato con iniezioni di boli ripetuti.

Quando Propofol Kabi 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione viene infuso, si raccomanda che l'attrezzatura come burette, conta gocce, siringhe a pompa (incluso un sistema TCI), pompe per infusione volumetrica siano sempre usati per controllare la velocità di infusione.

Prima dell'uso, la membrana di gomma deve essere pulita usando alcool in spray o un tampone imbevuto d'alcool. Dopo l'uso, i contenitori tappati devono essere scartati.

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

L'emulsione deve essere prelevata in modo asettico con una siringa sterile e un deflussore, immediatamente dopo la rottura del sigillo del flaconcino. La somministrazione deve iniziare subito.

L'asepsi deve essere mantenuta sia per Propofol Kabi che per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione. La somministrazione contemporanea di altri medicinali o di liquidi aggiunti alla linea di infusione di Propofol Kabi, deve essere fatta vicino alla cannula

usando un dispositivo a "Y" o una valvola a tre vie. Per le istruzioni sulla co-somministrazione del medicinale, vedere il paragrafo 6.6.

Propofol Kabi non deve essere somministrato mediante filtro microbiologico.

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

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

Per ridurre il dolore al sito di iniezione, lidocaina può essere iniettata immediatamente prima dell'uso di Propofol Kabi 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione (vedere paragrafo 4.4).

Agenti miorilassanti come atracurio e mivacurio devono essere somministrati solamente dopo lavaggio dello stesso sito di infusione usato per Propofol Kabi.

Se Propofol Kabi viene iniettato in una vena da pompe elettriche, deve essere assicurata una appropriata compatibilità.

#### **Infusione controllata mirata - Somministrazione di Propofol Kabi mediante pompe**

La somministrazione di Propofol Kabi mediante un sistema di infusione controllata mirata è limitata all'induzione e al mantenimento dell'anestesia generale negli adulti. Non è raccomandata per l'uso nella sedazione in terapia intensiva o nella sedazione per le procedure chirurgiche e diagnostiche.

Propofol Kabi può essere somministrato con un sistema di infusione controllata mirata con incorporato un software appropriato per l'infusione controllata mirata. Gli utenti devono avere dimestichezza con il manuale d'uso della pompa di infusione e con la somministrazione del Propofol Kabi attraverso infusione controllata mirata.

Il sistema permette all'anestesista o al rianimatore di ottenere e controllare la velocità desiderata di induzione e la profondità di anestesia impostando e regolando la concentrazione plasmatica target e/o l'effetto correlato.

Le diverse modalità dei vari sistemi di pompaggio devono essere tenute in considerazione, per esempio il sistema di infusione controllata mirata deve supporre che la concentrazione iniziale di propofol nel sangue nel paziente sia zero. Pertanto, nei pazienti che hanno ricevuto prima del propofol, ci può essere la necessità di selezionare una minore concentrazione target iniziale quando inizia l'infusione controllata mirata. Allo stesso modo, la ripresa immediata dell'infusione controllata mirata non è raccomandata se la pompa è stata spenta.

Una guida alle concentrazioni target di propofol è riportata qui sotto. In vista di variabilità inter-individuale nella farmacocinetica e farmacodinamica di propofol, in pazienti sia premedicati che non trattati prima, la concentrazione target di propofol deve essere adattata alla risposta del paziente al fine di raggiungere l'intensità di anestesia necessaria.

#### *Induzione e mantenimento dell'anestesia generale durante l'infusione controllata mirata.*

Nei pazienti adulti sotto i 55 anni di età l'anestesia di solito può essere indotta con concentrazioni target di propofol dell'ordine di 4-8 microgrammi/ml. Un target iniziale di 4 microgrammi/ml è raccomandato nei pazienti premedicati e nei pazienti non trattati è consigliato un target iniziale di 6 microgrammi/ml. Il tempo di induzione di tali target è generalmente nel range di 60-120 secondi. Target più elevati consentiranno una più rapida induzione dell'anestesia ma possono essere associati a un'emodinamica maggiormente pronunciata e a depressione respiratoria.

Una concentrazione target iniziale inferiore deve essere usata in pazienti di età superiore a circa 55 anni e nei pazienti di gradi ASA III e IV. La concentrazione target può essere aumentata in quantità di 0,5-1,0 microgrammi/ml a intervalli di 1 minuto per raggiungere una graduale induzione dell'anestesia.

Un'analgesia supplementare sarà generalmente richiesta e la misura in cui le concentrazioni target per il mantenimento dell'anestesia possono essere ridotte sarà influenzata dalla quantità di analgesia concomitante somministrata. Concentrazioni target di propofol tra 3-6 microgrammi/ml in genere mantengono una soddisfacente anestesia.

La concentrazione prevista di propofol al risveglio è generalmente dell'ordine di 1,0-2,0 microgrammi/ml e sarà influenzata dalla quantità di analgesico somministrato durante il mantenimento.

#### *Sedazione durante terapia intensiva (infusione controllata mirata non consigliata)*

Saranno generalmente richieste concentrazioni ematiche target di propofol settate nell'intervallo tra 0,2-2,0 microgrammi/ml. La somministrazione dovrebbe iniziare con un'impostazione ad un basso target che deve essere adattata alla risposta del paziente per raggiungere l'intensità di sedazione desiderata.

### **4.3 Controindicazioni**

Propofol è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al propofol o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Propofol Kabi contiene olio di soia e non deve essere usato nei pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia.

Propofol non deve essere usato nei pazienti di 16 anni o più giovani per la sedazione in terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Propofol deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati in anestesia (o, quando appropriato, da medici qualificati nel trattamento di pazienti in terapia intensiva).

I pazienti devono essere monitorati costantemente e le apparecchiature per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, la ventilazione artificiale, la somministrazione di ossigeno e altre apparecchiature di rianimazione devono essere prontamente disponibili in qualsiasi momento. Propofol non deve essere somministrato dalla persona che esegue la procedura diagnostica o chirurgica.

È stato segnalato l'abuso di propofol, prevalentemente da parte degli operatori sanitari. Come per altri agenti anestetici generali, la somministrazione di propofol senza alcuna gestione delle vie aeree può causare l'insorgenza di complicanze respiratorie ad esito fatale.

In caso di somministrazione di propofol per la sedazione cosciente, per procedure chirurgiche e diagnostiche, i pazienti devono essere monitorati costantemente al fine di rilevare l'eventuale comparsa di segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.

Come con altri agenti sedativi, quando propofol viene impiegato per la sedazione durante le procedure chirurgiche, il paziente può compiere movimenti involontari. Durante le procedure che richiedono l'immobilità del soggetto, questi movimenti possono essere pericolosi in sede operatoria.

È necessario attendere un periodo di tempo adeguato prima di dimettere il paziente dopo l'impiego di propofol. In casi molto rari, l'uso di propofol può essere associato alla comparsa di una fase di incoscienza postoperatoria, che può essere accompagnata da un aumento del tono muscolare. Questo stato può essere o meno preceduto da un periodo di insonnia. Sebbene il risveglio sia spontaneo, il paziente privo di conoscenza deve essere tenuto sotto appropriata osservazione.

In genere, la compromissione delle funzioni cognitive indotta dalla somministrazione di propofol non è rilevabile dopo 12 ore. Si devono tenere in considerazione gli effetti di propofol, la procedura, i medicinali concomitanti, l'età e le condizioni del soggetto in merito a:

- L'opportunità di essere accompagnati al momento di lasciare il luogo di somministrazione.
- Le tempistiche previste per la ripresa di compiti specializzati o pericolosi, come la guida di veicoli.
- L'impiego di altri agenti che possono causare la sedazione (es. benzodiazepine, oppiacei, bevande alcoliche).

Attacchi epilettiformi ritardati possono manifestarsi perfino nei pazienti non epilettici, che ritardano il periodo da poche ore a diversi giorni.

#### Gruppi particolari di pazienti

##### *Insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare e ipovolemia*

Come con altri agenti anestetici endovenosi, Propofol Kabi deve essere somministrato con cautela in pazienti con disturbi cardiaci, respiratori, renali o epatici o debilitati o ipovolemici. La "clearance" di propofol dipende dal flusso sanguigno, pertanto un farmaco dato in concomitanza che riduce la gittata cardiaca riduce anche la "clearance" di propofol.

L'insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare e l'ipovolemia devono essere compensate prima della somministrazione di propofol.

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

A causa di dosaggi più elevati nei pazienti con grave sovrappeso il rischio degli effetti emodinamici sul sistema cardiovascolare deve essere preso in considerazione.

Propofol non esplica alcuna attività vagolitica ed è stato associato a casi di bradicardia (sporadicamente profonda) e anche asistolia. Si deve prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia, specialmente nei casi in cui prevale probabilmente il tono vagale oppure quando propofol viene impiegato in associazione con altri agenti che causano probabilmente la comparsa di bradicardia.

##### *Epilessia*

Quando propofol viene somministrato a un paziente epilettico, può esserci un rischio di convulsione.

Nei pazienti epilettici si possono manifestare attacchi epilettiformi ritardati, il periodo di ritardo va da poche ore a diversi giorni.

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

L'uso di propofol con terapia elettroconvulsiva non è raccomandato.

##### *Pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico*

Particolare attenzione deve essere prestata in pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

##### *Pazienti con elevata pressione intracranica*

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

#### Popolazione pediatrica

L'uso di propofol non è raccomandato nei neonati, in quanto tale popolazione di pazienti non è stata completamente investigata. I dati farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2) indicano che la clearance è considerevolmente ridotta nei neonati con variabilità inter-individuale molto alta. Un sovradosaggio relativo potrebbe esserci somministrando dosi di farmaco raccomandate per bambini più grandi che possono causare una grave depressione cardiovascolare.

Propofol Kabi 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione non è consigliato in bambini di età inferiore a 3 anni in quanto è difficile regolare in modo adeguato il titolo del dosaggio 20 mg/ml nei bambini piccoli a causa dei volumi estremamente piccoli che sarebbero necessari. L'uso di Propofol Kabi 10 mg/ml deve essere considerato in bambini con età compresa fra 1 mese e 3 anni se è attesa una dose ad esempio inferiore a 100 mg/h.

Propofol non deve essere usato nei pazienti di 16 anni o più giovani per la sedazione in terapia intensiva poiché la sicurezza e l'efficacia di propofol per la sedazione in questo gruppo di età non è stata dimostrata (vedere paragrafo 4.3).

#### Consigli riguardanti la gestione dell'Unità di Terapia Intensiva

L'uso di propofol emulsione per infusione per la sedazione in Unità di Terapia Intensiva è stata associata a una costellazione di disordini metabolici e insufficienza di sistemi d'organo che possono risultare fatali. Sono state segnalate concomitanze dei seguenti eventi: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkaliemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola) e insufficienza cardiaca a progressione rapida che non risponde solitamente al trattamento di supporto con medicinali inotropi. La concomitanza di questi eventi è stata indicata come sindrome da infusione di propofol. Questi eventi sono stati per lo più osservati in pazienti con gravi ferite alla testa e bambini con infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosaggi superiori a quelli consigliati negli adulti per la sedazione nel reparto di terapia intensiva.

