

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diprivan 20 mg/ml emulsione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 20 mg di propofol.

Per gli eccipienti: vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per infusione endovenosa.

Emulsione isotonica, bianca, olio in acqua, per somministrazione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diprivan 20 mg/ml è indicato:

- per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale in adulti e bambini di età superiore a 3 anni.
- per la sedazione di pazienti di età superiore ai 16 anni ventilati artificialmente nelle Unità di Terapia Intensiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Si raccomanda di graduare la dose del propofol sulla base della risposta del paziente, fino all'evidenza clinica dell'inizio dell'anestesia.

Il contenuto di una fiala o di un flaconcino di Diprivan 20 mg/ml è indicato per il singolo uso, in un solo paziente.

Per istruzioni specifiche concernenti la somministrazione di Diprivan tramite il sistema d'infusione computerizzato "Diprifusor" TCI (Target Controlled Infusion) che contiene il software "Diprifusor" vedere in: "modo di somministrazione TCI-Somministrazione di Diprivan tramite il sistema "Diprifusor" TCI". L'utilizzo di questo sistema è previsto esclusivamente per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia negli adulti. L'utilizzo del sistema "Diprifusor" TCI non è consigliato nella sedazione in terapia intensiva o nei bambini.

Induzione dell'anestesia generale

Adulti

Per i pazienti adulti, di età inferiore ai 55 anni, sono richieste dosi comprese tra 1,5 e 2,5 mg/kg.

In pazienti adulti in buona condizione di salute è richiesta una velocità di somministrazione di 1-2 ml (20 – 40 mg) per dieci secondi, approssimativamente.

Nei pazienti ad elevato rischio, appartenenti alle classi 3 e 4 della classificazione ASA (American Society of Anaesthesiologists), la velocità di somministrazione deve essere di 1 ml (20 mg) ogni 10 secondi.

Bambini di età superiore a 3 anni

Diprivan 20 mg/ml non è raccomandato per l'induzione dell'anestesia generale in bambini al di sotto

dei 3 anni.

Si raccomanda di somministrare Diprivan 20 mg/ml lentamente fino all'evidenza clinica dell'inizio dell'anestesia.

La dose deve essere proporzionata all'età e/o al peso corporeo.

La maggior parte dei bambini di età superiore a otto anni, richiede una dose di circa 2,5 mg/kg per l'induzione dell'anestesia. Per bambini di età inferiore, la dose richiesta potrebbe essere superiore (2,5 - 4 mg/kg). Data la mancanza di esperienza clinica, dosi più basse sono raccomandate per bambini ad aumentato rischio (grado ASA III e IV).

La somministrazione di Diprivan tramite il sistema "Diprifusor" TCI non è consigliata nei bambini in qualsiasi indicazione.

Anziani

Nei pazienti di età superiore ai 55 anni, è generalmente richiesta una dose minore.

Mantenimento

L'anestesia deve essere mantenuta somministrando Diprivan 20 mg/ml in infusione continua per prevenire i segni clinici di un'anestesia superficiale.

- Infusione negli adulti: 4 – 12 mg/kg/h.
- Infusione negli anziani, pazienti defedati, pazienti ipovolemici e pazienti di gradi ASA III e IV: 4 mg/kg/h.
- Infusione nei bambini di età superiore ai tre anni: la velocità di somministrazione richiesta varia considerevolmente tra i pazienti, ma velocità di 9 – 15 mg/kg/h consentono solitamente un'anestesia soddisfacente. Nei bambini più piccoli la dose necessaria potrebbe essere superiore.
Nei pazienti di gradi ASA III e IV sono raccomandate dosi più basse (vedere anche sezione 4.4).
La somministrazione di Diprivan 20 mg/ml non è consigliata per il mantenimento dell'anestesia nei bambini al di sotto di 3 anni.

Sedazione in pazienti ventilati nelle Unità di Terapia Intensiva

Per la sedazione di pazienti nelle unità di terapia intensiva si deve somministrare Diprivan 20 mg/ml mediante infusione continua. La velocità di infusione dipende dalla profondità di sedazione richiesta; generalmente, velocità di infusione comprese tra 0,3 e 4,0 mg/kg/h permettono di raggiungere livelli soddisfacenti di sedazione (vedere sezione 4.4).

Diprivan 20 mg/ml non è indicato per la sedazione di pazienti con età inferiore a 16 anni nelle Unità di Terapia Intensiva (vedere sezione 4.3).

Si raccomanda di non superare la dose di 4 mg/kg/h.

La somministrazione di Diprivan tramite il sistema "Diprifusor" TCI non è consigliata durante la sedazione in terapia intensiva.

Non ci sono dati sulla modalità di concentrazione ottimale al sito d'azione per la sedazione dei pazienti ventilati ICU (vedi paragrafo TCI - Target Controlled Infusion); quindi, tale uso non è raccomandato.

Somministrazione per infusione

Diprivan 20 mg/ml non deve essere iniettato in bolo ma soltanto in infusione.

Diprivan 20 mg/ml può essere somministrato con tecniche diverse di infusione. Per il mantenimento dell'anestesia, si consiglia l'infusione di Diprivan 20 mg/ml mediante una pompa volumetrica o pompa a siringa, per controllare la velocità di somministrazione.

Diprivan 20 mg/ml non deve essere diluito.

Diprivan 20 mg/ml non va mescolato prima della somministrazione con altri fluidi iniettabili.

Tuttavia, Diprivan 20 mg/ml può essere somministrato contemporaneamente, mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione, con le seguenti infusioni endovenose:

- Destrosio al 5%
- Sodio cloruro allo 0,9%.

Durata della somministrazione

La durata della somministrazione non deve superare i 7 giorni.

Ulteriori informazioni d'uso per Diprivan 20 mg/ml

Diprivan può essere somministrato, mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione, contemporaneamente ad infusioni endovenose di glucosio al 5%, sodio cloruro allo 0,9% o glucosio al 4% con sodio cloruro allo 0,18%.

La siringa di vetro preriempita ha una resistenza di scorrimento minore delle siringhe di plastica monouso e funziona più facilmente. Pertanto, se Diprivan viene somministrato utilizzando manualmente una siringa preriempita senza l'ausilio di una pompa, la linea di infusione tra la siringa ed il paziente non deve essere lasciata aperta se incustodita.

Quando vengono usate le siringhe preriempite è importante assicurarsi della compatibilità con le pompe a siringa. In particolare le pompe devono essere disegnate in modo tale da prevenire l'eventualità di infusioni incontrollate e devono avere un sistema di allarme ad occlusione "con pressione non superiore a 1000 mmHg". Se per l'utilizzo delle siringhe preriempite di Diprivan viene impiegata una pompa programmabile o equivalente, che offra la possibilità di scelta fra differenti tipi di siringa, si deve scegliere il programma B'- D' 50/60 ml "PLASTIPAK".

TCI (Target Controlled Infusion) - Somministrazione di Diprivan tramite il sistema "Diprifusor" TCI.

Diprivan può essere somministrato con il TCI tramite il sistema "Diprifusor" TCI che contiene il software "Diprifusor" TCI. Questo sistema è in grado di operare solo mediante il riconoscimento elettronico di un sito delle siringhe preriempite contenenti Diprivan 10 mg/ml o Diprivan 20 mg/ml. Il sistema "Diprifusor" TCI è in grado di regolare automaticamente la velocità di infusione per raggiungere la concentrazione selezionata dall'operatore. L'utilizzatore deve avere familiarità con il manuale d'impiego della pompa per infusione, con la somministrazione di Diprivan tramite il sistema TCI e con il corretto utilizzo del sistema d'identificazione delle siringhe, tutte queste informazioni sono riportate nel manuale utente di "Diprifusor" disponibile presso AstraZeneca.

