

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Propofol Hospira 10 mg/ml Emulsione iniettabile/Infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di Emulsione iniettabile/Infusione Propofol Hospira contiene 10 mg di propofol.

Un flaconcino da 20 ml contiene 200 mg di propofol.

Un flaconcino da 50 ml contiene 500 mg di propofol.

Un flaconcino da 100 ml contiene 1000 mg di propofol.

Eccipienti con effetto noto:

1 ml di emulsione per iniezione/infusione contiene 100 mg di olio di semi di soia e circa 0,0016 mmol (0,4 mg) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile/infusione

Emulsione bianca o leggermente biancastro iniettabile o per infusione, di aspetto tipo lattescente senza evidenza di particelle libere visibili né separazione dell'olio dall'emulsione.

pH: 6,0 – 8,5

Osmolalità: 300-330 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Propofol Hospira è un anestetico generale per via endovenosa a breve durata d'azione per:

- Induzione e mantenimento dell'anestesia generale in pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 mese.
- Sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche, usato da solo o in associazione con anestesia locale o regionale in pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 mese.
- Sedazione di pazienti ventilati di età superiore a 16 anni nei reparti di terapia intensiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dosi più basse di propofol sono necessarie quando l'anestesia generale è impiegata in associazione all'anestesia regionale.

Posologia

Adulti

Induzione dell'anestesia generale

Nei pazienti non premedicati e premedicati, si raccomanda di titolare il propofol (4 ml circa [40 mg] ogni 10 secondi in un paziente di peso medio per iniezione in bolo o per infusione) rispetto alla risposta del paziente fino alla comparsa dei segni clinici dell'inizio dell'anestesia. Generalmente la maggior parte dei pazienti adulti di età inferiore a 55 anni necessitano di dosi comprese tra 1,5 e 2,5 mg/kg di propofol.

La dose totale richiesta può essere ridotta somministrando a velocità di infusione più basse (2–5 ml/min [20–50 mg/min]). In questo range di età il fabbisogno è normalmente inferiore. Nei pazienti appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA si devono usare velocità di somministrazione inferiori (2 ml [20 mg] circa ogni 10 secondi).

Mantenimento dell'anestesia generale:

Per prevenire i segni clinici di un'anestesia leggera, l'anestesia può essere mantenuta somministrando propofol sia per infusione continua che per iniezioni in bolo ripetute. La ripresa dall'anestesia è normalmente rapida ed è importante mantenere il trattamento con propofol fino al termine dell'intervento.

Infusione continua: la velocità di infusione richiesta per mantenere un'anestesia soddisfacente varia in maniera rilevante tra pazienti ma solitamente è compresa tra 4-12 mg/kg/h.

Iniezione tramite boli ripetuti: se si usa la tecnica delle iniezioni in boli ripetuti, possono essere somministrati incrementi da 25 mg (2,5 ml) a 50 mg (5,0 ml) secondo il fabbisogno clinico.

Sedazione nelle Unità di Terapia Intensiva

Per la sedazione di pazienti nelle Unità di Terapia Intensiva si deve somministrare propofol mediante infusione continua.

La velocità di infusione dipende dal grado di sedazione richiesto. Generalmente, un soddisfacente livello di sedazione viene ottenuto con una dose compresa tra 0,3 e 4,0 mg/kg/h di propofol (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Sedazione nelle Procedure Chirurgiche e Diagnostiche

Per la sedazione nelle procedure chirurgiche e diagnostiche, la velocità di somministrazione deve essere personalizzata e titolata alla risposta clinica.

La maggior parte dei pazienti richiede per l'inizio della sedazione 0,5–1 mg/kg in 1– 5 minuti.

Il mantenimento della sedazione può essere ottenuto titolando l'infusione di propofol al livello desiderato di sedazione; la maggior parte dei pazienti necessita di 1,5–4,5 mg/kg/h. In aggiunta all'infusione, può essere usato un trattamento in bolo di 10–20 mg quando si richiede un rapido aumento della profondità di sedazione. Nei pazienti ASA di grado III e IV potrebbe essere necessario ridurre la velocità di somministrazione e la dose.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani la dose richiesta per l'induzione dell'anestesia è ridotta. La riduzione deve prendere in considerazione lo stato fisico e l'età del paziente. La dose ridotta deve essere somministrata a una velocità più bassa e titolata rispetto alla risposta. Quando propofol viene usato per mantenere l'anestesia o la sedazione la velocità di infusione o "concentrazione target" deve essere ridotta. I pazienti ASA di grado III e IV necessitano di una ulteriore riduzione della dose e della velocità di infusione. La somministrazione in bolo veloce (singola o ripetuta) non deve essere utilizzata negli anziani perché può causare depressione cardio-respiratoria.