I fattori di rischio principali per l'insorgenza di questi eventi sembrano essere i seguenti: apporto ridotto di ossigeno ai tessuti; danni neurologici gravi e/o sepsi; dosaggi elevati di uno o più dei seguenti agenti farmacologici - vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o propofol (solitamente in seguito ad una somministrazione prolungata a dosaggio superiore a 4 mg/kg/h per più di 48 ore).

I medici prescrittori devono essere attenti a questi eventi nei pazienti con i fattori di rischio riportati sopra e devono sospendere immediatamente propofol quando si manifestano i suddetti segni. Tutti gli agenti sedativi e terapeutici impiegati nell'unità di terapia intensiva (UTI), devono essere titolati per mantenere l'apporto ottimale di ossigeno e i parametri emodinamici. I pazienti con pressione intracranica (PIC) elevata devono ricevere un trattamento appropriato per supportare la pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche della terapia.

Si raccomanda ai medici curanti, se possibile, di non superare il dosaggio di 4 mg di propofol/kg di peso corporeo/h.

Un'attenzione appropriata deve essere prestata nei pazienti con disturbi del metabolismo lipidico e in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

Si raccomanda di monitorare i livelli di lipidi ematici se propofol viene somministrato a pazienti che potrebbero essere a particolare rischio di sovraccarico lipidico. La somministrazione di propofol deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che i lipidi vengono inadeguatamente eliminati dal corpo. Se il paziente sta ricevendo altri lipidi per via endovenosa in concomitanza, una riduzione nella quantità deve essere fatta per tener conto della quantità

di lipidi infusi come parte della formulazione del propofol: 1,0 ml di Propofol Kabi contiene approssimativamente 0,1 g di lipidi.

#### Precauzioni aggiuntive

Deve essere prestata cautela quando vengono trattati pazienti con malattia mitocondriale. Questi pazienti possono essere esposti a esacerbazioni della loro patologia quando sono sottoposti ad anestesia, chirurgia e a cure nelle unità di terapia intensiva.

Il mantenimento della normotermia, l'apporto di carboidrati e una buona idratazione sono raccomandati per tali pazienti. Le prime manifestazioni dell'esacerbazione della malattia mitocondriale e la sindrome da infusione di propofol possono essere simili.

Propofol Kabi non contiene conservanti antimicrobici e supporta la crescita di microrganismi.

Quando propofol viene aspirato, deve essere prelevato in condizioni asettiche con una siringa sterile e con un set di somministrazione immediatamente dopo la rottura del sigillo del flaconcino. La somministrazione deve iniziare subito senza indugio. L'asepsi deve essere mantenuta sia per propofol sia per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione. Eventuali liquidi di infusione, aggiunti alla linea di propofol, devono essere somministrati a livello della cannula. Propofol non deve essere somministrato mediante un filtro microbiologico.

Propofol e qualsiasi siringa contenente propofol devono essere utilizzati per una singola dose in un singolo paziente. In conformità alle linee-guida stabilite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare 12 ore. Al termine della procedura o alle 12 ore, qualunque cosa accada per prima, sia il contenitore contenente propofol sia la linea di infusione devono essere eliminate e sostituite come opportuno.

#### Dolore nel sito di iniezione

Per ridurre il dolore nel sito di iniezione durante l'induzione dell'anestesia con Propofol Kabi, la lidocaina può essere iniettata prima dell'emulsione di propofol (vedere paragrafo 4.2).

La lidocaina endovenosa non deve essere usata nei pazienti con porfiria acuta ereditaria.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 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 comunemente utilizzato con farmaci per la premedicazione, bloccanti neuromuscolari, agenti per inalazione e analgesici; non è stata riscontrata incompatibilità farmacologica. Dosi inferiori di propofol possono essere richieste nei casi in cui l'anestesia generale o la sedazione vengono utilizzate in aggiunta a tecniche di anestesia regionale.

È stata riportata ipotensione profonda a seguito dell'induzione di anestesia con propofol nei pazienti trattati con rifampicina.

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

E' stata osservata la necessità di dosi più basse di propofol nei pazienti che assumevano midazolam. È probabile che la somministrazione contemporanea di propofol e midazolam porti a un aumento della sedazione e della depressione respiratoria. Quando usati insieme, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di propofol.

Dopo premedicazione aggiuntiva con oppioidi, gli effetti sedativi di propofol possono essere intensificati e prolungati, e può presentarsi una più alta incidenza e una maggior durata dell'apnea.

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

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

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

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

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

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

Non è stata stabilita la sicurezza di propofol durante la gravidanza. Perciò, propofol non deve essere somministrato in donne in gravidanza, se non assolutamente necessario. Propofol attraversa la barriera placentare e può causare depressione neonatale. Tuttavia propofol può essere usato durante un'induzione di aborto.

Dosi elevate (più di 2,5 mg di propofol/kg di peso corporeo per l'induzione o più di 6 mg di propofol/kg di peso corporeo per il mantenimento dell'anestesia) devono essere evitate. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Studi condotti in madri durante l'allattamento hanno dimostrato che propofol viene escreto in piccole quantità nel latte materno. Perciò le donne non dovrebbero allattare per 24 ore dopo la somministrazione di propofol. Il latte prodotto in questo periodo deve essere scartato.

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

I pazienti devono essere informati che le prestazioni in attività specializzate, per esempio guidare veicoli e utilizzare macchinari, possono essere compromesse per qualche tempo dopo l'utilizzo di propofol.

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

In genere, la compromissione indotta dalla somministrazione di propofol non è rilevabile dopo 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia o della sedazione con propofol avvengono generalmente in modo uniforme con evidenze minime di eccitazione. Le reazioni avverse da medicinale segnalate più comunemente sono gli effetti collaterali farmacologicamente prevedibili di un anestetico/agente sedativo come l'ipotensione. La natura, la gravità e l'incidenza degli eventi avversi osservati nei pazienti che hanno ricevuto propofol possono

essere correlate alle condizioni dei soggetti riceventi e alle procedure operative o terapeutiche attuate.

Tabella delle reazioni avverse

<b>Classificazione per sistemi e organo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Molto raro (< 1/10 000)	Anafilassi – possono includere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Acidosi metabolica <sup>(5)</sup> , iperkaliemia <sup>(5)</sup> , iperlipidemia <sup>(5)</sup>
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Euforia, disinibizione sessuale. Abuso da farmaco e dipendenza da farmaco <sup>(8)</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Mal di testa durante la fase di recupero
	Raro (> 1/10 000, < 1/1.000)	Movimenti epilettiformi, incluse convulsioni ed epistotono durante l'induzione, mantenimento e recupero. Vertigini, brividi e sensazione di freddo durante il recupero
	Molto raro (< 1/10.000)	Incoscienza postoperatoria
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Movimenti involontari
<i>Patologie cardiache:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Bradycardia <sup>(1)</sup> e tachicardia durante l'induzione
	Molto raro (< 1/10 000)	Edema polmonare
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Aritmia cardiaca <sup>(5)</sup> , insufficienza cardiaca <sup>(5), (7)</sup>
<i>Patologie vascolari:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Ipotensione <sup>(2)</sup>
	Non comune (> 1/1.000, < 1/100)	Trombosi e flebite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Apnea transitoria, tosse e singhiozzo durante l'induzione
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Depressione respiratoria (dose dipendente)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Nausea e vomito durante la fase di recupero
	Molto raro (< 1/10.000)	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Epatomegalia <sup>(5)</sup>
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Rabdomiolisi <sup>(3), (5)</sup>
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Molto raro (< 1/10.000)	Alterazione del colore delle urine a seguito di una prolungata somministrazione
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Insufficienza renale <sup>(5)</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non nota	Priapismo

<b>Classificazione per sistemi e organo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Molto comune (> 1/10)	Dolore locale all'induzione <sup>(4)</sup>
	Molto raro (< 1/10.000)	Necrosi tessutale <sup>(10)</sup> a seguito di somministrazione accidentale extravascolare
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Dolore locale, gonfiore, a seguito di somministrazione accidentale extravascolare
<i>Esami diagnostici</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	ECG tipo Brugada <sup>(5), (6)</sup>
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:</i>	Molto raro (< 1/10.000)	Febbre post operatoria

<sup>(1)</sup> I casi gravi di bradicardia sono rari. Sono stati segnalati casi isolati di progressione in asistolia.

<sup>(2)</sup> Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'impiego di fluidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol.

<sup>(3)</sup> Sono stati segnalati casi molto rari di rhabdmiolisi quando propofol è stato somministrato a dosi superiori a 4 mg/kg/h per la sedazione nell'UTI.

<sup>(4)</sup> Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene maggiori dell'avambraccio e della fossa antecubitale. Con l'impiego di propofol il dolore locale può essere ridotto al minimo anche mediante la somministrazione concomitante di lidocaina.

<sup>(5)</sup> Si può osservare concomitanza di questi eventi, descritta come "sindrome da infusione da propofol" nei pazienti gravemente malati che presentano spesso fattori di rischio multipli per l'insorgenza di tali eventi (vedere paragrafo 4.4).

<sup>(6)</sup> ECG tipo Brugada - sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola rilevati all'ECG.

<sup>(7)</sup> Insufficienza cardiaca a progressione rapida (in alcuni casi ad esito fatale) nei soggetti adulti. In questi casi, l'insufficienza cardiaca non rispondeva in genere al trattamento di supporto con farmaci inotropi.

<sup>(8)</sup> Abuso di sostanze stupefacenti, prevalentemente da parte degli operatori sanitari.

<sup>(9)</sup> Non nota poiché la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

<sup>(10)</sup> Necrosi è stata riportata dove la vitalità del tessuto è stata compromessa.

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/ segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio accidentale è probabile che causi depressione cardiorespiratoria.

La depressione respiratoria deve essere trattata mediante ventilazione artificiale con ossigeno.

La depressione cardiovascolare può richiedere l'abbassamento del capo del paziente e, se grave, la somministrazione di espansori plasmatici e agenti pressori.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici; altri anestetici generali. ATC: N01AX10

#### Meccanismo d'azione/effetti farmacodinamici

Propofol (2,6-diisopropilfenol) è un agente anestetico generale ad azione breve con rapida insorgenza dell'azione. A seconda della velocità di iniezione, il tempo di induzione dell'anestesia varia tra i 30 e i 40 secondi. La durata dell'azione dopo una singola

somministrazione in bolo è breve, dura da 4-6 minuti e dipende dal metabolismo e dall'escrezione.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Durante il regime normale di mantenimento non è stato osservato un accumulo significativamente rilevante dopo iniezioni o infusioni ripetute di propofol. I pazienti recuperano lo stato di coscienza rapidamente.

Bradycardia e ipotensione riportate durante l'induzione dell'anestesia possono essere causate da un effetto vagotonico cerebrale o inibizione dell'attività simpatica. Tuttavia, l'emodinamica torna generalmente normale durante il mantenimento dell'anestesia.

#### Popolazione pediatrica

I pochi studi relativi alla durata dell'anestesia nei bambini con propofol indicano che la sicurezza e l'efficacia rimangono invariate fino a 4 ore. La letteratura evidenzia l'uso nei bambini nelle procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza o nell'efficacia.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Il 98% di propofol si lega alle proteine plasmatiche. In accordo alla somministrazione endovenosa la farmacocinetica di propofol può essere descritta attraverso un modello a tre compartimenti.