Il sistema "Diprifusor" TCI può fornire due modalità di infusione ottimale controllata: concentrazione ematica ottimale e concentrazione ottimale al **sito d'azione (cervello)**. I precedenti modelli forniscono solo la modalità concentrazione ematica ottimale.

La somministrazione di Diprivan tramite il sistema "Diprifusor" TCI è indicata solo negli adulti per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale. Non è consigliata per la sedazione in terapia intensiva o nei bambini.

Per ottenere l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia negli adulti, Diprivan può essere somministrato per mezzo di un sistema d'infusione computerizzato (TCI). Questo sistema permette di controllare l'induzione e la profondità di anestesia o della sedazione attraverso la selezione e la regolazione di concentrazioni ottimali (teoriche) ematiche o al sito d'azione di propofol. L'utilizzo della modalità di concentrazione ottimale al sito d'azione permette una più rapida induzione della sedazione o dell'anestesia rispetto all'utilizzo della modalità di concentrazione ematica ottimale.

Se il sistema "Diprifusor" TCI è stato utilizzato per l'anestesia, può essere continuato nel periodo post-operatorio per fornire sedazione in terapia intensiva, mediante selezione appropriata della concentrazione ottimale.

Di seguito viene riportata una guida alle concentrazioni ottimali di propofol.

In considerazione della variabilità interpersonale della farmacocinetica e della farmacodinamica di propofol, sia in pazienti premedicati che non, le concentrazioni ottimali di propofol devono essere selezionate in base alla risposta del paziente in maniera da raggiungere la profondità di anestesia necessaria.

Nei pazienti adulti di età inferiore ai 55 anni l'anestesia può essere generalmente indotta con concentrazioni **ematiche** ottimali di propofol dell'ordine di 4-8 microgrammi/ml o con concentrazioni ottimali al **sito d'azione** di 2,5-4 microgrammi/ml. Nei pazienti premedicati si consiglia una concentrazione ematica iniziale ottimale di 4 microgrammi/ml o una concentrazione ottimale al sito d'azione di 2,5 microgrammi/ml e nei pazienti non premedicati si consiglia una concentrazione ematica iniziale ottimale di 6 microgrammi/ml o una concentrazione ottimale al sito d'azione di 4 microgrammi/ml. Il tempo d'induzione con concentrazioni ematiche ottimali è

generalmente di 60-120 secondi. Concentrazioni ematiche ottimali superiori permettono di ottenere una più rapida induzione dell'anestesia ma possono comportare una depressione respiratoria ed emodinamica più pronunciata.

Quando si usano concentrazioni ottimali al sito d'azione l'uso di concentrazioni ottimali superiori per raggiungere un'induzione più rapida dell'anestesia non è necessario e non è raccomandato.

Concentrazioni iniziali minori devono essere usate in pazienti di età superiore ai 55 anni ed in pazienti di grado ASA 3-4 (l'utilizzo della modalità sito d'azione nei pazienti di grado ASA 4 non è raccomandato). Per la modalità al sito d'azione una concentrazione iniziale ottimale di 0,5-1,0 microgrammi/ml deve essere usata. Per entrambe le modalità di concentrazione ottimale, le concentrazioni possono poi essere aumentate con incrementi successivi di 0,5-1,0 microgrammi/ml ad intervalli di un minuto per raggiungere una graduale induzione dell'anestesia.

Generalmente è richiesta una analgesia supplementare e l'entità della riduzione delle concentrazioni ottimali per il mantenimento dell'anestesia è in relazione alla quantità di analgesico somministrato contemporaneamente. Concentrazioni ematiche ottimali di propofol dell'ordine di 3-6 microgrammi/ml e concentrazioni ottimali al sito d'azione di 2,5-4 microgrammi/ml solitamente inducono e mantengono una soddisfacente anestesia. In assenza di analgesia aggiuntiva concentrazioni superiori ottimali al sito d'azione di 5-6 microgrammi/ml possono essere necessarie per facilitare la laringoscopia o per abolire le risposte agli stimoli dolorosi.

Per entrambe le modalità di concentrazione ottimale, al risveglio le concentrazioni previste di propofol (ematica o al sito d'azione) sono generalmente dell'ordine di 1,0-2,0 microgrammi/ml e dipendono dalla quantità di analgesico somministrato durante il mantenimento. Quando le concentrazioni ottimali sono ridotte, il "Diprifusor" arresta transitoriamente l'infusione per consentire alle concentrazioni di abbassarsi e raggiungere un nuovo target più velocemente.

4.3 Controindicazioni

L'impiego di Diprivan è controindicato nei pazienti con nota ipersensibilità a propofol o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Diprivan contiene olio di soia e non deve essere usato nei soggetti ipersensibili alle arachidi o alla soia.

Diprivan non deve essere impiegato nei pazienti di età pari o inferiore a 16 anni per la sedazione in caso di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Diprivan 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 di un paziente, la ventilazione artificiale, la somministrazione di ossigeno e altre apparecchiature di rianimazione devono essere prontamente disponibili in qualsiasi momento. Diprivan non deve essere somministrato dalla persona che esegue la procedura diagnostica o chirurgica.

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

In caso di somministrazione di Diprivan 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 Diprivan 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 Diprivan, al fine di accertarsi del recupero completo del soggetto dopo sedazione o anestesia generale. In casi molto rari, la somministrazione di Diprivan può essere associata 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 Diprivan non è rilevabile dopo 12 ore. Si devono tenere in considerazione gli effetti di Diprivan, la procedura,

i farmaci 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).

Analogamente a quanto avviene con altri agenti anestetici somministrati per via endovenosa, si deve prestare cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, respiratoria, renale o epatica oppure nei soggetti ipovolemici o debilitati.

L'eliminazione di Diprivan dipende dal flusso sanguigno; di conseguenza, l'impiego concomitante di un farmaco che riduce la gittata cardiaca diminuirà anche la clearance di Diprivan.

Diprivan 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 Diprivan viene impiegato in associazione con altri agenti che causano probabilmente la comparsa di bradicardia.

In caso di somministrazione di Diprivan in un paziente epilettico, può esistere un rischio di insorgenza di convulsioni.

È necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere impiegate con cautela.

L'infusione di propofol tramite la modalità concentrazione ottimale al sito d'azione può essere potenzialmente associata con l'esacerbazione delle riduzioni nella pressione sanguigna o delle pause respiratorie, ma non oltre i livelli associati con la somministrazione manuale (vedere paragrafo 4.8)

Prima di procedere con l'uso ripetuto o prolungato (>3 ore) di propofol nelle donne in stato di gravidanza, devono essere presi in considerazione i benefici e i rischi della procedura proposta, poiché ci sono state segnalazioni di neurotossicità negli studi preclinici, vedere Paragrafo 5.3.

Popolazione pediatrica

L'impiego di Diprivan è sconsigliato nei neonati dato che questa popolazione di pazienti non è stata studiata a fondo. I dati farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP), indicano che la clearance è ridotta notevolmente nei neonati ed evidenzia una variabilità interindividuale molto elevata. In caso di somministrazione di dosi raccomandate per i bambini più grandi potrebbe verificarsi un sovradosaggio relativo, che potrebbe causare una grave depressione cardiovascolare.

L'impiego di Diprivan 20 mg/ml è sconsigliato nei bambini di età < 3 anni a causa della difficoltà di titolare i volumi piccoli.

Diprivan non deve essere impiegato nei pazienti di età pari o inferiore a 16 anni per la sedazione in caso di terapia intensiva poiché l'efficacia e la sicurezza di Diprivan per la sedazione non sono state dimostrate (vedere paragrafo 4.3).

Diprivan contiene 0,0018 mmoli di sodio per ml.