Popolazione pediatrica

Induzione dell'Anestesia Generale

Propofol non deve essere utilizzato per l'induzione dell'anestesia nei bambini di età inferiore a 1 mese.

Per l'induzione dell'anestesia nei bambini di età maggiore di 1 mese, propofol deve essere titolato lentamente fino a quando i segni clinici evidenziano l'inizio dell'anestesia.

La dose deve essere regolata in funzione dell'età e/o peso corporeo. La maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni richiede all'incirca 2,5 mg/kg peso corporeo di propofol per l'induzione dell'anestesia.

In bambini più piccoli, specie tra 1 mese e 3 anni di età, la dose di propofol necessario può essere più alta (2,5-4 mg/kg di peso corporeo).

Data la mancanza di esperienza clinica, dosi più basse sono raccomandate per i bambini ad aumentato rischio (cioè grado ASA III e IV) (vedere anche paragrafo 4.4).

Mantenimento dell'Anestesia Generale

Propofol non deve essere usato per il mantenimento dell'anestesia generale in bambini al di sotto di 1 mese di età.

L'anestesia può essere mantenuta somministrando propofol per infusione o iniezioni ripetute, fino a raggiungere la profondità dell'anestesia richiesta. La velocità della somministrazione varia considerevolmente tra i pazienti, ma con un range di 9-15 mg/kg/h si ottiene generalmente un'

anestesia soddisfacente. Nei bambini più giovani, specie tra 1 mese e 3 anni di età, la dose di propofol richiesta può essere più alta. Per pazienti con grado ASA III e IV si raccomandano dosi più basse (vedere paragrafo 4.4).

Sedazione nell'Unità di Terapia Intensiva

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

Sedazione per Procedure Diagnostiche e Chirurgiche

Propofol non deve essere usato nelle procedure chirurgiche e diagnostiche in bambini di età inferiore a 1 mese.

Nei bambini di età maggiore di 1 mese, le dosi e la velocità di somministrazione devono essere regolate secondo la profondità di sedazione e la risposta clinica. La maggior parte dei pazienti pediatrici richiede 1–2 mg/kg di peso corporeo di propofol per l'insorgenza della sedazione.

La sedazione può essere mantenuta somministrando propofol per infusione fino a raggiungere la profondità dell'anestesia richiesta. Per la maggior parte dei pazienti sono richiesti 1,5-9 mg/kg/h di propofol. L'infusione può essere implementata con iniezioni ripetute fino a 1 mg/kg di peso se è necessario un rapido incremento della profondità della sedazione. Per pazienti con gradi ASA III e IV possono essere richieste dosi più basse.

Modalità di somministrazione

Propofol Hospira può essere somministrato per iniezione lenta in bolo o per infusione.

Propofol non ha proprietà analgesiche, pertanto normalmente sono necessari supplementi di agenti analgesici in aggiunta al Propofol Hospira.

Prima dell'uso i flaconcini devono essere agitati. Se si evidenzia la formazione di due strati, l'emulsione non deve essere usata. Il contenuto del flaconcino rimanente dopo l'uso singolo deve essere eliminato (vedere paragrafo 6.6).

Prima dell'uso, la chiusura in gomma deve essere disinfettata con alcool per uso medico (spray o batuffolo imbevuto).

Propofol Hospira non contiene conservanti antimicrobici e favorisce la crescita di micro-organismi.

Quando Propofol Hospira deve essere aspirato deve essere prelevato in maniera asettica in una siringa sterile o nel set infusione immediatamente dopo rottura del sigillo di chiusura del flaconcino.

Il trattamento deve iniziare senza alcun ritardo. Bisogna mantenere le condizioni di asepsi sia di Propofol Hospira che dell'apparecchiatura infusione per tutta la durata dell'infusione.

Qualsiasi fluido infusione aggiunto alla linea di infusione di Propofol Hospira deve essere somministrato molto vicino al punto di innesto della cannula. Propofol Hospira non deve essere somministrato con filtro microbiologico.