#### Distribuzione/biotrasformazione/eliminazione

Propofol si distribuisce estensivamente e viene escreto rapidamente dal corpo (clearance totale: da 1,5 a 2 litri/minuto). La clearance avviene per processi metabolici, principalmente nel fegato **dove dipende dal flusso sanguigno**, per formare coniugati inattivi di propofol e i suoi corrispondenti idrochinoni, che sono escreti nelle urine.

Dopo una dose singola di 3 mg/kg per via endovenosa, la clearance di propofol per kg di peso corporeo aumenta con l'età come segue: la clearance mediana è stata considerevolmente più bassa nei neonati < 1 mese di età (n=25) (20 ml/kg/min), se confrontati con bambini più grandi (n=36, età tra 4 mesi e 7 anni). Inoltre, la variabilità inter-individuale è stata considerevole nei neonati (tra 3,7-78 ml/kg/min). A causa della limitazione di questi dati, che indicano una larga variabilità, nessuna raccomandazione sulla dose può essere suggerita per questo gruppo di età.

La clearance mediana di propofol nei bambini più grandi a seguito di un solo bolo da 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) comparata a 23,6 ml/min/kg negli adulti (n=6).

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

Dati preclinici basati su studi convenzionali di tossicità o genotossicità in dosi ripetute non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Non sono stati osservati effetti teratogeni. Studi di tolleranza locale mostrano che l'iniezione intramuscolare causa il danneggiamento del tessuto attorno al sito di iniezione, iniezioni paravenose e subcutanee inducono reazioni istologiche evidenziate da infiltrazioni infiammatorie e fibrosi focali.

Studi pubblicati su animali (compresi i primati) a dosi che hanno portato ad anestesia da leggera a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita cerebrale o sinaptogenesi provoca la perdita cellulare nel cervello in via di sviluppo che può essere associata a deficienze cognitive prolungate. Il significato clinico di questi risultati non clinici non è noto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Olio di semi di soia raffinato  
Trigliceridi a catena media  
Fosfatidi d'uovo purificati  
Glicerolo  
Acido oleico  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

Validità del medicinale nella sua confezione originale prima dell'apertura:  
Flaconcini da 20 ml e 100 ml: 2 anni  
Flaconcino da 50 ml: 3 anni.  
Validità dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura.  
Il sistema di somministrazione con Propofol Kabi non diluito deve essere sostituito dopo 12 ore.

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

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

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

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

Confezioni da 10 flaconcini di vetro con 20 ml di emulsione  
Confezioni da 1 flaconcino di vetro con 50 ml di emulsione  
Confezioni da 10 flaconcini di vetro con 50 ml di emulsione  
Confezioni da 15 flaconcini di vetro con 50 ml di emulsione  
Confezioni da 10 flaconcini di vetro con 100 ml di emulsione

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

È possibile effettuare la somministrazione simultanea di propofol 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione con una soluzione iniettabile di glucosio 50 mg/ml (5%) o con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml o con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 1,8 mg/ml (0,18%) e glucosio 40 mg/ml (4%) in prossimità del connettore a Y vicino al sito di iniezione.

Propofol Kabi 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione non deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione o iniezione. Prima dell'uso la membrana in gomma deve essere pulita utilizzando alcool in spray o un tampone imbevuto d'alcool. Dopo l'uso, i contenitori tappati devono essere eliminati.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.r.l.  
Via Camagre, 41  
37063 Isola della Scala - Verona

## **8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flaconcino 50 ml	A.I.C. n. 036849115
10 flaconcini 50 ml	A.I.C. n. 036849127
10 flaconcini da 20 ml	A.I.C. n. 036849216
10 flaconcini da 100 ml	A.I.C. n. 036849228

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**Data della prima autorizzazione: 27 dicembre 2005**

**Data del rinnovo più recente: 25 ottobre 2010**

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di emulsione contiene 10 mg di propofol.

Ogni siringa preriempita da 10 ml contiene 100 mg di propofol.

Ogni siringa preriempita da 20 ml contiene 200 mg di propofol.

Ogni siringa preriempita da 50 ml contiene 500 mg di propofol.

##### Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml di emulsione contiene:

olio di semi di soia, raffinato	50 mg
sodio	massimo 0,06 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Emulsione iniettabile o per infusione in siringa preriempita.

Emulsione bianca di olio in acqua.

pH emulsione: 7,5-8,5.

Osmolalità dell'emulsione: 270-330 mOsmol/kg.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

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

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

Devono essere costantemente monitorate le funzioni circolatorie e respiratorie (es. ECG, ossimetria pulsata) e devono essere prontamente disponibili in ogni momento i mezzi per il

mantenimento della pervietà delle vie aeree del paziente, per la ventilazione artificiale e altri mezzi di rianimazione.

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

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

Sono generalmente necessari agenti analgesici supplementari in aggiunta a Propofol Kabi.

## **Posologia**

### **Anestesia generale negli adulti:**

#### Induzione dell'anestesia:

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

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

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

#### Mantenimento dell'anestesia:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol Kabi 10 mg/ml sia mediante infusione continua che con iniezioni in bolo ripetute.

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

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

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

Una somministrazione rapida in bolo (singola o ripetuta) di Propofol Kabi 10 mg/ml non deve essere usata negli anziani poiché può condurre a depressione cardiorespiratoria.

### **Anestesia generale in bambini di età superiore ad 1 mese.**

#### Induzione dell'anestesia:

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

La dose deve essere aggiustata in base all'età e/o al peso corporeo. Per indurre l'anestesia nella maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni sono necessari circa 2,5 mg/kg di peso corporeo di Propofol Kabi. Nei bambini più piccoli, specialmente in quelli con età tra 1 mese e 3 anni, la dose può essere più elevata (2,5-4 mg/kg di peso corporeo).

### Mantenimento dell'anestesia generale:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol Kabi 10 mg/ml per infusione o per ripetute iniezioni in bolo per mantenere la necessaria intensità di anestesia. La velocità richiesta per la somministrazione varia considerevolmente da paziente a paziente, ma velocità tra 9-15 mg/kg/h normalmente conducono ad un'anestesia soddisfacente. Nei bambini più piccoli, specialmente in quelli di età tra 1 mese e 3 anni, le dosi richieste possono essere più elevate.

Per pazienti ASA III e IV sono raccomandate dosi più basse (vedere anche il paragrafo 4.4).

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

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

Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA possono essere richieste dosi inferiori e può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione.

### **Sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche in bambini di età superiore ad 1 mese.**

Le dosi e la velocità di somministrazione devono essere corrette a seconda dell'intensità di sedazione richiesta e del responso clinico. La maggior parte dei pazienti pediatrici richiede 1-2 mg/kg di peso corporeo di propofol per l'insorgenza della sedazione. Il mantenimento della sedazione deve essere effettuato dosando l'infusione di Propofol Kabi fino al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei pazienti richiede 1,5-9 mg/kg/h di propofol. Con Propofol Kabi 10 mg/ml l'infusione può essere addizionata da una somministrazione in bolo fino ad 1 mg/kg di peso corporeo, se è richiesto un rapido aumento dell'intensità di sedazione.

Nei pazienti ASA III e IV possono essere necessarie dosi più basse.

### **Sedazione nei pazienti di età superiore a 16 anni in terapia intensiva**

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

La somministrazione di propofol con un sistema di infusione controllata mirata (TCI) non è consigliata per la sedazione nell'Unità di Terapia Intensiva (UTI).

### **Durata di somministrazione**

La durata di somministrazione non deve superare 7 giorni.

### **Modo di somministrazione**

Per uso endovenoso.

Solo monouso. L'emulsione non utilizzata deve essere eliminata.

Le siringhe preriempite devono essere agitate prima dell'uso.

Se è visibile separazione di fase dopo miscelazione l'emulsione non deve essere utilizzata.

Usare solo preparazioni omogenee e siringhe preriempite non danneggiate.

Propofol Kabi 10 mg/ml può essere utilizzato per infusione diluito o non diluito (per la diluizione vedere il paragrafo 6.6).

Quando Propofol Kabi viene infuso si raccomanda sempre l'utilizzo di strumenti quali burette, conta gocce, pompe per siringhe (inclusi i sistemi TCI) o pompe per infusione volumetrica per controllare la velocità di infusione.

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

L'emulsione deve essere prelevata in modo asettico in un set di somministrazione e somministrata subito dopo l'apertura della siringa. La somministrazione deve iniziare subito.

L'asepsi deve essere mantenuta sia per Propofol Kabi che per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione.

La somministrazione contemporanea di altri medicinali o di liquidi aggiunti alla linea di infusione di Propofol Kabi deve essere fatta vicino alla cannula usando un dispositivo a "Y" o una valvola a tre vie. Per le istruzioni sulla co-somministrazione del medicinale vedere il paragrafo 6.6.

Propofol Kabi non deve essere somministrato mediante filtro microbiologico. Propofol Kabi e ogni sistema d'infusione contenente Propofol Kabi devono essere usati per una **singola** somministrazione in un **singolo** paziente. Dopo l'uso, la soluzione rimanente deve essere eliminata.

#### Infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml non diluito:

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

#### Infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml diluito:

Per la somministrazione dell'infusione di Propofol Kabi 10 mg/ml diluito, le burette, il conta gocce o le pompe per infusione devono sempre essere usati per controllare la velocità di infusione e per evitare il rischio di accidentale infusione non controllata di grandi volumi di Propofol Kabi 10 mg/ml diluito. Questo rischio deve essere tenuto in considerazione quando si decide di fare la massima diluizione nella buretta.

Per ridurre il dolore al sito di iniezione, può essere iniettata lidocaina immediatamente prima dell'uso di Propofol Kabi (vedere sezione 4.4). In alternativa, Propofol Kabi 10 mg/ml può essere miscelato, immediatamente prima dell'uso, con lidocaina iniettabile senza conservanti (20 parti di Propofol Kabi 10 mg/ml e fino a un massimo di 1 parte di lidocaina 1% soluzione iniettabile) in condizioni asettiche controllate e validate. La miscela deve essere somministrata entro 6 ore dalla preparazione.

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

Propofol Kabi sarà iniettato in vena manualmente o mediante pompe elettriche. In caso di utilizzo di pompe elettriche deve essere assicurata una compatibilità appropriata.

Le siringhe in vetro da 10 ml e 20 ml e le siringhe in plastica da 10 ml sono adatte solo per l'utilizzo manuale e non devono essere utilizzate con una pompa.

Le siringhe in vetro da 10 ml e 20 ml inoltre non devono essere utilizzate con connettori privi di ago, ad eccezione dei tubi standard o dei rubinetti a tre vie per evitare rotture o intasamento del connettore.

Se vengono osservate rotture/intasamento, la siringa preriempita deve essere smaltita e ne deve essere utilizzata una nuova.

### **Applicazione di siringhe preriempite (per le siringhe preassemblate lo step 2 può essere omesso)**

Deve essere assicurata la sterilità. La superficie esterna della siringa e lo stantuffo non sono sterili!