Consigli riguardanti la gestione nell'unità di terapia intensiva

L'uso di Diprivan emulsione per infusione per la sedazione in unità di terapia intensiva (UTI) è stato associato con numerosi disordini di tipo metabolico e insufficienza dei sistemi d'organo che possono provocare la morte. Sono state segnalate concomitanze dei seguenti eventi: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperpotassiemia, 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 farmaci inotropi. La concomitanza di questi eventi è stata indicata come sindrome da infusione di propofol. Questi eventi sono stati osservati maggiormente in pazienti con gravi danni alla testa e bambini con infezioni del tratto respiratorio che avevano ricevuto dosaggi superiori a quelli consigliati negli adulti per la sedazione in caso 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 a dosaggio superiore a 4 mg/kg/ora per più di 48 ore).

I medici prescrittori devono fare attenzione a questi eventi nei pazienti con i fattori di rischio riportati sopra e devono sospendere immediatamente Diprivan quando questi segni si manifestano. 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 di non superare la dose di 4 mg/kg/ora, se è possibile.

È necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere impiegate con cautela.

Si raccomanda di monitorare i livelli ematici dei lipidi in caso di somministrazione di Diprivan a pazienti che presentano un particolare rischio di sovraccarico lipidico. La somministrazione di Diprivan deve essere adattata in modo appropriato se il monitoraggio indica un'eliminazione insufficiente dei lipidi dall'organismo. Se il paziente sta assumendo in concomitanza un altro lipide somministrato per via endovenosa, si deve ridurre la dose per tenere conto della quantità di lipidi infusa come parte della formulazione di Diprivan; 1,0 mL di Diprivan contiene circa 0,1 g di lipidi.

Altre precauzioni

Si deve prestare attenzione quando si trattano pazienti con malattie mitocondriali. Questi pazienti possono essere suscettibili all'esacerbazione delle loro patologie quando sono sottoposti ad anestesia, interventi chirurgici e alle cure in unità di terapia intensiva. Per questi pazienti si raccomanda di mantenere una normale temperatura corporea, somministrare carboidrati e una buona idratazione. Le manifestazioni precoci dell'esacerbazione di una patologia mitocondriale e la "sindrome da infusione di propofol" possono essere simili.

Diprivan non contiene conservanti antimicrobici e pertanto promuove la crescita di microrganismi. L'EDTA è un agente chelante degli ioni metallici, fra cui lo zinco, e riduce i tassi di crescita microbica. La necessità di ricorrere a un'integrazione di zinco deve essere presa in considerazione durante la somministrazione prolungata di Diprivan, specialmente nei pazienti predisposti a sviluppare una carenza di zinco, fra cui i soggetti con ustioni, diarrea e/o sepsi grave.

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

Diprivan e qualsiasi siringa contenente Diprivan 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 Diprivan non deve superare 12 ore. Al termine della procedura o alle 12 ore, qualunque cosa accada per prima, sia la sacca contenente Diprivan sia la linea di infusione devono essere eliminate e sostituite come opportuno.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diprivan è stato utilizzato in associazione all'anestesia spinale ed epidurale e con farmaci usati comunemente per la premedicazione farmaci bloccanti neuromuscolari, agenti somministrati per via inalatoria e analgesici; non è stata riscontrata alcuna incompatibilità farmacologica. Può essere necessario impiegare dosi più basse di Diprivan quando l'anestesia generale o la sedazione sono utilizzate in aggiunta a tecniche anestetiche regionali. È stata riportata grave ipotensione in seguito all'induzione dell'anestesia con Diprivan in pazienti trattati con rifampicina. In pazienti che assumono valproato è stata rilevata la necessità di assumere dosi più basse di propofol. In caso di co-somministrazione si può valutare la possibilità di una riduzione della dose.

È stata osservata la necessità di dosi più basse di propofol in 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.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

La sicurezza di Diprivan durante la gravidanza non è stata stabilita. Studi condotti in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Diprivan non deve essere somministrato alle donne in gravidanza, salvo in caso di assoluta necessità. Diprivan passa attraverso la placenta e può causare la depressione neonatale. Tuttavia, Diprivan può essere impiegato durante un aborto indotto.

Studi condotti in donne durante l'allattamento hanno dimostrato che piccole quantità di Diprivan sono escrete nel latte materno. Pertanto, le donne non devono allattare nelle 24 ore successive alla somministrazione di Diprivan. Il latte prodotto durante questo periodo di tempo non deve essere utilizzato.

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 Diprivan.

In genere, la compromissione indotta dalla somministrazione di Diprivan 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 Diprivan avvengono generalmente in modo uniforme con evidenze minime di eccitazione. Le reazioni avverse da farmaco 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 Diprivan possono essere correlate alle condizioni dei soggetti riceventi e alle procedure operative o terapeutiche attuate.

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Convenzione MedDRA sulla frequenza:

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)

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Effetti indesiderati
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Molto raro	Anafilassi – può includere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Frequenza non nota (9)	Acidosi metabolica (5), iperpotassiemia (5), iperlipidemia (5)
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Frequenza non nota (9)	Umore euforico, abuso di farmaci e dipendenza da farmaci (8)

<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune	Cefalea durante la fase di risveglio
	Raro	Movimenti epilettiformi, fra cui convulsioni e opistotono durante l'induzione, il mantenimento e il risveglio
	Molto raro	Stato di 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), insufficienza cardiaca (5), (7)
<i>Patologie vascolari:</i>	Comune	Ipotensione (2), (10)
	Non comune	Trombosi e flebite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Comune	Apnea transitoria durante l'induzione (10)
	Frequenza non nota (9)	Depressione respiratoria (dose dipendente)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune	Nausea e vomito durante la fase di risveglio
	Molto raro	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Frequenza non nota (9)	Epatomegalia (5)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Frequenza non nota (9)	Rabdomiolisi (3), (5)
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Molto raro	Decolorazione 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
	Frequenza non nota	Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Molto comune	Dolore locale all'induzione (4)
	Molto raro	Necrosi tissutale (11) in seguito ad accidentale somministrazione extravascolare

	Frequenza non nota (9)	Dolore locale, edema in seguito ad accidentale somministrazione extravascolare
<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) I casi gravi di bradicardia sono rari. Sono stati segnalati casi isolati di progressione in asistolia.
- (2) Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'impiego di fluidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di Diprivan.
- (3) Sono stati segnalati casi molto rari di rhabdomiolisi quando Diprivan è stato somministrato a dosi superiori a 4 mg/kg/ora per la sedazione nell'UTI.
- (4) Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene maggiori dell'avambraccio o della fossa antecubitale. Con l'impiego di Diprivan 1%, il dolore locale può essere ridotto al minimo anche mediante la somministrazione concomitante di lidocaina.
- (5) 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).
- (6) ECG tipo Brugada – soprasslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola rilevati all'ECG.
- (7) 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.
- (8) Abuso e dipendenza da propofol, prevalentemente da parte degli operatori sanitari.
- (9) Frequenza non nota, in quanto non può essere stimata in base ai dati disponibili provenienti da studi clinici.
- (10) L'infusione di propofol tramite la modalità concentrazione ottimale al sito d'azione è associata a una più rapida induzione della sedazione o dell'anestesia. Questa modalità può essere potenzialmente associata con l'esacerbazione delle riduzioni nella pressione sanguigna o delle pause respiratorie, ma non oltre i livelli associati con la somministrazione manuale.
- (11) È stata segnalata necrosi dove la vitalità del tessuto era 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 causa probabilmente la depressione cardiorespiratoria, che deve essere trattata mediante ventilazione artificiale con ossigeno. La depressione cardiovascolare può richiedere l'abbassamento della testa del paziente e, se è grave, l'impiego di plasma expander e agenti ipertensivanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali.

Il codice ATC è N01AX10.

Propofol è un anestetico per uso endovenoso, a breve durata d'azione, per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale e per la sedazione di pazienti in terapia intensiva. Propofol ha rapida insorgenza d'azione e la durata dell'anestesia, in funzione della dose e della co-medicazione,

è da 10 minuti fino ad 1 ora.