Propofol Hospira è monouso per singolo paziente. In conformità alle linee guida consolidate per le altre emulsioni lipidiche, un'infusione singola di propofol non deve eccedere le 12 ore. Al termine della procedura o dopo 12 ore, a seconda di quale delle due sopraggiunge prima, sia il contenitore con propofol che la linea infusione devono essere scartate e sostituite come più opportuno.

Propofol può essere infuso non diluito dal flaconcino di vetro o diluito solo in Destrosio 5% (Infusione endovenosa BP) in flaconi di vetro. La diluizione che non deve essere maggiore di 1 in 5 (2 mg di propofol per ml) deve essere preparata in maniera asettica immediatamente prima della somministrazione e deve essere utilizzata entro 6 ore dalla preparazione.

Nella linea di infusione bisogna includere una buretta, contatore delle gocce o pompa volumetrica. Deve essere preso in considerazione il rischio di infusione non controllata quando si riempie la buretta con la massima quantità di propofol.

Quando Propofol Hospira viene usato non diluito per mantenere l'anestesia, si raccomanda che l'apparecchiatura come la pompa siringa o le pompe volumetriche infusionali siano sempre utilizzate per controllare la velocità di infusione.

Propofol Hospira può essere somministrato tramite il raccordo a Y- posto vicino al punto di iniezione nelle infusioni di:

- Destrosio 5% Infusione endovenosa B.P.
- Sodio Cloruro 0,9% Infusione endovenosa B.P.
- Destrosio 4% con Sodio Cloruro 0,18% Infusione endovenosa B.P.

Propofol Hospira può essere premiscelato con alfentanil soluzione iniettabile contenente 500 microgrammi/ml di alfentanil nel rapporto compreso tra 20:1 a 50:1 p/p. Le miscele devono essere preparate usando tecniche sterili e usate entro 6 ore dalla preparazione.

Per ridurre il dolore nel momento dell'iniezione Propofol Hospira deve essere miscelato con soluzione iniettabile, senza conservanti, di Lidocaina 0,5 % o 1 %; (vedere paragrafo 6.6 per la tabella "Diluizione e co-somministrazione").

Il sistema infusionale deve essere sciacquato prima della somministrazione dei miorilassanti come atracurio e mivacurium quando si usa lo stesso sistema di infusione del Propofol Hospira.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione di Propofol Hospira prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

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

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Propofol deve essere somministrato solo da specialisti di anesthesiologia (o, se opportuno, da medici esperti nella cura del paziente in terapia intensiva).

I pazienti devono essere costantemente monitorati e devono essere sempre disponibili i mezzi per il mantenimento delle vie aeree pervie, ventilazione artificiale, per l'ossigenazione e altri mezzi di rianimazione.

Propofol non deve essere somministrato dalla stessa persona che esegue la procedura chirurgica o diagnostica.

Ci sono state segnalazioni di abuso e dipendenza da propofol, soprattutto da parte dei professionisti sanitari. Come per gli altri anestetici generali, la somministrazione di propofol senza il trattamento delle vie aeree può portare a complicanze fatali.

Quando propofol viene somministrato nella sedazione cosciente nelle procedure chirurgiche e diagnostiche, i pazienti devono essere continuamente monitorati per i segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione d'ossigeno.

Come per gli altri sedativi, possono insorgere movimenti involontari nei pazienti quando propofol viene usato nelle procedure chirurgiche. Questi movimenti possono costituire un rischio nel sito chirurgico durante le procedure che richiedono l'immobilità del paziente.

E' necessario un tempo sufficiente prima di dimettere il paziente al fine di assicurarsi che il paziente sia pienamente cosciente dopo la somministrazione.

Molto raramente l'uso del propofol può essere associato a sviluppo di un periodo di inconscienza postoperatoria che può essere accompagnato da un aumento del tono muscolare. Ciò potrebbe o no essere preceduto da un periodo cosciente. Sebbene il recupero sia spontaneo, cure appropriate devono essere somministrate ai pazienti in stato di inconscienza.

Lo scompenso funzionale causato dal propofol normalmente non viene identificato prima delle 12 ore.

L'effetto del propofol, la procedura, i trattamenti concomitanti, l'età del paziente e le sue condizioni generali devono essere tenuti in considerazione quando ai pazienti viene detto di:

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

Come per altri agenti anestetici endovenosi, deve essere esercitata cautela nei pazienti con scompenso cardiaco, respiratorio, renale o epatico come anche nei pazienti ipovolemici o debilitati. L'eliminazione del propofol dipende dal flusso ematico e quindi il trattamento concomitante con medicinali che riducono l'output cardiaco ridurranno anche la clearance del propofol.