- 1) Estrarre la siringa dalla confezione e scuoterla.
- 2) Inserire lo stantuffo avvitandolo in senso orario nella siringa.
- 3) Rimuovere il cappuccio dalla siringa e collegare la linea di infusione, ago o cannula alla siringa. Eliminare la bolla d'aria (una piccola bolla può rimanere) e la siringa pronta all'uso verrà installata nella pompa o somministrata manualmente.

### **Infusione controllata mirata - Somministrazione di Propofol Kabi mediante pompe (solo per la siringa in plastica da 20 ml e la siringa in plastica da 50 ml):**

La somministrazione di Propofol Kabi mediante un sistema di infusione controllata mirata è limitata all'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale negli adulti. Non è raccomandata per l'uso nella sedazione in terapia intensiva o nella sedazione per le procedure chirurgiche e diagnostiche.

Propofol Kabi può essere somministrato con un sistema di infusione controllata mirata con incorporato un software appropriato per l'infusione controllata mirata. Gli utenti devono avere dimestichezza con il manuale d'uso della pompa di infusione e con la somministrazione del Propofol Kabi attraverso infusione controllata mirata.

Il sistema permette all'anestesista o al rianimatore di ottenere e controllare la velocità desiderata di induzione e la profondità di anestesia impostando e regolando la concentrazione plasmatica target e/o l'effetto correlato.

Le diverse modalità dei vari sistemi di pompaggio devono essere tenute in considerazione, per esempio il sistema di infusione controllata mirata deve supporre che la concentrazione iniziale di propofol nel sangue nel paziente è zero. Pertanto, nei pazienti che hanno ricevuto prima del propofol, ci può essere la necessità di selezionare una minore concentrazione target iniziale quando inizia l'infusione controllata mirata. Allo stesso modo, la ripresa immediata dell'infusione controllata mirata non è raccomandata se la pompa è stata spenta.

Una guida alle concentrazioni target di propofol è riportata qui sotto. In vista di variabilità inter-individuale nella farmacocinetica e farmacodinamica di propofol, in pazienti sia premedicati che non trattati prima, la concentrazione target di propofol deve essere adattata alla risposta del paziente al fine di raggiungere la profondità di anestesia necessaria.

#### *Induzione e mantenimento dell'anestesia generale durante l'infusione controllata mirata.*

Nei pazienti adulti sotto i 55 anni di età l'anestesia di solito può essere indotta con concentrazioni target di propofol dell'ordine di 4-8 microgrammi/ml. Un target iniziale di 4 microgrammi/ml è raccomandato nei pazienti premedicati e nei pazienti non trattati con preanestesia è consigliato un target iniziale di 6 microgrammi/ml. Il tempo di induzione di tali target è generalmente nel range di 60-120 secondi. Target più elevati consentiranno una più rapida induzione dell'anestesia, ma possono essere associati a un'emodinamica maggiormente pronunciata e alla depressione respiratoria.

Una concentrazione target iniziale inferiore deve essere usata in pazienti di età superiore a circa 55 anni e nei pazienti di gradi ASA III e IV. La concentrazione target può essere aumentata in quantità di 0,5 - 1,0 microgrammi/ml a intervalli di 1 minuto per raggiungere una graduale induzione dell'anestesia.

Un'analgesia supplementare sarà generalmente richiesta e la misura in cui le concentrazioni target per il mantenimento dell'anestesia possono essere ridotte sarà influenzata dalla quantità di analgesia concomitante somministrata. Concentrazioni target di propofol di 3-6 microgrammi/ml in genere mantengono una soddisfacente anestesia.

La concentrazione prevista di propofol al risveglio è generalmente dell'ordine di 1,0-2,0 microgrammi/ml e sarà influenzata dalla quantità di analgesico somministrato durante il mantenimento.

#### *Sedazione durante terapia intensiva (infusione controllata mirata non consigliata)*

Saranno generalmente richieste concentrazioni ematiche target di propofol settate nell'intervallo tra 0,2-2,0 microgrammi/ml. La somministrazione dovrebbe iniziare con un'impostazione ad un basso target che deve essere adattata alla risposta del paziente per raggiungere la profondità di sedazione desiderata.

### **4.3 Controindicazioni**

Propofol è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al propofol o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Propofol Kabi contiene olio di soia e non deve essere usato nei pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia

Propofol non deve essere usato nei pazienti di 16 anni o più giovani per la sedazione in terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4)

### **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego**

Propofol deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati in anestesia (o, quando appropriato, da medici qualificati nel trattamento di pazienti in terapia intensiva).

I pazienti devono essere monitorati costantemente e le apparecchiature per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, la ventilazione artificiale, la somministrazione di ossigeno e altre apparecchiature di rianimazione devono essere prontamente disponibili in qualsiasi momento. Propofol non deve essere somministrato dalla persona che esegue la procedura diagnostica o chirurgica.

È stato segnalato l'abuso di propofol, prevalentemente da parte degli operatori sanitari. Come per altri agenti anestetici generali, la somministrazione di propofol senza alcuna gestione delle vie aeree può causare l'insorgenza di complicanze respiratorie ad esito fatale.

In caso di somministrazione di propofol per la sedazione cosciente, per procedure chirurgiche e diagnostiche, i pazienti devono essere monitorati costantemente al fine di rilevare l'eventuale comparsa di segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.

Come con altri sedativi, quando propofol viene utilizzato per la sedazione durante procedure operatorie, i pazienti possono manifestare movimenti involontari. Durante le procedure che richiedono l'immobilità del soggetto questi movimenti possono essere pericolosi in sede operatoria.

È necessario attendere un periodo di tempo adeguato prima di dimettere il paziente per assicurare un completo risveglio dopo l'impiego di propofol. In casi molto rari, l'uso di propofol può essere associato alla comparsa di una fase di incoscienza postoperatoria, che può essere accompagnata da un aumento del tono muscolare. Questo stato può essere o meno preceduto da una fase di veglia. Sebbene il risveglio sia spontaneo, il paziente privo di conoscenza deve essere tenuto sotto appropriata osservazione.

In genere, la compromissione delle funzioni cognitive indotta dalla somministrazione di propofol non è rilevabile dopo 12 ore. Si devono tenere in considerazione gli effetti di propofol, la procedura, i medicinali concomitanti, l'età e le condizioni del soggetto in merito a:

- L'opportunità di essere accompagnati al momento di lasciare il luogo di somministrazione;
- Le tempistiche previste per la ripresa di compiti specializzati o pericolosi, come la guida di veicoli;
- L'impiego di altri agenti che possono causare la sedazione (es. benzodiazepine, oppiacei, bevande alcoliche).

Attacchi epilettiformi ritardati possono manifestarsi perfino nei pazienti non epilettici, che ritardano il periodo da poche ore a diversi giorni.

#### Gruppi particolari di pazienti

##### *Insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare e ipovolemia*

Come per altri agenti anestetici per via endovenosa, deve essere prestata cautela nei pazienti affetti da compromissione cardiaca, respiratoria, renale o epatica o in pazienti ipovolemici o debilitati. La clearance di **Propofol dipende dal flusso sanguigno. Pertanto un trattamento concomitante che riduce la gittata cardiaca riduce anche la clearance di propofol.**

L'insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare e l'ipovolemia devono essere compensate prima della somministrazione di propofol.

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

A causa di dosaggi più elevati nei pazienti con grave sovrappeso il rischio degli effetti emodinamici sul sistema cardiovascolare deve essere preso in considerazione.

Propofol non esplica alcuna attività vagolitica ed è stato associato a casi di bradicardia (sporadicamente profonda) e anche asistolia. Si deve prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia, specialmente nei casi in cui prevale probabilmente il tono vagale oppure quando propofol viene impiegato in associazione con altri agenti che causano probabilmente la comparsa di bradicardia.

##### *Epilessia*

Quando propofol viene somministrato a un paziente epilettico, può esserci un rischio di convulsione.

Nei pazienti epilettici si possono manifestare attacchi epilettiformi ritardati, il periodo di ritardo va da poche ore a diversi giorni.

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

Non è raccomandato l'uso di propofol con una terapia elettroconvulsiva.

##### *Pazienti con disturbi del metabolismo lipidico*

Particolare attenzione deve essere prestata in pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

##### *Pazienti con elevata pressione intracranica*

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

#### Popolazione pediatrica

L'uso di propofol non è raccomandato nei neonati, in quanto tale popolazione di pazienti non è stata completamente investigata. I dati farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2 del RCP) indicano che la clearance è considerevolmente ridotta nei neonati con variabilità inter-individuale molto alta. Un sovradosaggio relativo potrebbe esserci somministrando dosi di farmaco raccomandate per bambini più grandi che possono causare una grave depressione cardiovascolare.

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

A causa di dati disponibili limitati l'uso di un sistema di infusione controllata mirata non è raccomandata nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Propofol non deve essere usato nei pazienti di 16 anni o più giovani per la sedazione in terapia intensiva poiché la sicurezza e l'efficacia di propofol per la sedazione in questo gruppo di età non è stata dimostrata (vedere paragrafo 4.3).

#### Consigli riguardanti la gestione dell'Unità di Terapia Intensiva

L'uso di propofol emulsione per infusione per la sedazione in Unità di Terapia Intensiva è stato associato a una costellazione di anomalie metaboliche e insufficienza di sistemi d'organo che possono risultare fatali. Sono state segnalate concomitanze dei seguenti eventi: acidosi metabolica, rhabdomiolisi, iperkaliemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola) e insufficienza cardiaca a progressione rapida che non risponde solitamente al trattamento di supporto con medicinali inotropi. La concomitanza di questi eventi è stata indicata come sindrome da infusione di propofol. Questi eventi sono stati per lo più osservati in pazienti con gravi ferite alla testa e bambini con infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosaggi superiori a quelli consigliati negli adulti per la sedazione nel reparto di terapia intensiva.

I fattori di rischio principali per l'insorgenza di questi eventi sembrano essere i seguenti: apporto ridotto di ossigeno ai tessuti; danni neurologici gravi e/o sepsi; dosaggi elevati di uno o più dei seguenti agenti farmacologici - vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o propofol (solitamente in seguito ad una somministrazione prolungata a dosaggio superiore a 4 mg/kg/ora per più di 48 ore).

I medici prescrittori devono essere attenti a questi eventi nei pazienti con i fattori di rischio riportati sopra e devono sospendere immediatamente propofol quando si manifestano i suddetti segni. Tutti gli agenti sedativi e terapeutici impiegati nell'unità di terapia intensiva (UTI) devono essere titolati per mantenere l'apporto ottimale di ossigeno e i parametri emodinamici. I pazienti con pressione intracranica (PIC) elevata devono ricevere un trattamento appropriato per supportare la pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche della terapia.

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

Un'attenzione appropriata deve essere prestata nei pazienti con disturbi del metabolismo lipidico e in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

Si raccomanda di monitorare i livelli di lipidi ematici se propofol viene somministrato a pazienti che potrebbero essere a particolare rischio di sovraccarico lipidico. La somministrazione di propofol deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che i lipidi vengono inadeguatamente eliminati dal corpo. Se il paziente sta ricevendo altri lipidi per via endovenosa in concomitanza, deve essere fatta una riduzione nella quantità per tener conto della quantità di lipidi infusi come parte della formulazione del propofol; 1,0 ml di Propofol Kabi contiene approssimativamente 0,1 g di lipidi.