Il risveglio dall'anestesia è di solito rapido e lucido. L'apertura degli occhi è possibile entro 10 minuti. Il meccanismo d'azione del propofol non è stato ancora chiarito. Non sono stati individuati specifici siti recettoriali. È generalmente noto che gli anestetici provocano un effetto aspecifico a livello dei lipidi delle membrane.

Un numero limitato di studi sulla durata dell'anestesia generata dal propofol nei bambini indica che la sicurezza e l'efficacia rimangono invariate fino a 4 ore. La letteratura relativa all'uso nei bambini documenta l'uso in procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza o efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Propofol si lega al 97% con le proteine plasmatiche. Dopo infusione endovenosa è stata riscontrata una emivita di eliminazione tra 277 e 403 minuti. Dopo la somministrazione in bolo, la cinetica del propofol può essere descritta da un modello di tipo tri-compartimentale: una fase di distribuzione molto rapida ($t_{1/2} = 1,8 - 4,1$ minuti), una fase di eliminazione beta ($t_{1/2} = 30-60$ minuti) ed una fase di eliminazione gamma ($t_{1/2} = 200-300$ minuti). Nella fase di eliminazione gamma, il decremento dei livelli ematici avviene lentamente per la lenta redistribuzione dai compartimenti profondi, probabilmente tessuti adiposi. Questa fase non influisce con il tempo di risveglio nella pratica clinica.

Propofol è principalmente metabolizzato attraverso un processo di coniugazione a livello epatico con una clearance di circa 2 l/min ma esiste anche un metabolismo extra epatico. I metaboliti inattivi sono eliminati attraverso i reni (circa 88%).

Alle dosi usuali di mantenimento non si riscontra un accumulo significativo di farmaco dopo interventi chirurgici di almeno 5 ore.

Propofol viene ampiamente distribuito e rapidamente eliminato dal corpo (clearance totale dal corpo: 1,5 – 2 litri/minuto). La clearance avviene tramite processi metabolici, principalmente nel fegato, **dipendenti dal flusso sanguigno**, con la formazione di coniugati inattivi del propofol e del suo corrispondente chinolo, che vengono escreti nelle urine.

Dopo somministrazione endovenosa di una dose singola pari a 3 mg/Kg, la clearance/Kg di peso corporeo del propofol è aumentata con l'età come indicato di seguito: la clearance mediana è risultata considerevolmente inferiore nei neonati con età inferiore ad un mese (n=25) (20 ml/Kg/min) rispetto a quella dei bambini più grandi (n=36, intervallo di età 4 mesi – 7 anni). Inoltre, la variabilità interindividuale è stata considerevole nei neonati (intervallo 3,7 - 78 ml/Kg/min). I limitati dati relativi a tale studio, che indicano una notevole variabilità, non permettono l'individuazione di dosi raccomandate per questo gruppo di età.

Dopo la somministrazione di una dose singola pari a 3 mg/Kg in bolo, la clearance mediana del propofol in bambini più grandi è stata pari a 37,5 ml/Kg/min (4 – 24 mesi) (n=8), 38,7 ml/Kg/min (11 – 43 mesi) (n=6), 48 ml/Kg/min (1 – 3 anni) (n=12), 28,2 ml/Kg/min (4 – 7 anni) (n=10) rispetto a 23,6 ml/Kg/min negli adulti (n=6).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di genotossicità non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

Studi pubblicati condotti su animali (compresi primati) a dosi che inducevano anestesia leggera-moderata, hanno dimostrato che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita cerebrale o di sinaptogenesi, porta a perdita cellulare nel cervello in via di sviluppo che può essere associata a deficit cognitivi di lunga durata. Il significato clinico di questi risultati preclinici non è noto. In base ai confronti tra le specie, si ritiene che la finestra di vulnerabilità di questi cambiamenti sia correlata all'esposizione nel terzo trimestre e durante i primi mesi di vita, ma si può estendere fino a circa 3 anni di età nell'uomo.

Nei primati neonati, l'esposizione di 3 ore, con un regime anestetico in grado di produrre un leggero piano chirurgico di anestesia, non ha aumentato la perdita neuronale; tuttavia, regimi di trattamento di 5 ore o più lunghi hanno aumentato la perdita neuronale. I dati nei feti e neonati di roditori e

primati suggeriscono che la perdita neuronale e oligodendrocitica sia associata a deficit cognitivi lievi ma prolungati di apprendimento e memoria. Il significato clinico di questi dati preclinici non è noto, e gli operatori sanitari devono bilanciare i benefici di un'anestesia appropriata nelle donne in stato di gravidanza che necessitano di procedure, contro i rischi potenziali suggeriti dai dati preclinici.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Iniezioni paravenose, subcutanee ed intramuscolari si sono risolte in lievi o moderate intolleranze circoscritte al luogo di iniezione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio edetato
Olio di soia raffinato
Fosfatide purificato d'uovo
Glicerolo
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

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

Diprivan non deve essere miscelato con altri farmaci o liquidi di infusione per via endovenosa prima della somministrazione.

6.3 Periodo di validità

Diprivan 20 mg/ml
2 anni per tutte le confezioni registrate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura fra +2° e +25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini e siringhe in vetro neutro, trasparente, incolore, tipo I.
Le parti in gomma dei flaconcini e delle siringhe sono privi di lattice.

Diprivan 20 mg/ml emulsione per infusione:

- Siringa preriempita da 10 ml contenente propofol 20 mg/ml e ago di raccordo
- Siringa preriempita da 50 ml contenente propofol 20 mg/ml e ago di raccordo
- Flaconcino da 50 ml contenente propofol 20 mg/ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Diprivan 20 mg/ml non deve essere diluito.
Ogni rimanenza del contenuto, dopo il primo uso, deve essere eliminato.

Durante la somministrazione di Diprivan non devono essere impiegati filtri con porosità inferiore a 10 micron.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Diprivan 20 mg/ml emulsione per infusione
Siringa preriempita da 10 ml - A.I.C. 026114064
Siringa preriempita da 50 ml - A.I.C. 026114076
Flaconcino da 50 ml - A.I.C. 026114088.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Diprivan 20 mg/ml emulsione per infusione
Siringa preriempita da 10 ml - Marzo 1997/ Rinnovo: Giugno 2005
Siringa preriempita da 50 ml - Marzo 1997/Rinnovo: Giugno 2005
Flacone da 50 ml - Maggio 1998/Rinnovo: Giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2020

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diprivan 10 mg/ml emulsione iniettabile per uso endovenoso
Diprivan 10 mg/ml emulsione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 10 mg di propofol.

Per gli eccipienti: vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile e per infusione endovenosa.
Emulsione isotonica, bianca, olio in acqua, per somministrazione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il prodotto è indicato:

- per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale in adulti e bambini di età superiore ad un mese.
- per la sedazione di pazienti di età superiore ai 16 anni ventilati artificialmente nelle Unità di Terapia Intensiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Il contenuto di una fiala o di un flaconcino di Diprivan è indicato per il singolo uso, in un solo paziente.

Per istruzioni specifiche concernenti la somministrazione di Diprivan tramite il sistema d'infusione computerizzato "Diprifusor" TCI (Target Controlled Infusion) che contiene il software "Diprifusor" vedere in: "modo di somministrazione TCI-Somministrazione di Diprivan tramite il sistema

“Diprifusor” TCI”. L’utilizzo di questo sistema è previsto esclusivamente per l’induzione ed il mantenimento dell’anestesia negli adulti. L’utilizzo del sistema “Diprifusor” TCI non è consigliato nella sedazione in terapia intensiva o nei bambini.