Propofol non ha attività vagolitica ed è stato associato a casi di bradicardia (a volte grave) e asistolia. Il trattamento endovenoso con un anticolinergico per l'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia deve essere valutato in particolare nelle situazioni in cui il tono vagale è predominante, o in cui il propofol viene usato insieme ad altri farmaci bradicardizzanti.

Propofol può causare attacchi epilettici in pazienti epilettici.

Bisogna prestare particolare attenzione ai pazienti con disordini del metabolismo lipidico o in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con cautela.

Popolazione pediatrica

L'uso di propofol non è raccomandato nei neonati non essendo stato studiato sufficientemente in questo gruppo di pazienti.

I dati farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2) indicano che la clearance di propofol è ridotta in maniera significativa nei neonati tuttavia la variabilità inter-individuale era notevole. Può insorgere un sovradosaggio relativo quando si somministrano le dosi raccomandate per i bambini di età maggiore e che può portare a grave depressione cardiovascolare.

Propofol non deve essere somministrato a pazienti di 16 anni di età o più giovani per la sedazione in terapia intensiva in quanto la sicurezza e l'efficacia di propofol per la sedazione in questa fascia di età non sono state dimostrate (vedere paragrafo 4.3).

Raccomandazioni per la gestione nell'Unità di terapia intensiva:

L'uso di infusioni di propofol emulsione per la sedazione ICU è stata associata ad una serie di disordini metabolici e di compromissioni di sistema d'organo che potrebbero portare alla morte. Sono state ricevute segnalazioni di associazioni delle seguenti condizioni: acidosi metabolica, rhabdmiolisi, iperkaliemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (segmento ST elevato e onda T convessa) e insufficienza cardiaca rapidamente progressiva di solito non responsiva al trattamento inotropo di supporto in adulti. Le associazioni tra questi eventi sono state indicate come sindrome da infusione di propofol.

Questi eventi sono stati per lo più riportati in pazienti con gravi lesioni alla testa e in bambini con infezioni del tratto respiratorio che avevano ricevuto dosaggi superiori a quelli consigliati negli adulti per la sedazione nell'unità di terapia intensiva.

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

I medici prescrittori devono prestare attenzione a tali effetti indesiderati in pazienti con i fattori di rischio di cui sopra e considerare prontamente la possibilità di ridurre la dose o di interrompere la somministrazione di propofol all'insorgenza dei sintomi descritti sopra. Tutti gli agenti sedativi e terapeutici utilizzati nell'Unità di terapia intensiva (UTI), devono essere dosati in modo da mantenere su valori ottimali i parametri emodinamici e di rilascio dell'ossigeno. I pazienti con elevata pressione intracranica (PIC) devono ricevere un appropriato trattamento a supporto della pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche del trattamento. Si raccomanda ai medici di non superare, se possibile, il dosaggio di 4 mg/kg/h.

Cure adeguate devono essere somministrate ai pazienti con disturbi del metabolismo dei grassi e in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere utilizzate con cautela.

Se propofol è usato in pazienti particolarmente a rischio di sovraccarico di lipidi, si raccomanda il monitoraggio dei livelli di lipidi nel siero. Se ci sono segni di ridotta eliminazione di grasso, la somministrazione di propofol può essere regolata. Se il paziente sta ricevendo un altro lipide per via endovenosa in concomitanza, l'assunzione totale di grassi deve essere ridotta per tener conto dei lipidi che vengono somministrati per via endovenosa facenti parte della formulazione di propofol; 1,0 ml di Propofol Hospira contiene circa 0,1 g di grassi.

Ulteriori precauzioni

Si deve usare cautela nel trattamento di pazienti con malattia mitocondriale. Questi pazienti possono essere soggetti a riacutizzazioni del loro disturbo quando sottoposti ad anestesia, chirurgia e terapia intensiva. Sono raccomandati per questi pazienti il mantenimento della normotermia, la fornitura dei carboidrati e una buona idratazione. I primi sintomi dell'esacerbazione mitocondriale della malattia e della sindrome da infusione da propofol possono essere simili.

Propofol non contiene conservanti antimicrobici e favorisce la crescita di microorganismi.