#### Precauzioni aggiuntive

Deve essere prestata cautela quando vengono trattati pazienti con malattia mitocondriale. Questi pazienti possono essere esposti a esacerbazioni della loro patologia quando sono sottoposti ad anestesia, chirurgia e a cure nelle unità di terapia intensiva.

Il mantenimento della normotermia, l'apporto di carboidrati e una buona idratazione sono raccomandati per tali pazienti. Le prime manifestazioni dell'esacerbazione della malattia mitocondriale e la sindrome da infusione di propofol possono essere simili.

Propofol Kabi non contiene conservanti antimicrobici e supporta la crescita di microrganismi.

Quando propofol viene aspirato, deve essere prelevato in condizioni asettiche in un set di somministrazione immediatamente dopo l'apertura della siringa. La somministrazione deve iniziare subito senza indugio. L'asepsi deve essere mantenuta sia per propofol sia per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione. Eventuali liquidi di infusione, aggiunti alla linea di propofol, devono essere somministrati a livello della cannula. Propofol non deve essere somministrato mediante un filtro microbiologico.

Propofol e qualsiasi siringa contenente propofol devono essere utilizzati per una singola dose in un singolo paziente. In conformità alle linee-guida stabilite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare 12 ore. Al termine della procedura o alle 12 ore, qualunque cosa accada per prima, sia il contenitore che contiene propofol sia la linea di infusione devono essere eliminate e sostituite come opportuno.

#### Dolore nel sito di iniezione

Per ridurre il dolore nel sito di iniezione durante l'induzione dell'anestesia con Propofol Kabi, la lidocaina può essere iniettata prima dell'emulsione di propofol (vedere paragrafo 4.2). La lidocaina endovenosa non deve essere utilizzata nei pazienti con porfiria acuta ereditaria.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Propofol è stato utilizzato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale e comunemente utilizzato con farmaci per la premedicazione, bloccanti neuromuscolari, agenti per inalazione e analgesici; non è stata riscontrata incompatibilità farmacologica. Dosi inferiori di propofol possono essere richieste nei casi in cui l'anestesia generale o la sedazione vengono utilizzate in aggiunta a tecniche di anestesia regionale.

È stata riportata ipotensione profonda a seguito dell'induzione di anestesia con propofol nei pazienti trattati con rifampicina.

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

E' stata osservata la necessità di dosi più basse di propofol nei pazienti che assumevano midazolam. È probabile che la somministrazione contemporanea di propofol e midazolam porti a un aumento della sedazione e della depressione respiratoria. Quando usati insieme, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di propofol.

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

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

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

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

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

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

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

Non è stata stabilita la sicurezza di propofol durante la gravidanza. Propofol non deve essere somministrato in donne in gravidanza, se non assolutamente necessario. Propofol attraversa la barriera placentare e può causare depressione neonatale. Tuttavia propofol può essere usato durante un'induzione di aborto.

Dosi elevate (più di 2,5 mg di propofol/kg di peso corporeo per l'induzione o più di 6 mg di propofol/kg di peso corporeo per il mantenimento dell'anestesia) devono essere evitate. Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Studi condotti in madri durante l'allattamento hanno dimostrato che piccole quantità di propofol vengono escrete nel latte materno. Perciò le donne non dovrebbero allattare per 24 ore dopo la somministrazione di propofol. Il latte prodotto in questo periodo deve essere scartato.

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

I pazienti devono essere informati che le prestazioni in attività specializzate, per esempio guidare veicoli e utilizzare macchinari, possono essere compromesse per qualche tempo dopo l'utilizzo di propofol.

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

In genere, la compromissione indotta dalla somministrazione di propofol non è rilevabile dopo 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia o della sedazione con propofol avvengono generalmente in modo uniforme con evidenze minime di eccitazione. Le reazioni avverse da medicinale segnalate più comunemente sono gli effetti collaterali farmacologicamente prevedibili di un anestetico/agente sedativo come l'ipotensione. La natura, la gravità e l'incidenza degli eventi avversi osservati nei pazienti che hanno ricevuto propofol possono essere correlate alle condizioni dei soggetti riceventi e alle procedure operative o terapeutiche attuate.

Tabella delle reazioni avverse

<b>Classificazione per sistemi e organo</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Molto raro (< 1/10.000)	Anafilassi – possono includere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Acidosi metabolica <sup>(5)</sup> , iperkaliemia <sup>(5)</sup> , iperlipidemia <sup>(5)</sup>
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Euforia, disinibizione sessuale. Abuso da farmaco e dipendenza da farmaco <sup>(8)</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Mal di testa durante la fase di recupero
	Raro (> 1/10.000, < 1/1.000)	Movimenti epilettiformi, incluse convulsioni ed epistotono durante l'induzione, mantenimento e recupero. Vertigini, brividi e sensazione di freddo durante il recupero
	Molto raro (< 1/10.000)	Incoscienza postoperatoria
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Movimenti involontari
<i>Patologie cardiache:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Bradycardia <sup>(1)</sup> e tachicardia durante l'induzione
	Molto raro (< 1/10.000)	Edema polmonare
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Aritmia cardiaca <sup>(5)</sup> , insufficienza cardiaca <sup>(5), (7)</sup>
<i>Patologie vascolari:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Ipotensione <sup>(2)</sup>
	Non comune (> 1/1.000, < 1/100)	Trombosi e flebite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Apnea transitoria, tosse e singhiozzo durante l'induzione
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Depressione respiratoria (dose dipendente)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Nausea e vomito durante la fase di recupero
	Molto raro (<1/10.000)	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Epatomegalia <sup>(5)</sup>
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Rabdomiolisi <sup>(3), (5)</sup>
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto raro (<1/10. 000)	Alterazione del colore delle urine a seguito di una prolungata somministrazione
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Insufficienza renale <sup>(5)</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non nota	Priapismo

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	Molto comune (> 1/10)	Dolore locale all'induzione <sup>(4)</sup>
	Molto raro (<1/10.000)	Necrosi tessutale <sup>(10)</sup> a seguito di somministrazione accidentale extravascolare
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Dolore locale, gonfiore, a seguito di somministrazione accidentale extravascolare
<i>Esami diagnostici</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	ECG tipo Brugada <sup>(5), (6)</sup>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:	Molto raro (<1/10.000)	Febbre post operatoria

<sup>(1)</sup> I casi gravi di bradicardia sono rari. Sono stati segnalati casi isolati di progressione in asistolia

<sup>(2)</sup> Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'impiego di fluidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol

<sup>(3)</sup> Sono stati segnalati casi molto rari di rhabdomiolisi quando propofol è stato somministrato a dosi superiori a 4 mg/kg/ora per la sedazione nell'UTI.

<sup>(4)</sup> Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene maggiori dell'avambraccio o della fossa antecubitale. Con l'impiego di propofol 1% il dolore locale può essere ridotto al minimo anche mediante la somministrazione concomitante di lidocaina.

<sup>(5)</sup> Si può osservare concomitanza di questi eventi, descritta come "sindrome da infusione da propofol" nei pazienti gravemente malati che presentano spesso fattori di rischio multipli per l'insorgenza di tali eventi (vedere paragrafo 4.4).

<sup>(6)</sup> ECG tipo Brugada - sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola rilevati all'ECG.

<sup>(7)</sup> Insufficienza cardiaca a progressione rapida (in alcuni casi ad esito fatale) nei soggetti adulti. In questi casi, l'insufficienza cardiaca non rispondeva in genere al trattamento di supporto con farmaci inotropi.

<sup>(8)</sup> Abuso di sostanze stupefacenti, prevalentemente da parte degli operatori sanitari.

<sup>(9)</sup> Non nota poiché la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

<sup>(10)</sup> Necrosi è stata riportata dove la vitalità del tessuto è stata compromessa

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio accidentale è probabile che causi depressione cardiorespiratoria.

La depressione respiratoria deve essere trattata mediante ventilazione artificiale con ossigeno. La depressione cardiovascolare può richiedere l'abbassamento del capo del paziente e, se grave, l'impiego di espansori plasmatici e agenti pressori.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anestetici; altri anestetici generali. ATC: N01AX10

#### Meccanismo d'azione/effetti farmacodinamici

Propofol (2,6-diisopropilfenol) è un agente anestetico generale ad azione breve con rapida insorgenza d'azione. A seconda della velocità di iniezione, il tempo di induzione dell'anestesia varia tra i 30 e i 40 secondi. La durata d'azione dopo una singola somministrazione in bolo è breve, dura da 4-6 minuti e dipende dal metabolismo e dall'escrezione.

### Efficacia clinica e sicurezza

Durante il regime normale di mantenimento non è stato osservato un accumulo significativamente rilevante dopo iniezioni o infusioni ripetute di propofol. I pazienti recuperano lo stato di coscienza rapidamente.

Bradycardia e ipotensione riportate durante l'induzione dell'anestesia possono essere causate da un effetto vagotonico cerebrale o inibizione dell'attività simpatica. Tuttavia l'emodinamica torna generalmente normale durante il mantenimento dell'anestesia.

### Popolazione pediatrica

I pochi studi relativi alla durata dell'anestesia nei bambini con propofol indicano che la sicurezza e l'efficacia rimangono invariate fino a 4 ore. La letteratura evidenzia l'uso nei bambini nelle procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza e nell'efficacia.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il 98% di propofol si lega alle proteine plasmatiche. In accordo alla somministrazione endovenosa la farmacocinetica di propofol può essere descritta attraverso un modello a tre compartimenti.

### Distribuzione/biotrasformazione/eliminazione

Propofol si distribuisce estensivamente ed è escreto rapidamente dal corpo (clearance totale: da 1,5 a 2 litri/minuto). La clearance avviene per processi metabolici, principalmente nel fegato **dove dipende dal flusso sanguigno**, per formare coniugati inattivi di propofol e i suoi corrispondenti idrochinoni, che sono escreti nelle urine.

Dopo una dose singola di 3 mg/kg per via endovenosa, la clearance di propofol per kg di peso corporeo aumenta con l'età come segue: la clearance mediana è stata considerevolmente più bassa nei neonati < 1 mese di età (n=25) (20 mg/kg/min), se confrontati con bambini più grandi (n=36, età tra 4 mesi e 7 anni). Inoltre la variabilità inter-individuale è stata considerevole nei neonati (tra 3,7 - 78 ml/kg/min). A causa di questi dati limitati, che indicano una larga variabilità, nessuna raccomandazione sulla dose può essere suggerita per questo gruppo di età.

La clearance mediana di propofol nei bambini più grandi a seguito di un solo bolo da 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) comparata a 23,6 ml/min/kg negli adulti (n=6).

A causa dei dati disponibili limitati, l'uso dell'infusione controllata mirata (TCI) nei pazienti pediatrici sotto i due anni di età non può essere raccomandata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati preclinici basati su studi convenzionali di tossicità o genotossicità in dosi ripetute non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Non sono stati osservati effetti teratogeni. Studi di tolleranza locale mostrano che l'iniezione intramuscolare causa il danneggiamento del tessuto attorno al sito di iniezione, l'iniezione subcutanea e paravenosa hanno indotto reazioni istologiche marcate da infiltrazione infiammatoria e fibrosi focale.

Studi pubblicati su animali (compresi i primati) a dosi che hanno portato ad anestesia da leggera a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida

crescita cerebrale o sinaptogenesi provoca la perdita cellulare nel cervello in via di sviluppo che può essere associata a deficienze cognitive prolungate. Il significato clinico di questi risultati non clinici non è noto.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Olio di semi di soia raffinato  
Trigliceridi a catena media  
Fosfatidi d'uovo purificati  
Glicerolo  
Acido oleico  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **2 Incompatibilità**

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

### **3 Periodo di validità**

Validità del medicinale nella sua confezione originale prima dell'apertura: 2 anni.

Validità dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura.

Il sistema di somministrazione con Propofol Kabi non diluito deve essere sostituito dopo 12 ore.

Validità dopo diluizione: il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. La somministrazione deve essere completata entro 6 ore dopo la diluizione.

### **4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

### **5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringa preriempita da 10 o 20 ml (vetro idrolitico di tipo I) con cappuccio bromobutilico, stantuffo bromobutilico e corpo in PP.

Siringa preriempita da 10 o 20 ml (copolimero di cicloolefine) con cappuccio bromobutilico, stantuffo bromobutilico e corpo in PP.

Siringa preriempita da 50 ml (copolimero di cicloolefine) con cappuccio bromobutilico, stantuffo bromobutilico e corpo in PP.

Confezione da 5 siringhe in vetro con 10 ml di emulsione.

Confezione da 6 siringhe in plastica con 10 ml di emulsione.

Confezione da 5 siringhe in vetro con 20 ml di emulsione.

Confezione da 6 siringhe in plastica con 20 ml di emulsione.

Confezione da 1 siringa in plastica con 50 ml di emulsione.

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

Propofol Kabi 10 mg/ml non deve essere miscelato prima della somministrazione con soluzioni per iniezione o infusione diverse da una soluzione iniettabile di Glucosio 50 mg/ml (5%) o di Sodio Cloruro 9 mg/ml (0,9%) o da una soluzione iniettabile di lidocaina 10 mg/ml (1%) senza conservanti. La diluizione massima non deve superare 1 parte di Propofol Kabi 10 mg/ml con 4 parti di glucosio 50 mg/ml soluzione iniettabile (5%) o di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile (minima concentrazione 2 mg di propofol/ml). La miscela deve essere preparata in condizioni asettiche (condizioni preservate controllate e validate) immediatamente

prima della somministrazione e deve essere somministrata entro 6 ore dalla preparazione (vedere anche il paragrafo 4.2). La concentrazione finale di propofol non deve essere inferiore ai 2 mg/ml.

La co-somministrazione di glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile o di cloruro di sodio 1,8 mg/ml (0,18%) soluzione iniettabile e glucosio 40 mg/ml (4%) soluzione iniettabile con Propofol Kabi è consentita mediante un connettore a Y vicino al sito di iniezione.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41 - 37063 Isola della Scala - Verona

## **8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

036849166 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione in siringa preriempita 5 siringhe preriempite in vetro da 10 ml

036849178 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione in siringa preriempita 5 siringhe preriempite in vetro da 20 ml

036849141 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione in siringa preriempita 1 siringa preriempita da 50 ml

036849180 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione in siringa preriempita 6 siringhe preriempite in coc da 10 ml

036849192 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione in siringa preriempita 6 siringhe preriempite in coc da 20 ml

## **9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 luglio 2013

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Propofol Kabi 20 mg/ml, emulsione iniettabile o per infusione in siringa preriempita.

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di emulsione contiene 20 mg di propofol.

Ogni siringa preriempita da 50 ml contiene 1000 mg di propofol.

#### Eccipienti con effetto noto:

Ogni ml di emulsione contiene:

olio di semi di soia, raffinato	50 mg
sodio	massimo 0,06 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile o per infusione in siringa preriempita.

Emulsione bianca di olio in acqua.

pH emulsione: 7,5-8,5.

Osmolalità dell'emulsione: 270-330 mOsmol/kg.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Propofol Kabi 20 mg/ml è un agente anestetico endovenoso generale di breve durata per:

- l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore a 3 anni;
- la sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in combinazione con anestesia locale o regionale in adulti, adolescenti e bambini di età superiore a 3 anni;
- la sedazione di pazienti di età superiore a 16 anni ventilati artificialmente nell'Unità di Terapia Intensiva.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

Sono generalmente necessari agenti analgesici supplementari in aggiunta a Propofol Kabi.

#### **Posologia**

#### **Anestesia generale negli adulti:**

#### Induzione dell'anestesia:

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

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

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

#### Mantenimento dell'anestesia:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol Kabi 20 mg/ml mediante infusione continua.

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

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

### **Anestesia generale in bambini di età superiore a 3 anni.**

#### Induzione dell'anestesia:

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

La dose deve essere aggiustata in base all'età e/o al peso corporeo. Per indurre l'anestesia nella maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni sono necessari circa 2,5 mg di propofol/kg di peso corporeo di Propofol Kabi. Nei bambini più piccoli la dose può essere più elevata (2,5-4 mg/kg di peso corporeo).

#### Mantenimento dell'anestesia generale:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando Propofol Kabi 20 mg/ml per infusione per mantenere l'intensità di anestesia necessaria. La velocità richiesta per la somministrazione varia considerevolmente da paziente a paziente, ma velocità tra 9-15 mg/kg/h normalmente conducono ad un'anestesia soddisfacente. Nei bambini più piccoli le dosi richieste possono essere più elevate.

Per pazienti ASA III e IV sono raccomandate dosi più basse (vedere anche il paragrafo 4.4).

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

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

Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA possono essere richieste dosi inferiori e può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione.

### **Sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche in bambini di età superiore a 3 anni.**

Le dosi e la velocità di somministrazione devono essere corrette a seconda dell'intensità di sedazione richiesta e del responso clinico. La maggior parte dei pazienti pediatrici richiede 1-2 mg/kg di peso corporeo di propofol per l'insorgenza della sedazione. Il mantenimento della sedazione deve essere effettuato dosando l'infusione di Propofol Kabi fino al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei pazienti richiede 1,5-9 mg/kg/h di propofol.

Nei pazienti ASA III e IV possono essere necessarie dosi più basse.

### **Sedazione nei pazienti di età superiore a 16 anni in terapia intensiva**

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

La somministrazione di Propofol Kabi con un sistema di infusione controllata mirata (TCI) non è raccomandata per la sedazione nell'Unità di Terapia Intensiva (UTI).

### **Durata di somministrazione**

La durata di somministrazione non deve superare 7 giorni.

### **Modo di somministrazione**

Per uso endovenoso.

Solo monouso. L'emulsione non utilizzata deve essere eliminata.

Le siringhe preriempite devono essere agitate prima dell'uso.

Se è visibile separazione di fase dopo miscelazione, l'emulsione non deve essere utilizzata.

Usare solo preparazioni omogenee e siringhe preriempite non danneggiate.

Propofol Kabi 20 mg/ml può essere somministrato non diluito per via endovenosa per infusione continua.

Propofol Kabi 20 mg/ml non deve essere somministrato per iniezioni in bolo ripetute per il mantenimento dell'anestesia.

Quando Propofol Kabi viene infuso si raccomanda sempre l'utilizzo di strumenti quali burette, conta gocce, pompe per siringhe (inclusi i sistemi TCI) o pompe per infusione volumetrica per controllare la velocità di infusione.

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

L'emulsione deve essere prelevata in modo asettico in un set di somministrazione e somministrata subito dopo l'apertura della siringa. La somministrazione deve iniziare subito.

L'asepsi deve essere mantenuta sia per Propofol Kabi che per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione.

La somministrazione contemporanea di altri medicinali o di liquidi aggiunti alla linea di infusione di Propofol Kabi, deve essere fatta vicino alla cannula usando un dispositivo a "Y" o una valvola a tre vie. Per le istruzioni sulla co-somministrazione del medicinale vedere il paragrafo 6.6.

Propofol Kabi non deve essere somministrato mediante filtro microbiologico.

Propofol Kabi e ogni sistema d'infusione contenente Propofol Kabi devono essere usati per una **singola** somministrazione in un **singolo** paziente. Dopo l'uso, la soluzione rimanente deve essere eliminata.

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

Per ridurre il dolore al sito di iniezione, lidocaina può essere iniettata immediatamente prima dell'uso di Propofol Kabi (vedere sezione 4.4)

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

Se Propofol Kabi viene iniettato in vena mediante pompe elettriche, deve essere assicurata una compatibilità appropriata.

#### **Applicazione di siringhe preriempite**

Deve essere assicurata la sterilità. La superficie esterna della siringa e lo stantuffo non sono sterili!

- 1 Estrarre la siringa dalla confezione e scuoterla.
- 2 Inserire lo stantuffo avvitandolo in senso orario nella siringa.
- 3 Rimuovere il cappuccio dalla siringa e collegare la linea di infusione, ago o cannula alla siringa. Eliminare la bolla d'aria (una piccola bolla può rimanere) e la siringa pronta all'uso verrà installata nella pompa o somministrata manualmente.

#### **Infusione controllata mirata - Somministrazione di Propofol Kabi mediante pompe**

La somministrazione di Propofol Kabi mediante un sistema di infusione controllata mirata è limitata all'induzione e al mantenimento dell'anestesia generale negli adulti. Non è raccomandata per l'uso nella sedazione in terapia intensiva o nella sedazione per le procedure chirurgiche e diagnostiche.

Propofol Kabi può essere somministrato con un sistema di infusione controllata mirata con incorporato un software appropriato per l'infusione controllata mirata. Gli utenti devono avere dimestichezza con il manuale d'uso della pompa di infusione e con la somministrazione del Propofol Kabi attraverso infusione controllata mirata.

Il sistema permette all'anestesista o al rianimatore di ottenere e controllare la velocità desiderata di induzione e la profondità di anestesia impostando e la concentrazione plasmatica target e/o l'effetto correlato.

Le diverse modalità dei vari sistemi di pompaggio devono essere tenute in considerazione, per esempio il sistema di infusione controllata mirata deve supporre che la concentrazione iniziale di propofol nel sangue nel paziente è zero. Pertanto nei pazienti che hanno ricevuto prima del propofol, ci può essere la necessità di selezionare una minore concentrazione target iniziale quando inizia l'infusione controllata mirata. Allo stesso modo, la ripresa immediata dell'infusione controllata mirata non è raccomandata se la pompa è stata spenta.

Una guida alle concentrazioni target di propofol è riporta qui sotto. In vista di variabilità inter-individuale nella farmacocinetica e farmacodinamica di propofol, in pazienti sia premedicati che non trattati prima, la concentrazione target di propofol dovrebbe essere adattata alla risposta del paziente al fine di raggiungere la profondità di anestesia necessaria.