Induzione dell’anestesia generale

Adulti

Per i pazienti adulti, di età inferiore ai 55 anni, sono richieste dosi comprese tra 1,5 e 2,5 mg/kg. In pazienti adulti in buona condizione di salute è richiesta una velocità di somministrazione di 2-4 ml (20 – 40 mg) per dieci secondi, approssimativamente. Nei pazienti ad elevato rischio, appartenenti alle classi 3 e 4 della classificazione ASA (American Society of Anaesthesiologists), la velocità di somministrazione deve essere di 2 ml (20 mg) per 10 secondi.

Bambini di età superiore a 1 mese

Si raccomanda di somministrare Diprivan lentamente fino all’evidenza clinica dell’inizio dell’anestesia. La dose deve essere proporzionata all’età e/o al peso corporeo. La maggior parte dei bambini di età superiore a otto anni, richiede una dose di circa 2,5 mg/kg per l’induzione dell’anestesia. Per i bambini di età inferiore, in particolare compresa fra 1 mese e 3 anni, la dose richiesta può essere superiore (2,5-4 mg/kg). Data la mancanza di esperienza clinica, dosi più basse sono raccomandate per i bambini ad aumentato rischio (grado ASA III e IV). La somministrazione di Diprivan tramite il sistema “Diprifusor” TCI non è consigliata nei bambini in qualsiasi indicazione.

Anziani

Nei pazienti di età superiore ai 55 anni, è generalmente richiesta una dose minore.

Mantenimento

L’anestesia deve essere mantenuta somministrando Diprivan 10 mg/ml per prevenire i segni clinici di un’anestesia superficiale o con boli ripetuti in dosi aggiuntive comprese tra 25 mg (2,5 ml) e 50 mg (5,0 ml) o in infusione continua:

- negli adulti: 4 – 12 mg/kg/h.
- negli anziani, pazienti defedati, pazienti ipovolemici e pazienti di gradi ASA III e IV: 4 mg/kg/h.
- nei bambini di età superiore a 1 mese: la velocità di somministrazione richiesta varia considerevolmente fra i pazienti, ma velocità di 9-15 mg/kg/h consentono generalmente una anestesia soddisfacente. Nei bambini di età inferiore, in particolare compresa fra 1 mese e 3 anni la dose necessaria può essere superiore.

Nei pazienti di gradi ASA III e IV sono raccomandate dosi più basse (vedere anche sezione 4.4).

Sedazione in pazienti ventilati nelle Unità di Terapia Intensiva

Per la sedazione di pazienti nelle Unità di Terapia Intensiva si deve somministrare Diprivan mediante infusione continua. La velocità di infusione dipende dalla profondità di sedazione richiesta; generalmente, velocità di infusione comprese tra 0,3 e 4,0 mg/kg/h permettono di raggiungere livelli soddisfacenti di sedazione (vedere sezione 4.4).

Propofol non è indicato per la sedazione di pazienti con età inferiore a 16 anni nelle Unità di Terapia Intensiva (vedere sezione 4.3).

Si raccomanda di non superare la dose di 4 mg/kg/h.

La somministrazione di Diprivan tramite il sistema “Diprifusor” TCI non è consigliata durante la sedazione in terapia intensiva.

Non ci sono dati sulla modalità di concentrazione ottimale al sito d’azione per la sedazione dei pazienti ventilati ICU (vedi paragrafo TCI - Target Controlled Infusion); quindi, tale uso non è raccomandato.

Somministrazione per infusione

Diprivan 10 mg/ml tal quale o diluito in soluzione di destrosio al 5% può essere somministrato per infusione endovenosa impiegando i diversi sistemi di controllo dell’infusione.

Quando viene impiegato non diluito nel mantenimento dell’anestesia è necessario l’uso di pompe a siringa o pompe volumetriche tali da permettere il controllo della velocità di infusione.

Per l'emulsione diluita la linea di infusione deve comprendere almeno una buretta, un contagocce o una pompa volumetrica per evitare il rischio di una somministrazione accidentale e non controllabile di grandi volumi di Diprivan 10 mg/ml.

La quantità massima di soluzione diluita da immettere nella buretta deve essere calcolata tenendo in considerazione il rischio di una eventuale infusione non controllabile.

Diprivan 10 mg/ml può essere somministrato, mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione, contemporaneamente ad infusioni endovenose di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5%.

Diprivan 10 mg/ml può essere premiscelato con soluzioni per infusione endovenosa di destrosio al 5% in flaconcini di vetro o in sacche per infusione in PVC. Si deve miscelare 1 parte di Diprivan 10 mg/ml con al massimo 4 parti di destrosio 5%. Nel caso delle sacche in PVC si raccomanda che la sacca sia piena e che tutto il volume tolto dalla sacca per preparare la diluizione venga sostituito da un pari volume di Diprivan 10 mg/ml.

L'emulsione così diluita va preparata tenendo conto delle opportune norme di asepsi, immediatamente prima della somministrazione e deve essere utilizzata entro 6 ore dalla diluizione.

Solo nei casi di induzione dell'anestesia Diprivan 10 mg/ml può essere premiscelato, immediatamente prima della somministrazione ed asetticamente, con lidocaina cloridrato iniettabile (allo 0,5-1%, senza conservanti) nella proporzione di 20 parti di Diprivan 10 mg/ml e, fino ad un massimo, di 1 parte di lidocaina cloridrato iniettabile (allo 0,5-1%, senza conservanti).

Diprivan 10 mg/ml può essere premiscelato con soluzione iniettabile da 500 microgrammi/ml di alfentanil nel rapporto da 20:1 a 50:1 v/v. Le miscele devono essere preparate usando una tecnica sterile e devono essere utilizzate entro 6 ore dalla preparazione.

Durata della somministrazione

La durata della somministrazione non deve superare i 7 giorni.

Ulteriori informazioni d'uso per Diprivan 10 mg/ml

Diprivan può essere somministrato, mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione, contemporaneamente ad infusioni endovenose di glucosio al 5%, sodio cloruro allo 0,9% o glucosio al 4% con sodio cloruro allo 0,18%.

La siringa di vetro preriempita ha una resistenza di scorrimento minore delle siringhe di plastica monouso e funziona più facilmente. Pertanto, se Diprivan viene somministrato utilizzando manualmente una siringa preriempita senza l'ausilio di una pompa, la linea di infusione tra la siringa ed il paziente non deve essere lasciata aperta se incustodita.

Quando vengono usate le siringhe preriempite è importante assicurarsi della compatibilità con le pompe a siringa. In particolare le pompe devono essere disegnate in modo tale da prevenire l'eventualità di infusioni incontrollate e devono avere un sistema di allarme ad occlusione "con pressione non superiore a 1000 mmHg". Se per l'utilizzo delle siringhe preriempite di Diprivan viene impiegata una pompa programmabile o equivalente, che offra la possibilità di scelta fra differenti tipi di siringa, si deve scegliere il programma B'- D' 50/60 ml "PLASTIPAK".

TCI (Target Controlled Infusion) - Somministrazione di Diprivan tramite il sistema "Diprifusor" TCI. Diprivan può essere somministrato con il TCI tramite il sistema "Diprifusor" TCI che contiene il software "Diprifusor" TCI. Questo sistema è in grado di operare solo mediante il riconoscimento elettronico di un sito delle siringhe preriempite contenenti Diprivan 10 mg/ml o Diprivan 20 mg/ml. Il sistema "Diprifusor" TCI è in grado di regolare automaticamente la velocità di infusione per raggiungere la concentrazione selezionata dall'operatore. L'utilizzatore deve avere familiarità con il manuale d'impiego della pompa per infusione, con la somministrazione di Diprivan tramite il sistema TCI e con il corretto utilizzo del sistema d'identificazione delle siringhe, tutte queste informazioni sono riportate nel manuale utente di "Diprifusor" disponibile presso AstraZeneca.

Il sistema "Diprifusor" TCI può fornire due modalità di infusione ottimale controllata: concentrazione **ematica** ottimale e concentrazione ottimale al **sito d'azione (cervello)**. I precedenti modelli forniscono solo la modalità concentrazione ematica ottimale.

La somministrazione di Diprivan tramite il sistema “Diprifusor” TCI è indicata solo negli adulti per l’induzione ed il mantenimento dell’anestesia generale. Non è consigliata per la sedazione in terapia intensiva o nei bambini.

Per ottenere l’induzione ed il mantenimento dell’anestesia negli adulti, Diprivan può essere somministrato per mezzo di un sistema d’infusione computerizzato (TCI). Questo sistema permette di controllare l’induzione e la profondità di anestesia o della sedazione attraverso la selezione e la regolazione di concentrazioni ottimali (teoriche) ematiche o al sito d’azione di propofol. L’utilizzo della modalità di concentrazione ottimale al sito d’azione permette una più rapida induzione della sedazione o dell’anestesia rispetto all’utilizzo della modalità di concentrazione ematica ottimale.

Se il sistema “Diprifusor” TCI è stato utilizzato per l’anestesia, può essere continuato nel periodo post-operatorio per fornire sedazione in terapia intensiva, mediante selezione appropriata della concentrazione ottimale.

Di seguito viene riportata una guida alle concentrazioni ottimali di propofol.

In considerazione della variabilità interpersonale della farmacocinetica e della farmacodinamica di propofol, sia in pazienti premedicati che non, le concentrazioni ottimali di propofol devono essere selezionate in base alla risposta del paziente in maniera da raggiungere la profondità di anestesia necessaria.

Nei pazienti adulti di età inferiore ai 55 anni l’anestesia può essere generalmente indotta con concentrazioni **ematiche** ottimali di propofol dell’ordine di 4-8 microgrammi/ml o con concentrazioni ottimali al **sito d’azione** di 2,5-4 microgrammi/ml. Nei pazienti premedicati si consiglia una concentrazione ematica iniziale ottimale di 4 microgrammi/ml o una concentrazione ottimale al sito d’azione di 2,5 microgrammi/ml e nei pazienti non premedicati si consiglia una concentrazione ematica iniziale ottimale di 6 microgrammi/ml o una concentrazione ottimale al sito d’azione di 4 microgrammi/ml. Il tempo d’induzione con concentrazioni ematiche ottimali è generalmente di 60-120 secondi. Concentrazioni ematiche ottimali superiori permettono di ottenere una più rapida induzione dell’anestesia ma possono comportare una depressione respiratoria ed emodinamica più pronunciata.

Quando si usano concentrazioni ottimali al sito d’azione l’uso di concentrazioni ottimali superiori per raggiungere un’induzione più rapida dell’anestesia non è necessario e non è raccomandato.

Concentrazioni iniziali minori devono essere usate in pazienti di età superiore ai 55 anni ed in pazienti di grado ASA 3-4 (l’utilizzo della modalità sito d’azione nei pazienti di grado ASA 4 non è raccomandato). Per la modalità al sito d’azione una concentrazione iniziale ottimale di 0,5-1,0 microgrammi/ml deve essere usata. Per entrambe le modalità di concentrazione ottimale, le concentrazioni possono poi essere aumentate con incrementi successivi di 0,5-1,0 microgrammi/ml ad intervalli di un minuto per raggiungere una graduale induzione dell’anestesia.

Generalmente è richiesta una analgesia supplementare e l’entità della riduzione delle concentrazioni ottimali per il mantenimento dell’anestesia è in relazione alla quantità di analgesico somministrato contemporaneamente. Concentrazioni ematiche ottimali di propofol dell’ordine di 3-6 microgrammi/ml e concentrazioni ottimali al sito d’azione di 2,5-4 microgrammi/ml solitamente inducono e mantengono una soddisfacente anestesia. In assenza di analgesia aggiuntiva concentrazioni superiori ottimali al sito d’azione di 5-6 microgrammi/ml possono essere necessarie per facilitare la laringoscopia o per abolire le risposte agli stimoli dolorosi.

Per entrambe le modalità di concentrazione ottimale, al risveglio le concentrazioni previste di propofol (ematica o al sito d’azione) sono generalmente dell’ordine di 1,0-2,0 microgrammi/ml e dipendono dalla quantità di analgesico somministrato durante il mantenimento. Quando le concentrazioni ottimali sono ridotte, il “Diprifusor” arresta transitoriamente l’infusione per consentire alle concentrazioni di abbassarsi e raggiungere un nuovo target più velocemente.

4.3 Controindicazioni

L’impiego di Diprivan è controindicato nei pazienti con nota ipersensibilità a propofol o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Diprivan 1% contiene olio di soia e non deve essere usato nei soggetti ipersensibili alle arachidi o alla soia.

Diprivan non deve essere impiegato nei pazienti di età pari o inferiore a 16 anni per la sedazione in caso di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Diprivan 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 di un paziente, la ventilazione artificiale, la somministrazione di ossigeno e altre apparecchiature di rianimazione devono essere prontamente disponibili in qualsiasi momento. Diprivan non deve essere somministrato dalla persona che esegue la procedura diagnostica o chirurgica.

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

In caso di somministrazione di Diprivan 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 Diprivan 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 Diprivan, al fine di accertarsi del recupero completo del soggetto dopo sedazione o anestesia generale. In casi molto rari, la somministrazione di Diprivan può essere associata 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 Diprivan non è rilevabile dopo 12 ore. Si devono tenere in considerazione gli effetti di Diprivan, la procedura, i farmaci 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).

Analogamente a quanto avviene con altri agenti anestetici somministrati per via endovenosa, si deve prestare cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, respiratoria, renale o epatica oppure nei soggetti ipovolemici o debilitati.

L'eliminazione di Diprivan dipende dal flusso sanguigno; di conseguenza, l'impiego concomitante di un farmaco che riduce la gittata cardiaca diminuirà anche la clearance di Diprivan.

Diprivan 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 Diprivan viene impiegato in associazione con altri agenti che causano probabilmente la comparsa di bradicardia.

In caso di somministrazione di Diprivan in un paziente epilettico, può esistere un rischio di insorgenza di convulsioni.

È necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere impiegate con cautela.

L'infusione di propofol tramite la modalità concentrazione ottimale al sito d'azione può essere potenzialmente associata con l'esacerbazione delle riduzioni nella pressione sanguigna o delle pause respiratorie, ma non oltre i livelli associati con la somministrazione manuale (vedere paragrafo 4.8)

Prima di procedere con l'uso ripetuto o prolungato (>3 ore) di propofol in bambini piccoli (< 3 anni) e nelle donne in stato di gravidanza, devono essere presi in considerazione i benefici e i rischi della procedura proposta, poiché ci sono state segnalazioni di neurotossicità negli studi preclinici, vedere Paragrafo 5.3.

Popolazione pediatrica

L'impiego di Diprivan è sconsigliato nei neonati dato che questa popolazione di pazienti non è stata studiata a fondo. I dati farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP), indicano che la clearance è ridotta notevolmente nei neonati ed evidenzia una variabilità interindividuale molto elevata. In caso di somministrazione di dosi raccomandate per i bambini più grandi potrebbe verificarsi un

sovradosaggio relativo, che potrebbe causare una grave depressione cardiovascolare.

Diprivan non deve essere impiegato nei pazienti di età pari o inferiore a 16 anni per la sedazione in caso di terapia intensiva poiché l'efficacia e la sicurezza di Diprivan per la sedazione non sono state dimostrate (vedere paragrafo 4.3).

Diprivan contiene 0,0018 mmoli di sodio per mL.

Consigli riguardanti la gestione nell'unità di terapia intensiva

L'uso di Diprivan emulsione per infusione per la sedazione in unità di terapia intensiva (UTI) è stato associato con numerosi disordini di tipo metabolico e insufficienza dei sistemi d'organo che possono provocare la morte. Sono state segnalate concomitanze dei seguenti eventi: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperpotassiemia, 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 farmaci inotropi. La concomitanza di questi eventi è stata indicata come sindrome da infusione di propofol. Questi eventi sono stati osservati maggiormente in pazienti con gravi danni alla testa e bambini con infezioni del tratto respiratorio che avevano ricevuto dosaggi superiori a quelli consigliati negli adulti per la sedazione in caso 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 a dosaggio superiore a 4 mg/kg/ora per più di 48 ore).

I medici prescrittori devono fare attenzione a questi eventi nei pazienti con i fattori di rischio riportati sopra e sospendere immediatamente Diprivan quando questi segni si manifestano. 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 di non superare la dose di 4 mg/kg/ora, se è possibile.

È necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere impiegate con cautela.

Si raccomanda di monitorare i livelli ematici dei lipidi in caso di somministrazione di Diprivan a pazienti che presentano un particolare rischio di sovraccarico lipidico. La somministrazione di Diprivan deve essere adattata in modo appropriato se il monitoraggio indica un'eliminazione insufficiente dei lipidi dall'organismo. Se il paziente sta assumendo in concomitanza un altro lipide somministrato per via endovenosa, si deve ridurre la dose per tenere conto della quantità di lipidi infusa come parte della formulazione di Diprivan; 1,0 mL di Diprivan contiene circa 0,1 g di lipidi.

Altre precauzioni

Si deve prestare attenzione quando si trattano pazienti con malattie mitocondriali. Questi pazienti possono essere suscettibili all'esacerbazione delle loro patologie quando sono sottoposti ad anestesia, interventi chirurgici e alle cure in unità di terapia intensiva. Per questi pazienti si raccomanda di mantenere una normale temperatura corporea, somministrare carboidrati e una buona idratazione. Le manifestazioni precoci dell'esacerbazione di una patologia mitocondriale e la "sindrome da infusione di propofol" possono essere simili.

Diprivan non contiene conservanti antimicrobici e pertanto promuove la crescita di microrganismi. L'EDTA è un agente chelante degli ioni metallici, fra cui lo zinco, e riduce i tassi di crescita microbica. La necessità di ricorrere a un'integrazione di zinco deve essere presa in considerazione durante la somministrazione prolungata di Diprivan, specialmente nei pazienti predisposti a sviluppare una carenza di zinco, fra cui i soggetti con ustioni, diarrea e/o sepsi grave.

Quando Diprivan viene aspirato, deve essere prelevato in condizioni asettiche con una siringa sterile o dato immediatamente dopo l'apertura della fiala o la rottura del sigillo del flaconcino. La somministrazione deve iniziare subito. L'asepsi deve essere mantenuta sia per Diprivan sia per i

dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione. Eventuali liquidi di infusione, aggiunti alla linea di Diprivan, devono essere somministrati a livello della cannula. Diprivan non deve essere somministrato mediante un filtro microbiologico.

Diprivan e qualsiasi siringa contenente Diprivan 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 Diprivan non deve superare 12 ore. Al termine della procedura o alle 12 ore, qualunque cosa accada per prima, sia la sacca contenente Diprivan sia la linea di infusione devono essere eliminate e sostituite come opportuno.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diprivan è stato utilizzato in associazione all'anestesia spinale ed epidurale e con farmaci usati comunemente per la premedicazione farmaci bloccanti neuromuscolari, agenti somministrati per via inalatoria e analgesici; non è stata riscontrata alcuna incompatibilità farmacologica. Può essere necessario impiegare dosi più basse di Diprivan quando l'anestesia generale o la sedazione sono utilizzate in aggiunta a tecniche anestetiche regionali. È stata riportata grave ipotensione in seguito all'induzione dell'anestesia con Diprivan in pazienti trattati con rifampicina. In pazienti che assumono valproato è stata rilevata la necessità di assumere dosi più basse di propofol. In caso di co-somministrazione si può valutare la possibilità di una riduzione della dose.

È stata osservata la necessità di dosi più basse di propofol in 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.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

La sicurezza di Diprivan durante la gravidanza non è stata stabilita. Studi condotti in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Diprivan non deve essere somministrato alle donne in gravidanza, salvo in caso di assoluta necessità. Diprivan passa attraverso la placenta e può causare la depressione neonatale. Tuttavia, Diprivan può essere impiegato durante un aborto indotto.

Studi condotti in donne durante l'allattamento hanno dimostrato che piccole quantità di Diprivan sono escrete nel latte materno. Pertanto, le donne non devono allattare nelle 24 ore successive alla somministrazione di Diprivan. Il latte prodotto durante questo periodo di tempo non deve essere utilizzato.

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 Diprivan.

In genere, la compromissione indotta dalla somministrazione di Diprivan 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 Diprivan avvengono generalmente in modo uniforme con evidenze minime di eccitazione. Le reazioni avverse da farmaco 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 Diprivan possono essere correlate alle condizioni dei soggetti riceventi e alle procedure operative o terapeutiche attuate.

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Convenzione MedDRA sulla frequenza:

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)

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Effetti indesiderati
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	Molto raro	Anafilassi – può includere angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	Frequenza non nota (9)	Acidosi metabolica (5), iperpotassiemia (5), iperlipidemia (5)
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	Frequenza non nota (9)	Umore euforico, abuso di farmaci e dipendenza da farmaci (8)
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	Comune	Cefalea durante la fase di risveglio
	Raro	Movimenti epilettiformi, fra cui convulsioni e opistotono durante l'induzione, il mantenimento e il risveglio
	Molto raro	Stato di 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), insufficienza cardiaca (5), (7)
<i>Patologie vascolari:</i>	Comune	Ipotensione (2), (10)
	Non comune	Trombosi e flebite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	Comune	Apnea transitoria durante l'induzione (10)
	Frequenza non nota (9)	Depressione respiratoria (dose dipendente)
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	Comune	Nausea e vomito durante la fase di risveglio
	Molto raro	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Frequenza non nota (9)	Epatomegalia (5)

<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	Frequenza non nota (9)	Rabdomiolisi (3), (5)
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	Molto raro	Decolorazione 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
	Frequenza non nota	Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	Molto comune	Dolore locale all'induzione (4)
	Molto raro	Necrosi tissutale (11) in seguito ad accidentale somministrazione extravascolare
	Frequenza non nota (9)	Dolore locale, edema in seguito ad accidentale somministrazione extravascolare
<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) I casi gravi di bradicardia sono rari. Sono stati segnalati casi isolati di progressione in asistolia.
- (2) Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'impiego di fluidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di Diprivan.
- (3) Sono stati segnalati casi molto rari di rabdomiolisi quando Diprivan è stato somministrato a dosi superiori a 4 mg/kg/ora per la sedazione nell'UTI.
- (4) Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene maggiori dell'avambraccio o della fossa antecubitale. Con l'impiego di Diprivan 1%, il dolore locale può essere ridotto al minimo anche mediante la somministrazione concomitante di lidocaina.
- (5) 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).
- (6) ECG tipo Brugada – sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola rilevati all'ECG.
- (7) 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.
- (8) Abuso e dipendenza da propofol, prevalentemente da parte degli operatori sanitari.
- (9) Frequenza non nota, in quanto non può essere stimata in base ai dati disponibili provenienti da studi clinici.
- (10) L'infusione di propofol tramite la modalità concentrazione ottimale al sito d'azione è associata a una più rapida induzione delle sedazione o dell'anestesia; questa modalità può essere potenzialmente associata con l'esacerbazione delle riduzioni nella pressione sanguigna o delle pause respiratorie, ma non oltre i livelli associati con la somministrazione manuale.
- (11) È stata segnalata necrosi dove la vitalità del tessuto era 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 causa probabilmente la depressione cardiorespiratoria, che deve essere trattata mediante ventilazione artificiale con ossigeno. La depressione cardiovascolare può richiedere l'abbassamento della testa del paziente e, se è grave, l'impiego di plasma expander e agenti ipertensivanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali.
Il codice ATC è N01AX10.