L'aspirazione di propofol deve essere effettuata in asepsi in una siringa o in un set da infusione sterili subito

dopo la rottura del sigillo del flaconcino. La somministrazione deve avere inizio immediatamente.

L'asepsi deve essere mantenuta per tutta la durata dell'infusione tanto per propofol quanto per l'attrezzatura

per l'infusione. I liquidi di infusione aggiunti alla linea di propofol devono essere somministrati nelle vicinanze della cannula. Non somministrare propofol attraverso un filtro microbiologico.

Propofol e le siringhe che lo contengono sono monouso, per un singolo paziente. In conformità con le linee

guida definite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di propofol non deve superare le 12 ore. Al termine dell'infusione (massimo 12 ore) si devono smaltire e sostituire adeguatamente il serbatoio di propofol e la linea di infusione. Se necessario l'infusione può essere ripristinata.

Propofol Hospira contiene circa 0,016 mmol (0,4 mg) per ml di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di propofol durante la gravidanza non è stata stabilita. Propofol non deve essere somministrato a donne in gravidanza se non quando assolutamente necessario.

Propofol attraversa la placenta e può causare depressione neonatale. Propofol può, tuttavia, essere usato nell'aborto indotto.

Allattamento

Studi effettuati su madri in allattamento mostrano che piccole quantità di propofol vengono escrete nel latte

umano. Quindi le donne non devono allattare per 24 ore dopo la somministrazione di propofol. Il latte prodotto in questo lasso di tempo deve essere eliminato.

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

Si devono avvisare i pazienti di evitare la guida o l'uso di macchinari o situazioni potenzialmente pericolose. La compromissione delle funzioni secondarie all'impiego di propofol normalmente non sono identificabili prima delle 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse sono classificate per frequenza, il più frequente per primo, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Classificazione per sistema e organo	Frequenza	Effetti indesiderati
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto raro	Anafilassi - può comprendere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	Acidosi metabolica ⁽⁵⁾ , iperkaliemia ⁽⁵⁾ , iperlipidemia ⁽⁵⁾
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	Euforia, dipendenza e abuso di farmaci ⁽⁸⁾
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune	Cefalea nella fase di recupero
	Raro	Movimento epilettiforme, comprese convulsioni e opistotono durante l'induzione, il mantenimento e il recupero
	Molto raro	Incoscienza postoperatoria
	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	Movimenti involontari
<i>Patologie cardiache:</i>	Comune	Bradycardia ⁽¹⁾
	Molto raro	Edema polmonare
	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	Aritmia cardiaca ⁽⁵⁾ , scompenso cardiaco ⁽⁵⁾ , ⁽⁷⁾
<i>Patologie vascolari:</i>	Comune	Ipotensione ⁽²⁾
	Non comune	Trombosi e flebite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Comune	Apnea transitoria durante l'induzione
	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	Depressione respiratoria (dose dipendente)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune	Nausea e vomito durante la fase di recupero
	Molto raro	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	Epatomegalia ⁽⁵⁾
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del</i>	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	Rabdomiolisi ⁽³⁾ , ⁽⁵⁾

<i>tessuto connettivo:</i>		
<i>Patologie renali e urinarie.</i>	Molto raro	Alterazione del colore delle urine in seguito a somministrazione prolungata
	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	Insufficienza renale ⁽⁵⁾
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	Molto raro	Disinibizione sessuale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Molto comune	Dolore locale durante l'induzione ⁽⁴⁾
	Molto raro	Necrosi tissutale ⁽¹⁰⁾ dopo la somministrazione accidentale extravascolare
	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	Dolore locale, gonfiore a seguito di somministrazione extravascolare accidentale
<i>Esami diagnostici:</i>	Frequenza non nota ⁽⁹⁾	ECG tipo Brugada ^{(5), (6)}
<i>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:</i>	Molto raro	Febbre postoperatoria

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

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

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

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

(5) La combinazione di questi effetti indesiderati, segnalata come "sindrome da infusione di propofol", si può osservare in pazienti gravemente ammalati che spesso presentano molteplici fattori di rischio per lo sviluppo degli eventi effetti indesiderati. Vedere paragrafo 4.4.

(6) ECG tipo Brugada: innalzamento del segmento ST e inversione dell'onda T nell'ECG.

(7) Scompenso cardiaco rapidamente progressivo (in alcuni casi a esito fatale) in soggetti adulti. Di solito in tali casi lo scompenso cardiaco non rispondeva al trattamento inotropo di supporto.