*Induzione e mantenimento dell'anestesia generale durante l'infusione controllata mirata.*

Nei pazienti adulti sotto i 55 anni di età l'anestesia di solito può essere indotta con concentrazioni target di propofol dell'ordine di 4-8 microgrammi/ml. Un target iniziale di 4 microgrammi/ml è raccomandato nei pazienti premedicati e nei pazienti non trattati con preanestesia è consigliato un target iniziale di 6 microgrammi/ml. Il tempo di induzione di tali target è generalmente nel range di 60-120 secondi. Target più elevati consentiranno una più rapida induzione dell'anestesia ma possono essere associati a un'emodinamica maggiormente pronunciata e alla depressione respiratoria.

Una concentrazione target iniziale inferiore deve essere usata in pazienti di età superiore a circa 55 anni e nei pazienti di gradi ASA III e IV. La concentrazione target può essere aumentata in quantità di 0,5-1,0 microgrammi/ml a intervalli di 1 minuto per raggiungere una graduale induzione dell'anestesia.

Un'analgesia supplementare sarà generalmente richiesta e la misura in cui le concentrazioni target per il mantenimento dell'anestesia possono essere ridotte sarà influenzata dalla quantità di analgesia concomitante somministrata. Concentrazioni target di propofol di 3-6 microgrammi/ml in genere mantengono una soddisfacente anestesia.

La concentrazione prevista di propofol al risveglio è generalmente dell'ordine di 1,0-2,0 microgrammi/ml e sarà influenzata dalla quantità di analgesico somministrato durante il mantenimento.

*Sedazione durante terapia intensiva (infusione controllata mirata non consigliata)*

Saranno generalmente richieste concentrazioni ematiche target di propofol settate nell'intervallo tra 0,2-2,0 microgrammi/ml. La somministrazione dovrebbe iniziare con un'impostazione ad un basso target che deve essere adattata alla risposta del paziente per raggiungere la profondità di sedazione desiderata

#### **4.3 Controindicazioni**

Propofol è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota al propofol o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Propofol Kabi contiene olio di soia e non deve essere usato nei pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia

Propofol non deve essere usato nei pazienti di 16 anni o più giovani per la sedazione in terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4)

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

Propofol deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati in anestesia (o, quando appropriato, da medici qualificati nel trattamento di pazienti in terapia intensiva).

I pazienti devono essere monitorati costantemente e le apparecchiature per il mantenimento della pervietà delle vie aeree, la ventilazione artificiale, la somministrazione di ossigeno e altre apparecchiature di rianimazione devono essere prontamente disponibili in qualsiasi momento. Propofol non deve essere somministrato dalla persona che esegue la procedura diagnostica o chirurgica.

È stato segnalato l'abuso di propofol, prevalentemente da parte degli operatori sanitari. Come per altri agenti anestetici generali, la somministrazione di propofol senza alcuna gestione delle vie aeree può causare l'insorgenza di complicanze respiratorie ad esito fatale.

In caso di somministrazione di propofol per la sedazione cosciente, per procedure chirurgiche e diagnostiche, i pazienti devono essere monitorati costantemente al fine di rilevare l'eventuale comparsa di segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.

Come con altri sedativi, quando propofol viene utilizzato per la sedazione durante procedure operatorie, i pazienti possono manifestare movimenti involontari. Durante le procedure che richiedono l'immobilità del soggetto questi movimenti possono essere pericolosi in sede operatoria.

È necessario attendere un periodo di tempo adeguato prima di dimettere il paziente per assicurare un completo risveglio dopo l'impiego di propofol. In casi molto rari, l'uso di propofol può essere associato alla comparsa di una fase di incoscienza postoperatoria, che può essere accompagnata da un aumento del tono muscolare. Questo stato può essere o meno preceduto da una fase di veglia. Sebbene il risveglio sia spontaneo, il paziente privo di conoscenza deve essere tenuto sotto appropriata osservazione.

In genere, la compromissione delle funzioni cognitive indotta dalla somministrazione di propofol non è rilevabile dopo 12 ore. Si devono tenere in considerazione gli effetti di propofol, la procedura, i medicinali concomitanti, l'età e le condizioni del soggetto in merito a:

- L'opportunità di essere accompagnati al momento di lasciare il luogo di somministrazione;
- Le tempistiche previste per la ripresa di compiti specializzati o pericolosi, come la guida di veicoli;
- L'impiego di altri agenti che possono causare la sedazione (es. benzodiazepine, oppiacei, bevande alcoliche).

Attacchi epilettiformi ritardati possono manifestarsi perfino nei pazienti non epilettici, che ritardano il periodo da poche ore a diversi giorni.

#### Gruppi particolari di pazienti

##### *Insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare e ipovolemia*

Come per altri agenti anestetici per via endovenosa, deve essere prestata cautela nei pazienti affetti da compromissione cardiaca, respiratoria, renale o epatica o in pazienti ipovolemici o debilitati. La clearance di Propofol dipende dal flusso sanguigno. Pertanto un trattamento concomitante che riduce la gittata cardiaca riduce anche la clearance di propofol.

L'insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare e l'ipovolemia devono essere compensate prima della somministrazione di propofol.

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

A causa di dosaggi più elevati nei pazienti con grave sovrappeso il rischio degli effetti emodinamici sul sistema cardiovascolare deve essere preso in considerazione.

Propofol non esplica alcuna attività vagolitica ed è stato associato a casi di bradicardia (sporadicamente profonda) e anche asistolia. Si deve prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia, specialmente nei casi in cui prevale probabilmente il tono vagale oppure quando propofol viene impiegato in associazione con altri agenti che causano probabilmente la comparsa di bradicardia.

##### *Epilessia*

Quando propofol viene somministrato a un paziente epilettico, può esserci un rischio di convulsione.

Nei pazienti epilettici si possono manifestare attacchi epilettiformi ritardati, il periodo di ritardo va da poche ore a diversi giorni.

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

Non è raccomandato l'uso di propofol con una terapia elettroconvulsiva.

#### *Pazienti con disturbi del metabolismo lipidico*

Particolare attenzione deve essere prestata in pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

#### *Pazienti con elevata pressione intracranica*

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

#### Popolazione pediatrica

L'uso di propofol non è raccomandato nei neonati, in quanto tale popolazione di pazienti non è stata completamente investigata. I dati farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2 del RCP) indicano che la clearance è considerevolmente ridotta nei neonati con variabilità inter-individuale molto alta. Un sovradosaggio relativo potrebbe esserci somministrando dosi di farmaco raccomandate per bambini più grandi che possono causare una grave depressione cardiovascolare.

Propofol Kabi non è consigliato nei bambini di età inferiore ai 3 anni poiché è difficile regolare in modo adeguato il titolo del dosaggio 20 mg/ml nei bambini piccoli a causa del bisogno di volumi estremamente piccoli. Nei bambini tra 1 mese e 3 anni di età deve essere considerato l'utilizzo di Propofol Kabi 10 mg/ml se è prevista una dose inferiore ad esempio ai 100 mg/h.

Propofol non deve essere usato nei pazienti di 16 anni o più giovani per la sedazione in terapia intensiva poiché la sicurezza e l'efficacia di propofol per la sedazione in questo gruppo di età non è stata dimostrata (vedere paragrafo 4.3).

#### Consigli riguardanti la gestione dell'Unità di Terapia Intensiva

L'uso di propofol emulsione per infusione per la sedazione in Unità di Terapia Intensiva è stato associato a una costellazione di anomalie metaboliche e insufficienza di sistemi d'organo che possono risultare fatali. Sono state segnalate concomitanze dei seguenti eventi: acidosi metabolica, rhabdomiolisi, iperkaliemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola) e insufficienza cardiaca a progressione rapida che non risponde solitamente al trattamento di supporto con medicinali inotropi. La concomitanza di questi eventi è stata indicata come sindrome da infusione di propofol. Questi eventi sono stati per lo più osservati in pazienti con gravi ferite alla testa e bambini con infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosaggi superiori a quelli consigliati negli adulti per la sedazione nel reparto di terapia intensiva.

I fattori di rischio principali per l'insorgenza di questi eventi sembrano essere i seguenti: apporto ridotto di ossigeno ai tessuti; danni neurologici gravi e/o sepsi; dosaggi elevati di uno o

più dei seguenti agenti farmacologici - vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o propofol (solitamente in seguito ad una somministrazione prolungata a dosaggio superiore a 4 mg/kg/ora per più di 48 ore).

I medici prescrittori devono essere attenti a questi eventi nei pazienti con i fattori di rischio riportati sopra e devono **sospendere immediatamente** propofol quando si manifestano i suddetti segni. Tutti gli agenti sedativi e terapeutici impiegati nell'unità di terapia intensiva (UTI), devono essere titolati per mantenere l'apporto ottimale di ossigeno e i parametri emodinamici. I pazienti con pressione intracranica (PIC) elevata devono ricevere un trattamento appropriato per supportare la pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche della terapia.

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

Un'attenzione appropriata deve essere prestata nei pazienti con disturbi del metabolismo lipidico e in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

Si raccomanda di monitorare i livelli di lipidi ematici se propofol viene somministrato a pazienti che potrebbero essere a particolare rischio di sovraccarico lipidico. La somministrazione di propofol deve essere regolata in modo appropriato se il monitoraggio indica che i lipidi vengono inadeguatamente eliminati dal corpo. Se il paziente sta ricevendo altri lipidi per via endovenosa in concomitanza, deve essere fatta una riduzione nella quantità per tener conto della quantità di lipidi infusi come parte della formulazione del propofol; 1,0 ml di Propofol Kabi contiene approssimativamente 0,1 g di lipidi.

#### Precauzioni aggiuntive

Deve essere prestata cautela quando vengono trattati pazienti con malattia mitocondriale. Questi pazienti possono essere esposti a esacerbazioni della loro patologia quando sono sottoposti ad anestesia, chirurgia e a cure nelle unità di terapia intensiva.

Il mantenimento della normotermia, l'apporto di carboidrati e una buona idratazione sono raccomandati per tali pazienti. Le prime manifestazioni dell'esacerbazione della malattia mitocondriale e la sindrome da infusione di propofol possono essere simili.

Propofol Kabi non contiene conservanti antimicrobici e supporta la crescita di microrganismi.

Quando propofol viene aspirato, deve essere prelevato in condizioni asettiche in un set di somministrazione immediatamente dopo l'apertura della siringa.

La somministrazione deve iniziare subito senza indugio. L'asepsi deve essere mantenuta sia per propofol sia per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione. Eventuali liquidi di infusione, aggiunti alla linea di propofol, devono essere somministrati a livello della cannula. Propofol non deve essere somministrato mediante un filtro microbiologico.

Propofol e qualsiasi siringa contenente propofol devono essere utilizzati per una singola dose in un singolo paziente. In conformità alle linee-guida stabilite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare 12 ore. Al termine della procedura o alle 12 ore, qualunque cosa accada per prima, sia il contenitore che contiene propofol sia la linea di infusione devono essere eliminate e sostituite come opportuno.

#### Dolore nel sito di iniezione

Per ridurre il dolore nel sito di iniezione durante l'induzione dell'anestesia con Propofol Kabi, la lidocaina può essere iniettata prima dell'emulsione di propofol (vedere paragrafo 4.2).

La lidocaina endovenosa non deve essere utilizzata nei pazienti con porfiria acuta ereditaria. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 100 ml, cioè è essenzialmente 'privo di sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Propofol è stato utilizzato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale e comunemente utilizzato con farmaci per la premedicazione, bloccanti neuromuscolari, agenti per inalazione e analgesici; non è stata riscontrata incompatibilità farmacologica. Dosi inferiori di propofol possono essere richieste nei casi in cui l'anestesia generale o la sedazione vengono utilizzate in aggiunta a tecniche di anestesia regionale.

È stata riportata ipotensione profonda a seguito dell'induzione di anestesia con propofol nei pazienti trattati con rifampicina.

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

È stata osservata la necessità di dosi più basse di propofol nei pazienti che assumevano midazolam. È probabile che la somministrazione contemporanea di propofol e midazolam porti a un aumento della sedazione e della depressione respiratoria. Quando usati insieme, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di propofol.

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

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

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

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

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

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

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

Non è stata stabilita la sicurezza di propofol durante la gravidanza.

Propofol non deve essere somministrato in donne in gravidanza, se non assolutamente necessario. Propofol attraversa la barriera placentare e può causare depressione neonatale. Tuttavia propofol può essere usato durante un'induzione di aborto.

Dosi elevate (più di 2,5 mg di propofol/kg di peso corporeo per l'induzione o più di 6 mg di propofol/kg di peso corporeo per il mantenimento dell'anestesia), devono essere evitate.

Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).█

### Allattamento

Studi condotti in madri durante l'allattamento hanno dimostrato che piccole quantità di propofol vengono escrete nel latte materno. Perciò le donne non dovrebbero allattare per 24 ore dopo la somministrazione di propofol. Il latte prodotto in questo periodo deve essere scartato.

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

I pazienti devono essere informati che le prestazioni in attività specializzate, per esempio guidare veicoli e utilizzare macchinari, possono essere compromesse per qualche tempo dopo l'utilizzo di propofol.

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

In genere, la compromissione indotta dalla somministrazione di propofol non è rilevabile dopo 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

### 4.8 Effetti indesiderati

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia o della sedazione con propofol avvengono generalmente in modo uniforme con evidenze minime di eccitazione. Le reazioni avverse da medicinale segnalate più comunemente sono gli effetti collaterali farmacologicamente prevedibili di un anestetico/agente sedativo come l'ipotensione. La natura, la gravità e l'incidenza degli eventi avversi osservati nei pazienti che hanno ricevuto propofol possono essere correlate alle condizioni dei soggetti riceventi e alle procedure operative o terapeutiche attuate.

Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organo	Frequenza	Effetti indesiderati
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Molto raro (< 1/10.000)	Anafilassi - possono includere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Acidosi metabolica <sup>(5)</sup> , iperkaliemia <sup>(5)</sup> , iperlipidemia <sup>(5)</sup>
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Euforia, disinibizione sessuale. Abuso da farmaco e dipendenza da farmaco <sup>(8)</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Mal di testa durante la fase di recupero
	Raro (> 1/10.000, < 1/1.000)	Movimenti epilettiformi, incluse convulsioni ed epistotono durante l'induzione, mantenimento e recupero. Vertigini, brividi e sensazione di freddo durante il recupero
	Molto raro (<1/10.000)	Incoscienza postoperatoria
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Movimenti involontari
<i>Patologie cardiache:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Bradycardia <sup>(1)</sup> e tachicardia durante l'induzione
	Molto raro (< 1/10.000)	Edema polmonare

	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Aritmia cardiaca <sup>(5)</sup> , insufficienza cardiaca <sup>(5), (7)</sup>
<i>Patologie vascolari:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Ipotensione <sup>(2)</sup>
	Non comune (> 1/1.000, < 1/100)	Trombosi e flebite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Apnea transitoria, tosse e singhiozzo durante l'induzione
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Depressione respiratoria (dose dipendente)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune (> 1/100, < 1/10)	Nausea e vomito durante la fase di recupero
	Molto raro (< 1/10.000)	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Epatomegalia <sup>(5)</sup>
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Rabdomiolisi <sup>(3), (5)</sup>
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non nota	Priapismo
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Molto raro (< 1 /10.000)	Alterazione del colore delle urine a seguito di una prolungata somministrazione
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Insufficienza renale <sup>(5)</sup>
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Molto comune (> 1/10)	Dolore locale all'induzione <sup>(4)</sup>
	Molto raro (< 1/10.000)	Necrosi tessutale <sup>(10)</sup> a seguito di somministrazione accidentale extravascolare
	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	Dolore locale, gonfiore, a seguito di somministrazione accidentale extravascolare
<i>Esami diagnostici</i>	Frequenza non nota <sup>(9)</sup>	ECG tipo Brugada <sup>(5), (6)</sup>
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:</i>	Molto raro (< 1/10 000)	Febbre post operatoria

<sup>(1)</sup> I casi gravi di bradicardia sono rari. Sono stati segnalati casi isolati di progressione in asistolia

<sup>(2)</sup> Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'impiego di fluidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol

<sup>(3)</sup> Sono stati segnalati casi molto rari di rabdomiolisi quando propofol è stato somministrato a dosi superiori a 4 mg/kg/ora per la sedazione nell'UTI.

<sup>(4)</sup> Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene maggiori dell'avambraccio o della fossa antecubitale. Con l'impiego di propofol 1% il dolore locale può essere ridotto al minimo anche mediante la somministrazione concomitante di lidocaina.

<sup>(5)</sup> Si può osservare concomitanza di questi eventi, descritta come "sindrome da infusione da propofol" nei pazienti gravemente malati che presentano spesso fattori di rischio multipli per l'insorgenza di tali eventi (vedere paragrafo 4.4).

<sup>(6)</sup> ECG tipo Brugada - soprasslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola rilevati all'ECG.

<sup>(7)</sup> Insufficienza cardiaca a progressione rapida (in alcuni casi ad esito fatale) nei soggetti adulti. In questi casi, l'insufficienza cardiaca non rispondeva in genere al trattamento di supporto con farmaci inotropi.

<sup>(8)</sup> Abuso di sostanze stupefacenti, prevalentemente da parte degli operatori sanitari.

<sup>(9)</sup> Non nota poiché la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

<sup>(10)</sup> Necrosi è stata riportata dove la vitalità del tessuto è stata compromessa

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Il sovradosaggio accidentale è probabile che causi depressione cardiorespiratoria

La depressione respiratoria deve essere trattata mediante ventilazione artificiale con ossigeno. La depressione cardiovascolare può richiedere l'abbassamento del capo del paziente e, se grave, l'impiego di espansori plasmatici e agenti pressori.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anestetici; altri anestetici generali. ATC: N01AX10

#### Meccanismo d'azione/effetti farmacodinamici

Propofol (2,6-diisopropilfenol) è un agente anestetico generale ad azione breve con rapida insorgenza d'azione. A seconda della velocità di iniezione, il tempo di induzione dell'anestesia varia tra i 30 e i 40 secondi. La durata d'azione dopo una singola somministrazione in bolo è breve, dura da 4-6 minuti e dipende dal metabolismo e dall'escrezione.

#### Efficacia clinica e sicurezza

Durante il regime normale di mantenimento non è stato osservato un accumulo significativamente rilevante dopo iniezioni o infusioni ripetute di propofol. I pazienti recuperano lo stato di coscienza rapidamente.

Bradycardia e ipotensione riportate durante l'induzione dell'anestesia possono essere causate da un effetto vagotonico cerebrale o inibizione dell'attività simpatica. Tuttavia l'emodinamica torna generalmente normale durante il mantenimento dell'anestesia.

#### Popolazione pediatrica

I pochi studi relativi alla durata dell'anestesia nei bambini con propofol indicano che la sicurezza e l'efficacia rimangono invariate fino a 4 ore. La letteratura evidenzia l'uso nei bambini nelle procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza e nell'efficacia.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Il 98% di propofol si lega alle proteine plasmatiche. In accordo alla somministrazione endovenosa la farmacocinetica di propofol può essere descritta attraverso un modello a tre compartimenti.

#### Distribuzione/biotrasformazione/eliminazione

Propofol si distribuisce estensivamente ed è escreto rapidamente dal corpo (clearance totale: da 1,5 a 2 litri/minuto). La clearance avviene per processi metabolici, principalmente nel fegato

**dove dipende dal flusso sanguigno**, per formare coniugati inattivi di propofol e i suoi corrispondenti idrochinoni, che sono escreti nelle urine.

Dopo una dose singola di 3 mg/kg per via endovenosa, la clearance di propofol per kg di peso corporeo aumenta con l'età come segue: la clearance mediana è stata considerevolmente più bassa nei neonati < 1 mese di età (n=25) (20 mg/kg/min), se confrontati con bambini più grandi (n=36, età tra 4 mesi e 7 anni). Inoltre la variabilità inter-individuale è stata considerevole nei neonati (tra 3,7-78 ml/kg/min). A causa di questi dati limitati, che indicano una larga variabilità, nessuna raccomandazione sulla dose può essere suggerita per questo gruppo di età.

La clearance mediana di propofol nei bambini più grandi a seguito di un solo bolo da 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) comparata a 23,6 ml/min/kg negli adulti (n=6).

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

Dati preclinici basati su studi convenzionali di tossicità o genotossicità in dosi ripetute non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Non sono stati osservati effetti teratogeni. Studi di tolleranza locale mostrano che l'iniezione intramuscolare causa il danneggiamento del tessuto attorno al sito di iniezione, l'iniezione subcutanea e paravenosa hanno indotto reazioni istologiche marcate da infiltrazione infiammatoria e fibrosi focale.

Studi pubblicati su animali (compresi i primati) a dosi che hanno portato ad anestesia da leggera a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita cerebrale o sinaptogenesi provoca la perdita cellulare nel cervello in via di sviluppo che può essere associata a deficienze cognitive prolungate. Il significato clinico di questi risultati non clinici non è noto.

## **4 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **2 Elenco degli eccipienti**

Olio di semi di soia raffinato  
Trigliceridi a catena media  
Fosfatidi d'uovo purificati  
Glicerolo  
Acido oleico  
Sodio idrossido  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **5.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **5.3 Periodo di validità**

Validità del medicinale nella sua confezione originale prima dell'apertura: 2 anni.

Validità dopo la prima apertura: il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la prima apertura.

Il sistema di somministrazione con Propofol Kabi non diluito deve essere sostituito dopo 12 ore.

### **5.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

#### **5.5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringa preriempita da 50 ml (copolimero di cicloolefine) con cappuccio bromobutilico, stantuffo bromobutilico e corpo in PP.

Le confezioni contengono 1 siringa con 50 ml di emulsione.

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

La co-somministrazione di glucosio 50 mg/ml (5%) soluzione iniettabile o cloruro di sodio 9 mg/ml soluzione iniettabile o di cloruro di sodio 1,8 mg/ml (0,18%) soluzione iniettabile e glucosio 40 mg/ml (4%) soluzione iniettabile con Propofol Kabi è consentita mediante un connettore a Y vicino al sito di iniezione.

Propofol Kabi 20 mg/ml non deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione o iniettabili.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41

37063 Isola della Scala (Verona)

#### **8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

036849154 - 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione in siringa preriempita - 1 siringa preriempita da 50 ml

#### **9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

12 luglio 2013

#### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**