Propofol è un anestetico per uso endovenoso, a breve durata d'azione, per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale e per la sedazione di pazienti in terapia intensiva. Propofol ha rapida insorgenza d'azione e la durata dell'anestesia, in funzione della dose e della co-medicazione, è da 10 minuti fino ad 1 ora.

Il risveglio dall'anestesia è di solito rapido e lucido. L'apertura degli occhi è possibile entro 10 minuti. Il meccanismo d'azione del propofol non è stato ancora chiarito. Non sono stati individuati specifici siti recettoriali. È generalmente noto che gli anestetici provocano un effetto aspecifico a livello dei lipidi delle membrane.

Un numero limitato di studi sulla durata dell'anestesia generata dal propofol nei bambini indica che la sicurezza e l'efficacia rimangono invariate fino a 4 ore. La letteratura relativa all'uso nei bambini documenta l'uso in procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza o efficacia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Propofol si lega al 97% con le proteine plasmatiche. Dopo infusione endovenosa è stata riscontrata una emivita di eliminazione tra 277 e 403 minuti. Dopo la somministrazione in bolo, la cinetica del propofol può essere descritta da un modello di tipo tri-compartimentale: una fase di distribuzione molto rapida ($t_{1/2} = 1,8 - 4,1$ minuti), una fase di eliminazione beta ($t_{1/2} = 30-60$ minuti) ed una fase di eliminazione gamma ($t_{1/2} = 200-300$ minuti). Nella fase di eliminazione gamma, il decremento dei livelli ematici avviene lentamente per la lenta redistribuzione dai compartimenti profondi, probabilmente tessuti adiposi. Questa fase non influisce con il tempo di risveglio nella pratica clinica.

Propofol è principalmente metabolizzato attraverso un processo di coniugazione a livello epatico con una clearance di circa 2 l/min ma esiste anche un metabolismo extra epatico. I metaboliti inattivi sono eliminati attraverso i reni (circa 88%).

Alle dosi usuali di mantenimento non si riscontra un accumulo significativo di farmaco dopo interventi chirurgici di almeno 5 ore.

Propofol viene ampiamente distribuito e rapidamente eliminato dal corpo (clearance totale dal corpo: 1,5 - 2 litri/minuto). La clearance avviene tramite processi metabolici, principalmente nel fegato, **dipendenti dal flusso sanguigno**, con la formazione di coniugati inattivi del propofol e del suo corrispondente chinolo, che vengono escreti nelle urine.

Dopo somministrazione endovenosa di una dose singola pari a 3 mg/Kg, la clearance/Kg di peso corporeo del propofol è aumentata con l'età come indicato di seguito: la clearance mediana è risultata considerevolmente inferiore nei neonati con età inferiore ad un mese (n=25) (20 ml/Kg/min) rispetto a quella dei bambini più grandi (n=36, intervallo di età 4 mesi - 7 anni). Inoltre, la variabilità interindividuale è stata considerevole nei neonati (intervallo 3,7 - 78 ml/Kg/min). I limitati dati relativi a tale studio, che indicano una notevole variabilità, non permettono l'individuazione di dosi raccomandate per questo gruppo di età.

Dopo la somministrazione di una dose singola pari a 3 mg/Kg in bolo, la clearance mediana del propofol in bambini più grandi è stata pari a 37,5 ml/Kg/min (4 - 24 mesi) (n=8), 38,7 ml/Kg/min

(11 – 43 mesi) (n=6), 48 ml/Kg/min (1 – 3 anni) (n=12), 28,2 ml/Kg/min (4 – 7 anni) (n=10) rispetto a 23,6 ml/Kg/min negli adulti (n=6).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di genotossicità non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

Studi pubblicati condotti su animali (compresi primati) a dosi che inducevano anestesia leggera-moderata, hanno dimostrato che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita cerebrale o di sinaptogenesi, porta a perdita cellulare nel cervello in via di sviluppo che può essere associata a deficit cognitivi di lunga durata. Il significato clinico di questi risultati preclinici non è noto. In base ai confronti tra le specie, si ritiene che la finestra di vulnerabilità di questi cambiamenti sia correlata all'esposizione nel terzo trimestre e durante i primi mesi di vita, ma si può estendere fino a circa 3 anni di età nell'uomo.

Nei primati neonati, l'esposizione di 3 ore, con un regime anestetico in grado di produrre un leggero piano chirurgico di anestesia, non ha aumentato la perdita neuronale; tuttavia, regimi di trattamento di 5 ore o più lunghi hanno aumentato la perdita neuronale. I dati nei feti e neonati di roditori e primati suggeriscono che la perdita neuronale e oligodendrocitica sia associata a deficit cognitivi lievi ma prolungati di apprendimento e memoria. Il significato clinico di questi dati preclinici non è noto, e gli operatori sanitari devono bilanciare i benefici di un'anestesia appropriata nei bambini piccoli con meno di 3 anni e nelle donne in stato di gravidanza che necessitano di procedure, contro i rischi potenziali suggeriti dai dati preclinici.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi. Iniezioni paravenose, subcutanee ed intramuscolari si sono risolte in lievi o moderate intolleranze circoscritte al luogo di iniezione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio edetato
Olio di soia raffinato
Fosfatide purificato d'uovo
Glicerolo
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Gli agenti miorellassanti, atracurio e mivacurio non devono essere somministrati attraverso la stessa linea di infusione di Diprivan senza prima averla lavata abbondantemente.

Diprivan 10 mg/ml può essere premiscelato con soluzioni di glucosio al 5% in sacche in PVC o in flaconcini in vetro per infusione, di lidocaina iniettabile, di alfentanil iniettabile in siringhe di plastica (vedere paragrafo 4.2).

6.3 Periodo di validità

Diprivan 10 mg/ml

3 anni:

- 5 fiale da 20 ml
- Flaconcino da 50 ml

2 anni:

- Siringa preriempita da 20 ml
- Siringa preriempita da 50 ml

Durata di stabilità dopo diluizione: usare entro 6 ore dalla diluizione.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura fra +2° e +25°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale, flaconcini e siringhe in vetro neutro, trasparente, incolore, tipo I.
Le parti in gomma dei flaconcini e delle siringhe sono prive di lattice.

Diprivan 10 mg/ml emulsione iniettabile per uso endovenoso

- 5 fiale da 20 ml contenenti propofol 10 mg/ml

Diprivan 10 mg/ml emulsione per infusione

- Flaconcino da 50 ml contenente propofol 10 mg/ml
-
- Siringa preriempita da 20 ml contenente propofol 10 mg/ml e ago di raccordo
- Siringa preriempita da 50 ml contenente propofol 10 mg/ml e ago di raccordo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

Durante la somministrazione di Diprivan non devono essere impiegati filtri con porosità inferiore a 10 micron.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Diprivan 10 mg/ml emulsione iniettabile per uso endovenoso

5 fiale da 20 ml - A.I.C. 026114013

Diprivan 10 mg/ml emulsione per infusione

Flaconcino da 50 ml - A.I.C. 026114025
Siringa preriempita da 20 ml - A.I.C. 026114049
Siringa preriempita da 50 ml - A.I.C. 026114052.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Diprivan 10 mg/ml emulsione iniettabile per uso endovenoso

5 fiale da 20 ml - AIC: Giugno 1988 / Rinnovo: Giugno 2005

Diprivan 10 mg/ml emulsione per infusione

Flaconcino da 50 ml - AIC: Giugno 1988 / Rinnovo: Giugno 2005
Siringa preriempita da 20 ml - AIC: Marzo 1997/ Rinnovo: Giugno 2005
Siringa preriempita da 50 ml - AIC: Marzo 1997/Rinnovo: Giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2020

Agenzia Italiana del Farmaco