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

(9) Non nota perché non stimabile dai dati disponibili dagli studi clinici.

(10) E' stata riportata necrosi dei tessuti 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio accidentale può causare depressione cardio-respiratoria.

La depressione respiratoria deve essere trattata con la ventilazione controllata con ossigeno. In caso di depressione cardiovascolare è richiesto l'abbassamento del capo del paziente e, se grave, l'impiego di plasma expanders e agenti vasopressori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Propofol (2, 6-diisopropilfenolo) è un anestetico a breve durata d'azione e rapida insorgenza d'azione di circa 30 secondi.

Normalmente il recupero dall'anestesia è rapido. Il meccanismo d'azione, come tutti gli anestetici generali, è poco compreso, tuttavia, si ritiene che il propofol produca i suoi effetti sedativi/anestetici grazie alla modulazione positiva della funzione inibente del neurotrasmettitore GABA tramite i recettori leganti GABA_A.

In generale, quando il propofol viene somministrato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia si osserva una caduta della pressione sanguigna media arteriosa insieme a un modesto cambiamento della frequenza cardiaca. Tuttavia, i parametri emodinamici normalmente restano relativamente stabili durante il mantenimento e l'incidenza delle modifiche emodinamiche successive è bassa.

Sebbene la depressione ventilatoria possa manifestarsi a seguito della somministrazione di propofol, gli eventuali effetti sono qualitativamente simili a quelli degli altri agenti anestetici endovenosi e sono prontamente gestibili nella pratica clinica.

Propofol riduce il flusso ematico cerebrale, la pressione intracranica e il metabolismo cerebrale. La riduzione della pressione intracranica è maggiore nei pazienti con valori basali elevati della pressione intracranica.

Il recupero dall'anestesia normalmente è rapido e il paziente recupera velocemente la coscienza con bassa incidenza di nausea e vomito durante la fase postoperatoria.

In generale, si riscontra meno nausea e vomito nella fase postoperatoria dopo anestesia con propofol rispetto all'anestesia con agenti inalanti. Vi è evidenza che ciò potrebbe essere correlato al ridotto potenziale emetico del propofol.

Propofol, alle concentrazioni probabilmente impiegate nella pratica clinica, non inibisce la sintesi degli ormoni adrenocorticali.

Un numero limitato di studi nei bambini sulla durata del propofol nell'anestesia di base indicano che la sicurezza ed efficacia non vengono modificate fino a 4 ore. Evidenze in letteratura sull'uso nei bambini documentano l'uso nelle procedure protratte senza modifiche della sicurezza né dell'efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Propofol viene ampiamente distribuito e rapidamente eliminato dal corpo (clearance corporea totale 1,5 – 2 litri/minuto). L'eliminazione avviene mediante processi metabolici soprattutto nel fegato dove è dipendente dal flusso ematico e forma coniugati inattivi di propofol e il suo corrispondente chinolo che sono poi escreti nelle urine.

Il declino delle concentrazioni di propofol dopo una dose in bolo o dopo la fine dell'infusione può essere descritto da un modello aperto di tre compartimenti con una distribuzione molto rapida (emivita 2-4 minuti), rapida eliminazione (emivita 30-60 minuti), e una fase finale più lenta, che rappresenta la redistribuzione del propofol dai tessuti poco perfusi.

Quando il propofol viene usato per mantenere l'anestesia, le concentrazioni ematiche raggiungono il valore dello steady-state in maniera asintomatica per la velocità di somministrazione in corso. La farmacocinetica è lineare per tutti gli intervalli di infusione somministrati di propofol.

Dopo una dose endovenosa singola di 3 mg/kg, la clearance/kg peso corporeo di propofol aumenta con l'età come segue: clearance mediana risultava inferiore in maniera considerevole nei neonati di età inferiore ad 1 mese (n=25) (20 ml/kg/min) rispetto ai bambini più grandi (n= 36, intervallo di età 4 mesi – 7 anni).

Inoltre, la variabilità inter-individuale era considerevole nei neonati (intervallo 3,7–78 ml/kg/min). A causa dei dati limitati di questo studio che indicano un'ampia variabilità, non possono essere raccomandate le dosi per questo gruppo di età.

