

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru de emulsie injectabilă/perfuzabilă conține propofol 20 mg.

Fiecare flacon a 20 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă conține propofol 400 mg.

Fiecare flacon a 50 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă conține propofol 1000 mg.

Fiecare flacon a 100 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă conține propofol 2000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare mililitru de emulsie injectabilă/perfuzabilă conține:

Ulei de soia rafinat 50 mg

Sodiu maximum 0,06 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Emulsie injectabilă/perfuzabilă.

Emulsie de tip ulei în apă, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă este un anesteziec general de scurtă durată, care se administrează intravenos pentru:

- inducția și menținerea anesteziei generale la adulți, adolescenți și copii cu vârsta > 3 ani;
- sedarea în timpul procedurilor de diagnostic și chirurgicale, în monoterapie sau în asociere cu anestezia locală sau regională la adulți, adolescenți și copii cu vârsta > 3 ani;
- sedarea pacienților cu vârsta > 16 ani ventilați artificial, în unitățile de terapie intensivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Propofol MCT/LCT Fresenius trebuie administrat numai în spitale sau în unități cu spitalizare ambulatorie de o zi echipate adecvat, de către medici specializați în anestezie sau în tratamentul pacienților aflați în unități de terapie intensivă.

Trebuie monitorizate în mod constant funcțiile circulatorie și respiratorie (de exemplu, prin ECG, pulsoximetrie) și trebuie să fie disponibile imediat și în orice moment echipamente pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii ale pacientului, ventilație artificială și alte echipamente pentru resuscitare.

Pentru sedare în timpul intervențiilor chirurgicale și de diagnostic, Propofol MCT/LCT Fresenius nu

trebuie administrat de către aceeași persoană care efectuează intervenția chirurgicală sau procedura de diagnostic.

Doza de Propofol MCT/LCT Fresenius trebuie stabilită individual, în funcție de răspunsul pacientului și de premedicația utilizată.

În general, este necesară asocierea altor medicamente analgezice cu Propofol MCT/LCT Fresenius.

Doze

Anestezia generală la adulți

Inducția anesteziei:

Pentru inducția anesteziei, doza de Propofol MCT/LCT Fresenius trebuie ajustată în funcție de răspunsul pacientului (aproximativ 20-40 mg propofol la fiecare 10 secunde), până la apariția semnelor clinice caracteristice instalării anesteziei.

La majoritatea pacienților adulți cu vârsta sub 55 ani este posibil ca doza necesară să fie de 1,5 până la 2,5 mg propofol/kg.

În general, la pacienții cu vârsta mai mare decât aceasta și la pacienții a căror patologie corespunde clasificării ASA (Societatea Americană de Anestezie) gradul III și IV, mai ales la cei cu insuficiență cardiacă, dozele necesare vor fi mai mici și doza totală de Propofol MCT/LCT Fresenius poate fi redusă până la un minim de 1 mg propofol/kg. Se recomandă administrarea cu viteze mai mici a Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml [aproximativ 1 ml din emulsia cu concentrația de 20 mg/ml (20 mg propofol) la fiecare 10 secunde].

Menținerea anesteziei:

Anestezia poate fi menținută prin administrarea Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă prin perfuzare intravenoasă continuă.

În general, pentru menținerea anesteziei, trebuie administrate doze de 4 până la 12 mg propofol/kg și oră. În timpul procedurilor chirurgicale mai puțin laborioase, cum sunt intervențiile chirurgicale minim invazive, poate fi suficientă o doză de menținere mai mică, de aproximativ 4 mg propofol/kg și oră.

La pacienți vârstnici, la pacienți cu stare generală instabilă, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau la pacienții hipovolemici și la cei cu patologie corespunzătoare clasificării ASA gradul III și IV, doza de Propofol MCT/LCT Fresenius poate fi redusă și mai mult, în funcție de severitatea stării pacientului și de tehnica de anestezie utilizată.

Anestezia generală la copiii cu vârsta peste 3 ani

Inducția anesteziei:

Pentru inducția anesteziei, Propofol MCT/LCT Fresenius trebuie administrat lent, până la apariția semnelor clinice caracteristice instalării anesteziei. Doza trebuie ajustată în funcție de vârstă și/sau greutate corporală. La majoritatea copiilor cu vârsta peste 8 ani, doza necesară pentru inducția anesteziei este de aproximativ 2,5 mg propofol/kg. La copiii mai mici, pot fi necesare doze mai mari (2,5-4 mg/kg).

Menținerea anesteziei generale:

Anestezia poate fi menținută prin administrarea Propofol MCT/LCT Fresenius prin perfuzare intravenoasă continuă, pentru a menține profunzimea necesară anesteziei. Viteza de administrare variază considerabil de la un pacient la altul, dar se poate atinge un grad satisfăcător de anestezie cu viteze de perfuzare cuprinse între 9-15 mg/kg și oră. La copiii mai mici, pot fi necesare doze mai mari. La pacienții a căror patologie corespunde clasificării ASA gradul III și IV sunt recomandate doze mai

mici (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Sedarea pentru proceduri de diagnostic și chirurgicale la pacienții adulți

Pentru realizarea sedării în timpul procedurilor chirurgicale și de diagnostic, dozele și viteza de administrare trebuie ajustate în funcție de răspunsul clinic. Pentru instalarea sedării, majoritatea pacienților necesită administrarea a 0,5-1 mg propofol/kg, administrat în decurs de 1-5 minute. Menținerea sedării se realizează prin administrarea Propofol MCT/LCT Fresenius în perfuzie intravenoasă, până la obținerea gradului de sedare dorit. Majoritatea pacienților necesită administrarea a 1,5-4,5 mg propofol/kg și oră. Dacă este necesar o creștere rapidă a profunzimii sedării, se pot administra *in bolus*, suplimentar perfuziei, 10-20 mg propofol (0,5-1 ml Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml).

La pacienții cu vârsta mai mare de 55 de ani și la pacienții a căror patologie corespunde clasificării ASA gradul III și IV, sunt necesare doze mai mici de Propofol MCT/LCT Fresenius și poate fi necesar reducerea vitezei de administrare.

Sedarea pentru proceduri de diagnostic și chirurgicale la copii cu vârsta mai mare de 3 ani

Dozele și vitezele de administrare trebuie ajustate în funcție de gradul de sedare necesar și de răspunsul clinic. Pentru instalarea sedării, majoritatea pacienților copii necesită 1-2 mg propofol/kg. Menținerea sedării poate fi efectuată prin creșterea treptată a perfuziei cu Propofol MCT/LCT Fresenius, până la obținerea gradului de sedare dorit. Majoritatea pacienților necesită 1,5-9 mg propofol/kg și oră.

La pacienții cu patologie corespunzătoare clasificării ASA gradul III și IV, pot fi necesare doze mai mici.

Sedarea în unitățile de terapie intensivă la pacienții cu vârsta peste 16 ani

Dacă este necesară sedarea pacienților din unități de terapie intensivă aflați pe suport ventilator, se recomandă administrarea Propofol MCT/LCT Fresenius prin perfuzare intravenoasă continuă. Doza trebuie ajustată în funcție de gradul de sedare necesar. De obicei, un grad de sedare adecvată este obținut la viteze de administrare de 0,3 până la 4,0 mg propofol/kg și oră. Nu este recomandată administrarea cu viteze de perfuzare mai mari de 4,0 mg propofol/kg și oră (vezi pct. 4.4).

Administrarea propofolului printr-un sistem de perfuzare controlată TCI (Target Controlled Infusion) nu se recomandă pentru sedare la pacienții din unitățile de terapie intensivă (UTI).

Durata de administrare

Durata de administrare nu trebuie să depășească 7 zile.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Pentru o unică utilizare. Orice cantitate de medicament rămasă după utilizare trebuie îndepărtată.

Flacoanele trebuie agitate înainte de utilizare.

În cazul în care, după agitare, se observă existența a două straturi în flacon, emulsia nu trebuie utilizată.

Trebuie utilizate numai preparate omogene și recipiente nedeteriorate.

Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă se administrează intravenos nediluat, prin perfuzare intravenoasă continuă. Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă nu trebuie administrat prin injecție *in bolus* repetat, pentru menținerea anesteziei.

În cazul în care Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă este administrat prin perfuzare, se recomandă întotdeauna utilizarea unui echipament adecvat pentru monitorizarea vitezei de perfuzare, cum ar fi biurete, pipete, seringi automate (inclusiv sistem de perfuzare controlată TCI) sau pompă volumetrică pentru perfuzare, pentru controlul vitezei de perfuzare.

Înainte de utilizare, membrana de cauciuc a flaconului trebuie curățată utilizând un spray cu alcool sau un tampon îmbibat în alcool etilic. După utilizare, flacoanele utilizate trebuie aruncate.

Propofol MCT/LCT Fresenius este o emulsie lipidică fără conservanți antimicrobieni, putând favoriza creșterea rapidă a microorganismelor.

Emulsia trebuie extrasă aseptice într-o seringă sterilă și într-un set de administrare steril, imediat după desigilarea flaconului. Administrarea trebuie începută imediat.

În timpul perfuzării intravenoase, trebuie menținută asepsia, atât pentru emulsia de Propofol MCT/LCT Fresenius, cât și pentru echipamentul de perfuzare. Coadministrarea altor medicamente sau fluide prin adăugare la linia de perfuzie a Propofol MCT/LCT Fresenius trebuie făcută în apropiere de locul canulei, utilizând o piesă conectoare în formă de Y sau o valvă cu trei căi. Pentru instrucțiuni privind administrarea concomitentă a medicamentului, vezi pct. 6.6.

Propofol MCT/LCT Fresenius nu trebuie administrat printr-un filtru microbiologic.

Propofol MCT/LCT Fresenius și orice echipament de perfuzare care conține Propofol MCT/LCT Fresenius sunt destinate administrării **unice**, la **un singur** pacient. După administrare, soluția de Propofol MCT/LCT Fresenius rămasă trebuie îndepărtată.

Ca în cazul oricărei emulsii lipidice, perfuzarea Propofol MCT/LCT Fresenius nediluat printr-un sistem unic de perfuzare nu trebuie să depășească 12 ore. După 12 ore, sistemul de perfuzare și flaconul cu Propofol MCT/LCT Fresenius trebuie îndepărtate sau, dacă este necesar, înlocuite.

Pentru a reduce durerea la locul administrării, se poate injecta lidocaină, imediat înainte de administrarea Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă (vezi pct. 4.4).

Miorelaxantele, cum sunt atracurium și mivacurium, trebuie administrate prin aceeași linie utilizată pentru Propofol MCT/LCT Fresenius, numai după spălarea acesteia.

În cazul în care Propofol MCT/LCT Fresenius se administrează intravenos utilizând o pompă electrică, trebuie să se asigure compatibilitatea în mod adecvat.

Sistem de perfuzare controlată TCI (Target Controlled Infusion) – Administrarea Propofol MCT/LCT Fresenius prin utilizarea unei pompe:

Administrarea Propofol MCT/LCT Fresenius printr-un sistem de perfuzare controlată TCI este limitată la inducția și menținerea anesteziei generale la adulți. Nu se recomandă utilizarea pentru sedarea în unitățile de terapie intensivă sau pentru sedarea pentru proceduri chirurgicale și de diagnostic.

Propofol MCT/LCT Fresenius poate fi administrat prin intermediul unui sistem de perfuzare controlată TCI care încorporează un sistem software adecvat de perfuzare controlată TCI. Utilizatorii trebuie să fie familiarizați cu manualul de utilizare a pompei volumetrică și cu administrarea Propofol MCT/LCT Fresenius printr-un sistem de perfuzare controlată TCI.

Sistemul permite medicului anestezișt să obțină și să controleze atât viteza dorită de inducție a anesteziei, cât și profunzimea anesteziei prin setarea și ajustarea concentrației plasmatice țintă (preconizată) de propofol și/sau a efectului.

Trebuie luate în considerare diferitele modalități ale diferitelor pompe, adică sistemul de perfuzare

controlată TCI ar putea presupune că concentrația plasmatică inițială de propofol a pacientului este zero. Prin urmare, la pacienții care au primit anterior propofol, poate fi necesară selectarea unei concentrații țintă inițiale mai mici, atunci când se începe administrarea prin sistem de perfuzare controlată TCI. În mod asemănător, reînceperea imediată a administrării prin sistem de perfuzare controlată TCI nu este recomandată dacă pompa a fost oprită.

Instrucțiuni privind concentrațiile țintă de propofol sunt prezentate mai jos. Având în vedere variabilitatea interindividuală privind farmacocinetica și farmacodinamia propofolului, atât la pacienții care au primit premedicație, cât și la cei fără premedicație, concentrația țintă de propofol trebuie să fie ajustată în funcție de răspunsul clinic al pacientului pentru a atinge profunzimea necesară anesteziei.

Inducția și menținerea anesteziei generale în timpul administrării prin sistem de perfuzare controlată TCI

La pacienții adulți sub 55 de ani anestezia poate fi indusă, de obicei, cu concentrații țintă de propofol cuprinse între 4-8 micrograme/ml. O țintă inițială de 4 micrograme/ml este recomandată la pacienții care au primit premedicație, iar la pacienții fără premedicație se recomandă o țintă inițială de 6 micrograme/ml. Timpul de inducție în cadrul realizării acestor concentrații țintă este cuprins, în general, în intervalul 60–120 secunde. Concentrațiile țintă mai mari vor permite inducția mai rapidă a anesteziei, dar pot fi asociate cu deprimare hemodinamică și respiratorie mai accentuată.

O concentrație țintă inițială mai mică trebuie utilizată la pacienții cu vârsta peste aproximativ 55 de ani și la pacienții cu patologie corespunzătoare clasificării ASA gradul III și IV. Concentrația țintă poate fi apoi crescută în pași de 0,5-1,0 micrograme/ml la intervale de 1 minut pentru a realiza o inducție treptată a anesteziei.

Analgezie suplimentară va fi în general necesară, iar măsura în care concentrațiile țintă pentru întreținerea anesteziei pot fi reduse va fi influențată de cantitatea de analgezice administrate concomitent. Concentrațiile țintă de propofol aflate în intervalul 3-6 micrograme/ml mențin, de obicei, anestezia satisfăcătoare.

La trezire, concentrația preconizată de propofol se află cuprinsă, în general, în intervalul 1,0-2,0 micrograme/ml și va fi influențată de cantitatea de analgezice administrate în timpul menținerii anesteziei.

Sedarea în timpul terapiei intensive (administrarea prin sistem de perfuzare controlată TCI nu este recomandată)

În general, vor fi necesare concentrații plasmatice de propofol aflate în intervalul 0,2-2,0 micrograme/ml. Administrarea trebuie să înceapă pentru o concentrație țintă scăzută, care ar trebui să fie dozată în raport cu răspunsul pacientului, pentru a obține profunzimea de sedare dorită.

4.3 Contraindicații

Propofolul este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la propofol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Propofol MCT/LCT Fresenius conține ulei de soia și nu trebuie administrat la pacienții cu hipersensibilitate la arahide sau soia.

Propofolul nu trebuie administrat pacienților cu vârsta de 16 ani sau mai mică pentru sedare în unitățile de terapie intensivă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Propofolul trebuie administrat de către personal specializat în efectuarea anesteziei (sau, acolo unde este cazul, medici specialiști în tratamentul pacienților din unitățile de terapie intensivă).

Pacienții trebuie monitorizați permanent, iar echipamentele de menținere a permeabilității căilor respiratorii, ventilație artificială, suplimentare cu oxigen și alte dispozitive de resuscitare trebuie să fie

disponibile imediat, în orice moment. Propofolul nu trebuie administrat de către persoana care realizează procedura de diagnosticare sau intervenția chirurgicală.

Au fost raportate abuz și dependență de propofol, mai ales de către profesioniștii din domeniul sănătății. Ca și în cazul altor anestezice generale, administrarea propofolului în absența unor echipamente pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii, poate duce la complicații respiratorii letale.

În cazul în care propofolul este administrat în scop de sedare conștientă pentru proceduri chirurgicale și de diagnostic, pacienții trebuie monitorizați permanent pentru detectarea semnelor precoce de hipotensiune arterială, obstrucție a căilor respiratorii și desaturare în oxigen.

Ca și în cazul altor medicamente sedative, atunci când propofolul este utilizat pentru sedare în timpul procedurilor chirurgicale, pacienții pot prezenta mișcări involuntare. În timpul procedurilor care necesită imobilizare, aceste mișcări pot reprezenta un risc la locul intervenției.

Pentru a se asigura recuperarea completă a pacientului după utilizarea propofolului, este necesară o perioadă de timp adecvată înainte de externarea acestuia. În cazuri izolate, utilizarea propofolului poate fi asociată postoperator cu o perioadă de inconștiență, care poate fi însoțită de o creștere a tonusului muscular. Această perioadă poate fi precedată sau nu de o perioadă de trezire. Deși recuperarea este spontană, pacienții inconștienți trebuie îngrijiți corespunzător.

În general, tulburările induse de propofol nu sunt detectabile după 12 ore. Efectele propofolului, procedura efectuată, medicația administrată concomitent, vârsta și starea pacientului trebuie luate în considerare atunci când pacienții sunt sfătuiți în legătură cu următoarele:

- Recomandarea de a fi însoțiți atunci când părăsesc locul în care s-a efectuat administrarea;
- Momentul în care pot fi reluate activitățile specializate sau periculoase, cum este conducerea vehiculelor;
- Utilizarea altor medicamente care pot provoca sedare (de exemplu, benzodiazepine, opioide, alcool).

Pot apărea convulsii prelungite chiar și la pacienții care nu au epilepsie, cu o perioadă de latență care variază de la câteva ore la câteva zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență cardiacă, circulatorie sau respiratorie și hipovolemie

Ca și în cazul altor medicamente anestezice administrate intravenos, trebuie acordată atenție pacienților cu insuficiență cardiacă, respiratorie, renală sau hepatică sau pacienților hipovolemici sau debilitați.

Clearance-ul propofolului este dependent de fluxul sanguin, prin urmare, administrarea concomitentă a medicamentelor care reduc debitul cardiac va reduce, de asemenea, clearance-ul propofolului.

Insuficiența cardiacă, circulatorie sau pulmonară și hipovolemia trebuie compensate înainte de administrarea propofolului.

Propofolul nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență cardiacă severă sau alte afecțiuni miocardice severe, decât cu precauție extremă și monitorizare intensivă.

La pacienții supraponderali, la care trebuie să se administreze doze mai mari, trebuie avut în vedere riscul efectelor hemodinamice asupra sistemului cardiovascular.

Propofolul este lipsit de activitate vagolitică și a fost asociat cu bradicardie (ocazional marcată) și chiar asistolie. Trebuie avută în vedere administrarea intravenoasă a unui medicament anticolinergic, fie înainte de inducția, fie în timpul menținerii anesteziei, mai ales în situațiile în care tonusul vagal pare să predomine sau când propofolul este utilizat în asociere cu alte medicamente care ar putea

provoca bradicardie.

Epilepsie

Când propofolul este administrat unui pacient cu epilepsie, poate exista risc de crize convulsive.

La pacienții cu epilepsie pot apărea convulsii prelungite, cu o perioadă de latență care variază de la câteva ore la câteva zile.

Înainte de anestezierea unui pacient cu epilepsie, trebuie verificat dacă acestuia i s-a administrat tratamentul antiepileptic. Deși mai multe studii au demonstrat eficacitatea referitoare la tratarea stării de rău epileptic, administrarea propofolului la pacienții cu epilepsie poate, de asemenea, crește riscul de crize convulsive.

Utilizarea propofolului nu este recomandată în asociere cu terapia electroconvulsivantă.

Pacienți cu tulburări ale metabolismului lipidic

Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu tulburări ale metabolismului lipidic sau cu alte afecțiuni care impun o utilizare prudentă a emulsiilor lipidice.

Pacienți cu presiune intracraniană crescută

Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților cu presiune intracraniană crescută și tensiune arterială medie mică, deoarece există riscul unei scăderi semnificative a presiunii de perfuzie intracerebrală.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea propofolului la nou-născuți, deoarece administrarea la această grupă de pacienți nu a fost studiată pe deplin. Datele farmacocinetice (vezi pct. 5.2 din RCP) indică faptul că clearance-ul este redus considerabil în cazul nou-născuților și prezintă o variabilitate interindividuală foarte mare. Se poate produce supradozaj relativ în urma administrării unor doze recomandate pentru copii mai mari, având ca rezultat deprimarea cardiovasculară severă.

Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă nu este recomandat pentru administrare la copii cu vârsta < 3 ani, având în vedere dificultatea de dozare adecvată la copii mici, din cauza volumelor extrem de reduse din concentrația de 20 mg/ml de care au nevoie. Trebuie avută în vedere utilizarea Propofol MCT/LCT 10 mg/ml la copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 3 ani, în cazul în care se folosește o doză mai mică de, spre exemplu, 100 mg pe oră.

Propofolul nu trebuie administrat pacienților cu vârsta de 16 ani sau mai mică pentru sedare în unitățile de terapie intensivă, deoarece siguranța și eficacitatea utilizării propofolului pentru sedare la această grupă de vârstă nu au fost demonstrate (vezi pct. 4.3).

Recomandări cu privire la tratamentul în unități de terapie intensivă

Administrarea emulsiilor perfuzabile de propofol pentru sedare în unitățile de terapie intensivă a fost asociată cu o multitudine de dezechilibre metabolice și insuficiențe ale organelor, care pot fi letale. Au fost raportate asocieri de: acidoză metabolică, rbdomioliză, hiperpotasemie, hepatomegalie, insuficiență renală, hiperlipidemie, aritmie cardiacă, ECG de tip Brugada (supradenivelare a segmentului ST și undă T negativă) și insuficiență cardiacă cu progresie rapidă, care, de obicei, este refractară la tratament inotrop de susținere. Asocieri ale acestor tulburări au fost denumite “sindromul perfuziei cu propofol”. Aceste tulburări au fost observate mai ales la pacienții cu traumatisme craniene grave și copii cu infecții ale tractului respirator cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate la adulți pentru sedare în unitățile de terapie intensivă.

Următoarele cauze par să fie factorii majori de risc pentru apariția acestor reacții adverse: reducerea aportului de oxigen la nivelul țesuturilor; leziuni neurologice severe și/sau sepsis; doze ridicate ale unuia sau mai multora dintre următorii agenți farmacologici – vasoconstrictoare, steroizi, medicamente inotrope și/sau propofol (de regulă, la doze mai mari de 4 mg/kg și oră pentru mai mult de 48 de ore).

Medicii prescriptori trebuie să fie atenți la aceste tulburări la pacienții cu riscurile de mai sus și să întrerupă imediat administrarea de propofol atunci când simptomele de mai sus apar. Concentrațiile tuturor medicamentelor sedative și a medicamentelor utilizate în unitățile de terapie intensivă (UTI), trebuie stabilite treptat în vederea menținerii aportului optim de oxigen și a parametrilor hemodinamici. Pacienților cu presiune intracraniană mărită (PIC) trebuie să li se administreze un tratament adecvat pentru susținerea presiunii de perfuzie cerebrală în timpul acestor modificări induse de tratament.

Se reamintește medicilor curanți, pe cât posibil, să nu se depășească doza recomandată de 4 mg/kg și oră.

Trebuie acordată atenție deosebită pacienților cu tulburări ale metabolismului lipidic sau cu alte afecțiuni care impun o utilizare prudentă a emulsiilor lipidice.

Se recomandă monitorizarea lipidemiei dacă se administrează propofol la pacienții la care se consideră că prezintă un risc crescut de supraîncărcare lipidică. Dacă testele arată că lipidele nu sunt eliminate corespunzător din organism, administrarea propofolului trebuie făcută corespunzător. Dacă pacientului i se administrează simultan altă perfuzie intravenoasă cu lipide, trebuie să se reducă cantitatea acestora pentru a se ține cont de cantitatea de lipide perfuzate din compoziția propofolului: 1,0 ml Propofol MCT/LCT Fresenius conține aproximativ 0,1 g lipide.

Precauții suplimentare

Trebuie avut grijă la tratamentul pacienților cu boală mitocondrială. Acești pacienți pot fi predispuși la exacerbarea afecțiunii în timpul anesteziei, intervenției chirurgicale și tratamentului în UTI. La acești pacienți se recomandă menținerea normotermiei, administrarea de carbohidrați și hidratare corespunzătoare. Semnele de debut ale exacerbării bolii mitocondriale și cele ale “sindromului perfuziei cu propofol” pot fi asemănătoare.

Propofol MCT/LCT Fresenius nu conține conservanți antimicrobieni și favorizează dezvoltarea microorganismelor.

Atunci când se aspiră propofolul, acesta trebuie transferat în condiții aseptice într-o seringă sterilă și într-un sistem de perfuzare steril, imediat după desigilarea flaconului. Administrarea trebuie începută imediat. În timpul administrării perfuziei intravenoase, trebuie păstrate condiții aseptice, atât pentru propofol, cât și pentru echipamentul de perfuzare. Coadministrarea altor medicamente sau fluide prin adăugare la linia de perfuzie a propofol trebuie făcută în apropiere de locul canulei. Propofolul nu trebuie administrat printr-un filtru microbiologic.

Propofolul și orice seringă care conține propofol sunt pentru utilizare unică, la un singur pacient. În conformitate cu ghidurile stabilite pentru alte emulsii lipidice, o perfuzie cu propofol nu trebuie să depășească 12 ore. La finalul procedurii sau după 12 ore, oricare dintre acestea are loc mai întâi, atât recipientul de propofol, cât și setul de perfuzare trebuie eliminate și înlocuite corespunzător.

Durere la locul de administrare

Pentru a reduce durerea locală în timpul inducției anesteziei cu Propofol MCT/LCT Fresenius, înainte administrării emulsiei cu propofol se poate injecta lidocaină (vezi pct. 4.2).

Lidocaina nu trebuie administrată pacienților cu porfirie acută ereditară.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pentru 100 ml, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Propofolul a fost utilizat în asociere cu anestezia spinală și epidurală și cu premedicații utilizate în mod obișnuit, blocante neuromusculare, anestezice inhalatorii și analgezice; nu s-a evidențiat nicio incompatibilitate farmacologică. Pot fi necesare doze mai mici de propofol în cazurile în care anestezia generală sau sedarea sunt utilizate suplimentar tehnicilor de anestezie regională.

Ca urmare a inducției anesteziei cu propofol, la pacienții tratați cu rifampicină a fost raportată hipotensiune arterială marcată.

Utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor, parasimpatoliticelor sau anesteziei inhalatorii a prelungit anestezia și a redus frecvența respiratorie.

La pacienții care utilizează midazolam a fost observată necesitatea unor doze reduse de propofol. Este probabil ca administrarea concomitentă de propofol și midazolam să ducă la sedare profundă și deprimare respiratorie. În cazul utilizării concomitente, trebuie luată în considerare reducerea dozei de propofol.

După premedicația suplimentară cu opioide, efectele sedative ale propofolului sunt mai intense și prelungite, iar apneea poate să apară mai frecvent și cu o durată mai lungă.

Trebuie avut în vedere că utilizarea concomitentă a propofolului și a premedicației, a anesteziei inhalatorii sau a analgezicelor poate potența anestezia și reacțiile adverse cardiovasculare. Utilizarea concomitentă a deprimantelor sistemului nervos central (de exemplu, alcool etilic, anestezice generale, analgezice opioide) va determina potențarea efectelor lor sedative. Asocierea Propofol MCT/LCT Fresenius cu medicamente deprimante central, administrate pe cale parenterală, poate provoca deprimare respiratorie și cardiovasculară severă.

După administrarea de fentanil, concentrația plasmatică a propofolului poate crește tranzitoriu, cu o creștere a frecvenței de apariție a apneei.

După tratamentul cu suxametoniu sau neostigmină pot să apară bradicardie și stop cardiac.

La pacienții tratați cu ciclosporină cărora li s-au administrat lipide emulsionate de tipul Propofol MCT/LCT Fresenius, s-a raportat leucoencefalopatie.

La pacienții tratați cu valproat, a fost observată necesitatea unor doze mai scăzute de propofol. Atunci când se folosesc concomitent, reducerea dozei de propofol ar trebui luată în considerare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța administrării propofolului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Propofolul nu trebuie să se administreze femeilor gravide, cu excepția situațiilor când este absolut necesar. Propofolul traversează bariera fetoplacentară și poate induce deprimare respiratorie neonatală. Totuși, propofolul poate fi utilizat în cazul unui avort indus.

Trebuie evitate dozele mari (peste 2,5 mg propofol/kg pentru inducția anesteziei sau 6 mg propofol/kg și oră pentru menținerea anesteziei).

Studiile efectuate la animale au evidențiat toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Studii efectuate la femei care alăptează au evidențiat că propofolul se excretă în cantități mici în laptele matern. Prin urmare, femeile nu trebuie să alăpteze timp de 24 ore după administrarea propofolului. Laptele produs în această perioadă trebuie îndepărtat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați că le poate fi afectată capacitatea de a efectua sarcini specializate, cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, un anumit timp după utilizarea propofolului.

După administrarea Propofol MCT/LCT Fresenius, pacientul trebuie ținut sub observație o perioadă

suficientă de timp. Pacientul trebuie atenționat să evite să conducă vehicule, să folosească utilaje sau să lucreze în situații potențial periculoase. Pacientului nu trebuie să i se permită să părăsească unitatea sanitară neînsoțit și trebuie informat să evite consumul de alcool etilic.

În general, tulburările induse de propofol nu sunt detectabile după 12 ore (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Inducția și menținerea anesteziei sau sedării cu propofol este în general ușoară, cu simptome minime de excitație. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate sunt reacțiile adverse previzibile din punct de vedere farmacologic ale unui medicament anestezic/sedativ, cum ar fi hipotensiunea arterială. Tipul, severitatea și incidența reacțiilor adverse observate la pacienții cărora li s-a administrat propofol pot fi asociate cu starea pacienților și cu procedurile chirurgicale sau terapeutice efectuate.

Tabel cu reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Foarte rare (<1/10 000)	Anafilaxie - poate include angioedem, bronhospasm, eritem și hipotensiune arterială
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Acidoză metabolică ⁽⁵⁾ , hiperkaliemie ⁽⁵⁾ , hiperlipidemie ⁽⁵⁾
<i>Tulburări psihice</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Stare euforică, dezinhibare sexuală. Abuz și dependență medicamentoasă ⁽⁸⁾
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Frecvente (>1/100, <1/10)	Cefalee în timpul perioadei de revenire
	Rare (>1/10 000, <1/1000)	Mișcări epileptiforme, inclusiv convulsii și opistotonus în timpul perioadelor de inducție, menținere și revenire. Vertij, frisoane și senzație de frig în perioada de revenire
<i>Tulburări cardiace</i>	Foarte rare (<1/10 000)	Stare de inconștiență postoperator
	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Mișcări involutare
	Frecvente (>1/100, <1/10)	Bradycardie ⁽¹⁾ și tahicardie în timpul perioadei de inducție
<i>Tulburări vasculare</i>	Foarte rare (<1/10 000)	Edem pulmonar
	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Aritmii cardiace ⁽⁵⁾ , insuficiență cardiacă ^{(5),(7)}
	Frecvente (>1/100, <1/10)	Hipotensiune arterială ⁽²⁾
	Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100)	Tromboză și flebită

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Frecvente (>1/100, <1/10)	Apnee tranzitorie, tuse și singultus în timpul perioadei de inducție
	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Deprimare respiratorie (dependentă de doză)
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Frecvente (>1/100, <1/10)	Greață și vărsături în timpul perioadei de revenire
	Foarte rare (<1/10 000)	Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Hepatomegalie ⁽⁵⁾
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Rabdomioliză ^{(3),(5)}
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Foarte rare (<1/10 000)	Modificare de culoare a urinei, la administrarea prelungită
	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Insuficiență renală ⁽⁵⁾
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>	Cu frecvență necunoscută	Priapism
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Foarte frecvente (>1/10)	Durere locală în perioada de inducție ⁽⁴⁾
	Foarte rare (<1/10 000)	Necroză tisulară ⁽¹⁰⁾ după administrare extravasculară accidentală
	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Durere locală, edem după administrare extravasculară accidentală
<i>Investigații diagnostice</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	ECG de tip Brugada ^{(5),(6)}
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Foarte rare (<1/10 000)	Febră postoperator

⁽¹⁾ Bradicardiile severe sunt rare. Au fost raportate cazuri izolate de progresie la asistolie.

⁽²⁾ Ocazional, hipotensiunea arterială poate necesita administrare intravenoasă de lichide și reducerea vitezei de administrare a propofolului.

⁽³⁾ Au fost raportate foarte rar cazuri de rabdomioliză la administrarea unor doze mai mari de 4 mg/kg și oră, pentru sedare în UTI.

⁽⁴⁾ Poate fi minimizată utilizând venele mai mari de la nivelul antebrațului și fosei antecubitale și/sau poate fi, de asemenea, redusă prin injectarea lidocainei imediat înaintea administrării Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml.

⁽⁵⁾ Combinații ale acestor evenimente, cunoscute ca "sindromul perfuziei cu propofol", pot fi observate la pacienții cu afecțiuni grave care, de cele mai multe ori, prezintă factori de risc multipli pentru apariția acestor evenimente, vezi pct. 4.4.

⁽⁶⁾ ECG de tip Brugada - supranivelare a segmentului ST și undă T negativă pe ECG.

⁽⁷⁾ Insuficiență cardiacă rapid progresivă (în unele cazuri cu sfârșit letal) la adulți. În aceste cazuri, insuficiența cardiacă a fost, de obicei, refractară la tratamentul inotrop de susținere.

⁽⁸⁾ Abuz și dependență de propofol, mai ales de către profesioniștii din domeniul sănătății.

⁽⁹⁾ Frecvență necunoscută, deoarece nu poate fi estimată din datele disponibile din studiile clinice.

⁽¹⁰⁾ A fost raportată necroză în cazul în care viabilitatea tisulară a fost afectată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

4.9 Supradozaj

Este posibil ca supradozajul accidental să determine deprimare cardio-respiratorie. Deprimarea respiratorie trebuie tratată prin ventilație artificială cu oxigen. Deprimarea cardiovasculară poate necesita așezarea pacientului în poziție Trendelenburg și, dacă este gravă, administrarea de substituenți de plasmă și medicamente care cresc tensiunea arterială.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte anestezice generale, codul ATC: N01AX10

Mecanism de acțiune/Efecte farmacodinamice

Propofolul (2,6-diizopropilfenol) este un anestezic general cu durată scurtă de acțiune și cu o instalare rapidă. În funcție de viteza de administrare, acțiunea se instalează după 30-40 secunde. Durata anesteziei după o singură administrare *in bolus* este scurtă și durează, în funcție de metabolism și eliminare, 4 până la 6 minute.

Eficacitate și siguranță clinică

Nu s-a constatat acumulare semnificativă după injecții repetate sau perfuzii, în cazul utilizării dozelor recomandate pentru menținerea anesteziei. Pacienții își recapătă conștiința rapid.

Bradycardia și hipotensiunea arterială raportate în timpul inducției anesteziei pot fi cauzate de un efect vagotonic cerebral sau de inhibarea activității simpatice. Totuși, funcțiile hemodinamice revin, în general, la normal în timpul menținerii anesteziei.

Copii și adolescenți

Studii limitate privind durata anesteziei pe bază de propofol la copii indică faptul că siguranța și eficacitatea rămân neschimbate pe o durată de până la 4 ore. Datele din literatura de specialitate privind utilizarea la copii atestă utilizarea pentru proceduri prelungite fără modificări în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Propofolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 98%. După administrarea intravenoasă, profilul farmacocinetic al propofolului urmează un model tri-compartimental.

Distribuire/Metabolizare/Eliminare

Propofolul este distribuit extensiv și este eliminat rapid din organism (clearance-ul total: 1,5-2 l/minut). Clearance-ul se produce prin procese metabolice, în principal la nivel hepatic **unde este dependent de fluxul sanguin**, pentru a forma conjugați inactivi ai propofolului și quinolului corespunzător, care sunt excretați în urină.

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 3 mg propofol/kg, clearance-ul propofolului crește cu vârsta, după cum urmează: mediana clearance-ului este considerabil mai scăzută la nou-născuții cu vârsta < 1 lună (n=25) (20 ml/kg și min), comparativ cu copiii cu vârsta mai mare (n = 36, vârsta cuprinsă între 4 luni-7 ani). În plus, variabilitatea interindividuală este considerabilă la nou-născuți (3,7-78 ml/kg și min). Ținând cont de limitarea datelor din acest studiu clinic, care indică o largă variabilitate, nu pot fi oferite recomandări în ceea ce privește dozele pentru această grupă de vârstă.

Mediana clearance-ului propofolului la copiii cu vârstă mai mare, după o doză unică de 3 mg/kg, administrată *in bolus*, a fost de 37,5 ml/min și kg (4-24 luni) (n=8), 38,7 ml/min și kg (11-43 luni) (n=6), 48 ml/min și kg (1-3 ani) (n=12), 28,2 ml/min și kg (4-7 ani) (n=10), comparativ cu 23,6 ml/min și kg la adulți (n=6).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice de toxicitate după doze repetate și de genotoxicitate nu au evidențiat riscuri specifice pentru om, legate de administrarea propofolului. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate. Nu au fost observate efecte teratogene. În cadrul studiilor de toleranță locală, injectarea intramusculară a dus la distrugerea țesutului adiacent locului de injectare, iar injectarea paravenoasă și cea subcutanată au determinat modificări histologice, caracterizate prin infiltrat inflamator și fibroză focală.

Studiile publicate, efectuate la animale (inclusiv primate), cu doze ce au indus anestezie ușoară până la moderată, au arătat că utilizarea medicamentelor anestezice pe parcursul perioadei de dezvoltare cerebrală rapidă sau de sinaptogeneză au condus la pierderea celulelor în creierul aflat în curs de dezvoltare, ce poate fi asociată cu deficiențe cognitive prelungite. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor constatări preclinice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ulei de soia rafinat
Trigliceride cu lanț mediu
Lecitină purificată din ou
Glicerol
Acid oleic
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului în ambalajul original, înainte de deschidere:

Flacoane a câte 20 ml și a câte 100 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă: 2 ani.

Flacoane a câte 50 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă: 3 ani.

Perioada de valabilitate după deschidere: medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

Sistemele de administrare care conțin Propofol MCT/LCT Fresenius nediluat trebuie înlocuite după 12 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă incoloră a 20 ml (tip I sau tip II), a 50 ml (tip II) și a 100 ml (tip II), prevăzute cu dop din cauciuc bromobutilic.

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră a 50 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră a câte 50 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.
Cutie cu 15 flacoane din sticlă incoloră a câte 50 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.
Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră a câte 20 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.
Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră a câte 100 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrarea concomitentă de soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18%) și soluție perfuzabilă de glucoză 40 mg/ml (4%) cu Propofol MCT/LCT Fresenius este permisă utilizând o piesă conectoare în formă de Y plasată în apropierea locului de injectare.

Propofol MCT/LCT Fresenius 20 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă nu trebuie amestecat cu alte soluții perfuzabile sau injectabile.

Înainte de utilizare, membrana de cauciuc a flaconului trebuie curățată utilizând un spray cu alcool sau un tampon îmbibat în alcool etilic. După utilizare, recipientele deschise trebuie aruncate.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13434/2020/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024