La clearance mediana di propofol nei bambini di età superiore dopo un bolo singolo di 3 mg/kg era 37,5 ml/min/kg (4-24 mesi) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11–43 mesi) (n=6), 48 ml/min/kg (1–3 anni) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4–7 anni) (n=10) rispetto a 23,6 ml/min/kg negli adulti (n=6).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato effetti correlati alle proprietà farmacodinamiche del propofol solo a dosi elevate. Non sono stati osservati effetti teratogeni.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio raffinato di soia

Fosfolipidi purificati dell'uovo

Glicerolo

Sodio idrossido

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Gli agenti bloccanti neuromuscolari, atracurio e mivacurio non devono essere somministrati attraverso la stessa linea di infusione di Propofol Hospira senza prima averla lavata abbondantemente.

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

6.3 Periodo di validità

Confezione integra:

2 anni

Dopo prima apertura:

Il medicinale deve essere usato immediatamente dopo prima apertura del flaconcino.

Dopo diluizione.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per non più di 6 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbica, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Le soluzioni non utilizzate devono essere scartate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

Per le modalità di conservazione dopo diluizione del medicinale consultare il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro trasparente di tipo I da 20 ml, 50 ml o 100 ml con chiusura in gomma bromobutilica e sigillo in alluminio.

Confezioni: 1, 5, 10 o 20 flaconcini per cartone o vassoio

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

I flaconcini devono essere agitati prima dell'uso.

I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente prima dell'uso per l'eventuale presenza di particolato. Nel caso in cui sia evidente materiale particolato l'emulsione non deve essere usata.

Se dopo agitazione sono visibili due strati, l'emulsione non deve essere usata.

Propofol Hospira è per l'uso in un singolo paziente. Eventuale contenuto non utilizzato dopo uso singolo deve essere eliminato.

Eventuale prodotto medicinale residuo o eventuale materiale di scarto devono essere eliminati secondo le disposizioni locali.

Prima dell'uso, la chiusura di gomma deve essere disinfettata con alcool per uso medico (spray o bastoncino imbevuto).

Diluizione e co-somministrazione di Propofol Hospira con altri farmaci o liquidi infusionali (vedere anche il paragrafo 'Ulteriori precauzioni' nella sezione 4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego)

Tecnica di co-somministrazione	Additivo o solvente	Preparazione	Precauzioni
Pre-miscelazione.	Destrosio 5% Infusione endovenosa	Miscelare 1 parte di Propofol Hospira con 4 parti di Destrosio 5% Infusione endovenosa B.P in flaconi di vetro per infusione.	Preparare in maniera asettica immediatamente prima della somministrazione. La miscela è stabile fino a 6 ore.
	Lidocaina cloridrato iniettabile (0,5% o 1% senza conservanti).	Miscelare 20 parti di Propofol Hospira con fino a 1 parte di lidocaina cloridrato iniettabile 0,5% oppure 1%.	Preparare la miscela in maniera asettica immediatamente prima dell'uso. Usare solo per l'induzione.
	Alfentanil iniettabile (500 microgrammi /ml).	Miscelare Propofol Hospira con alfentanil iniettabile in un rapporto di 20:1 a 50:1 v/v.	Preparare la miscela in maniera asettica; usare entro 6 ore dalla preparazione.
Co-somministrazione attraverso un connettore a Y.	Destrosio 5% infusione endovenosa	Co-somministrazione attraverso un connettore a Y.	Posizionare il connettore a Y vicino al sito di iniezione.
	Sodio cloruro 0,9% infusione	Come sopra	Come sopra

	endovenosa		
	Destrosio 4% con sodio cloruro 0,18% infusione endovenosa	Come sopra	Come sopra

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.l.
Via Orazio, 20/22
80122 Napoli

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 042947010 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino vetro da 20 ml
AIC 042947022 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 5 flaconcino vetro da 20 ml
AIC 042947034 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 10 flaconcino vetro da 20 ml
AIC 042947046 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 20 flaconcino vetro da 20 ml
AIC 042947059 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino vetro da 50 ml
AIC 042947061 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 5 flaconcino vetro da 50 ml
AIC 042947073 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 10 flaconcino vetro da 50 ml
AIC 042947085 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 20 flaconcino vetro da 50 ml
AIC 042947097 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 1 flaconcino vetro da 100 ml
AIC 042947109 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 5 flaconcino vetro da 100 ml
AIC 042947111 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 10 flaconcino vetro da 100 ml
AIC 042947123 "10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione" 20 flaconcino vetro da 100 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO