

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Profast 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă conține propofol 10 mg.

Fiecare flacon a 20 ml conține propofol 200 mg

Fiecare flacon a 50 ml conține propofol 500 mg

Fiecare sticlă a 100 ml conține propofol 1000 mg

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare ml emulsie injectabilă/perfuzabilă conține: ulei de soia rafinat 50 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Emulsie injectabilă/perfuzabilă.

Emulsie tip ulei în apă, cu aspect lăptos, de culoare albă.

Osmolalitate: 250 până la 390 mOsm/kg

pH cuprins între 6,00 și 8,50

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profast este un anestezic cu acțiune de scurtă durată, pentru administrare intravenoasă utilizat în:

- inducția și menținerea anesteziei la adulți și copii cu vârsta mai mare de 1 lună,
- sedarea pacienților ventilați cu vârsta peste 16 ani, în unitățile de terapie intensivă,
- sedarea adulților sau copiilor cu vârsta mai mare de 1 lună în timpul procedurilor chirurgicale și de diagnostic, în monoterapie sau asociat cu anestezia locală sau regională.

4.2 Doze și mod de administrare

Profast poate fi administrat numai de către medici care au fost instruiți în terapie intensivă și anestezie. Sedarea sau anestezia cu Profast și procedura chirurgicală sau de diagnostic nu pot fi efectuate de către aceeași persoană.

Trebuie monitorizate continuu funcțiile cardiacă, circulatorie și cea respiratorie (de exemplu: prin ECG, puls-oximetrie). În caz de posibile accidente în timpul anesteziei sau sedării, echipamentul uzual trebuie să fie gata de utilizare în orice moment.

Doza trebuie ajustată individual luând în considerare premedicația și reacția pacientului.

În mod normal, este necesară administrarea suplimentară de medicamente analgezice.

Anestezia la adulți:

Inducția anesteziei:

Pentru inducția anesteziei, se administrează Profast titrat cu o viteză de 20-40 mg propofol la fiecare 10 secunde, până când apare pierderea cunoștinței.

Majoritatea adulților cu vârsta sub 55 de ani este posibil să necesite în mod normal o doză totală de 1,5 până la 2,5 mg propofol/kg corp.

Pentru pacienții din grupele de risc ASA gradul III și IV, în special în cazul leziunilor cardiace anterioare și în cazul pacienților vârstnici, poate fi necesară reducerea dozei totale de Profast la 1 mg propofol/kg corp, astfel, Profast se administrează cu o viteză mai mică de perfuzie (aproximativ 20 mg propofol la fiecare 10 secunde).

Menținerea anesteziei

Anestezia poate fi menținută prin administrarea de Profast în perfuzie pe termen lung sau prin injectare repetată *in bolus*.

Perfuzia continuă

Pentru menținerea anesteziei prin perfuzie continuă, doza și viteza de perfuzare trebuie ajustate pentru fiecare individ. În mod normal, doza este de 4-12 mg propofol/kg corp și oră pentru a menține un nivel satisfăcător de anestezie.

În cazul pacienților vârstnici, aflați într-o stare generală de sănătate deficitară sau hipovolemici și a pacienților din grupele de risc ASA gradul III și IV, doza de Profast poate fi redusă până la 4 mg propofol/kg corp și oră.

Injectarea repetată in bolus

Pentru menținerea anesteziei prin injectarea repetată *in bolus*, în general se injectează ulterior 25 - 50 mg propofol (2,5 - 5 ml Profast).

Anestezia la copii cu vârsta mai mare de 1 lună

Inducția anesteziei

Pentru inducția anesteziei, Profast este titrat lent până când se pot observa semnele clinice care indică instalarea anesteziei. Doza trebuie ajustată în funcție de vârstă și/sau kg corp.

La majoritatea copiilor cu vârste peste 8 ani sunt necesare aproximativ 2,5 mg propofol/kg corp pentru inducția anesteziei. La copii cu vârste mai mici, în special la cei cu vârste cuprinse între 1 lună și 3 ani, doza necesară poate fi mai mare (2,5- 4 mg propofol/kg corp). Pentru pacienții din grupele de risc ASA gradul III și IV sunt recomandate doze mai mici (vezi pct. 4.4).

Menținerea anesteziei

Menținerea profunzimii necesare anesteziei poate fi realizată prin administrarea de Profast prin perfuzie sau administrare repetată *in bolus*. Viteza necesară de administrare variază considerabil de la un pacient la altul, totuși, o stare satisfăcătoare de anestezie este obținută în mod normal la doze în intervalul de 9 - 15 mg/kg corp și oră. În cazul copiilor mai mici, în special a celor cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 3 ani, doza necesară poate fi mai mare.

Pentru pacienții din grupele de risc ASA gradul III și IV sunt recomandate doze mai mici (vezi pct. 4.4).

Sedarea pacienților cu vârsta peste 16 ani în unități de terapie intensivă:

Pentru sedarea pacienților ventilați mecanic în unitățile de terapie intensivă, Profast trebuie administrat sub formă de perfuzie continuă. Alegerea dozei se bazează pe profunzimea necesară a sedării. În mod normal, profunzimile dorite de sedare pot fi atinse cu doze în intervalul de la 0,3 până la 4 mg propofol/kg corp și oră (vezi pct. 4.4).

Profast nu trebuie utilizat pentru sedarea copiilor și adolescenților cu vârsta de 16 ani sau mai mică în unitățile de terapie intensivă.

Administrarea de Profast prin sistem de perfuzie controlată la țintă (PCT) nu este permisă pentru sedarea în unitățile de terapie intensivă.

Sedarea adulților pentru proceduri chirurgicale și de diagnostic

În timpul administrării Profast, pacientul trebuie monitorizat continuu pentru semne de scădere a tensiunii arteriale, obstrucție a tractului respirator și deficiență de oxigen, iar echipamentul de urgență obișnuit pentru accidente trebuie să fie ținut la dispoziție.

Pentru inducerea anesteziei se administrează în general 0,5 – 1,0 mg propofol/kg corp timp de 1-5 minute. Pentru menținerea anesteziei, doza este determinată în funcție de profunzimea dorită a sedării și este în general în intervalul între 1,5 - 4,5 mg propofol/kg corp și oră.

Dacă este necesară o creștere rapidă a profunzimii sedării, se pot injecta suplimentar perfuziei 10-20 mg *in bolus*.

Pentru pacienții din grupul de risc ASA gradul III și IV pot fi necesare doze mai mici și o administrare mai lentă. Doze mai mici pot fi de asemenea necesare la pacienți cu vârsta peste 55 ani.

Notă

În cazul pacienților vârstnici, sunt necesare doze mai mici pentru inducerea anesteziei cu Profast. Trebuie luate în considerare starea generală de sănătate și vârsta pacientului. Doza redusă trebuie administrată mai lent și titrată în funcție de reacție.

Chiar și atunci când se utilizează Profast pentru menținerea anesteziei și pentru sedare, viteza de perfuzie și concentrația selectată de propofol în sânge trebuie scăzute.

O scădere suplimentară a dozei și a vitezei de perfuzie este necesară pentru pacienții din grupele de risc ASA gradul III și IV. Pacienților vârstnici nu trebuie să li se administreze injecții *in bolus* (individuale sau multiple), deoarece poate rezulta depresie circulatorie și respiratorie.

Sedarea pentru proceduri chirurgicale și de diagnostic la copii cu vârsta peste 1 lună

Doza și perioadele dintre doze sunt selectate pe baza profunzimii dorite a sedării și a răspunsului clinic. Pentru inducerea sedării, este necesară o doză de 1 - 2 mg propofol/kg corp pentru majoritatea pacienților copii și adolescenți. Menținerea sedării se realizează prin titrarea Profast prin perfuzie până la atingerea profunzimii dorite de sedare. Pentru majoritatea pacienților, sunt necesare 1,5 - 9 mg propofol/kg corp și oră. Dacă este necesară o creștere rapidă a profunzimii sedării, perfuzia poate fi suplimentată prin administrarea *in bolus* de până la 1 mg propofol/kg corp.

Pentru pacienții din grupele de risc ASA gradul III și IV, pot fi necesare doze mai mici.

Profast nu poate fi utilizat pentru sedarea adolescenților și copiilor cu vârsta de 16 ani sau mai mici, ca parte a terapiei intensive.

Mod de administrare

Înainte de utilizare, dopul de cauciuc trebuie curățat cu spray cu alcool sau cu un tampon îmbibat în alcool. După utilizare, flacoanele deschise trebuie distruse. Profast se administrează intravenos, fie nediluat din seringi din plastic sau flacoane din sticlă, fie sub formă de amestec cu soluție de glucoză 5% în pungi din PVC sau flacoane din sticlă.

Profast nu conține medii de conservare antimicrobiene, iar creșterea microorganismelor este facilitată datorită compoziției sale.

Emulsia trebuie aspirată într-o seringă sterilă sau într-un dispozitiv de administrare steril în condiții aseptice imediat după desigilarea flaconului. Administrarea trebuie să înceapă **imediat**.

Pe toată durata perfuzării, trebuie respectată o asepsie strictă atât pentru Profast cât și pentru echipamentul de perfuzare utilizat. Adăugarea de medicamente sau fluide în perfuzia cu Profast în curs de desfășurare, trebuie să aibă loc în imediata apropiere a canulei.

Când utilizați Profast, nu pot fi utilizate filtre microbiologice.

Conținutul unui flacon și sistemul de perfuzie respectiv sunt destinate unei **singure** utilizări la **un singur** pacient.

Perfuzarea de Profast nediluat

Pentru o perfuzie de Profast nediluat, trebuie utilizată o pompă de perfuzie sau o pompă volumetrică.

Așa cum este uzual pentru emulsiile lipidice, durata unei perfuzii de Profast printr-un sistem de perfuzie, nu trebuie să depășească 12 ore. Dacă au trecut 12 ore și perfuzia nu s-a terminat, cantitățile reziduale de Profast și sistemul de perfuzie nu pot fi utilizate în continuare; dacă este necesar, sistemul de perfuzie trebuie să fie schimbat.

Perfuzia de Profast diluat

Perfuzia de Profast diluat trebuie să se facă prin intermediul unui sistem de perfuzie controlabil (biuretă sau pompă volumetrică), pentru a preveni administrarea accidentală a unor cantități mai mari de Profast.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Diluția maximă nu trebuie să depășească 1 parte de propofol la 4 părți soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), soluție injectabilă de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18%) și glucoză 40 mg/ml (4%) (concentrație minimă de propofol 2 mg/ml). Amestecul trebuie preparat în condiții aseptice (condiții de conservare controlate și validate), imediat înainte de administrare și trebuie utilizat în decurs de 12 ore de la preparare.

Pentru a reduce durerea la locul de injectare, poate fi injectată lidocaină imediat înainte de utilizarea de Profast sau Profast poate fi amestecat imediat înainte de administrare cu soluție injectabilă de lidocaină fără conservanți (20 părți Profast cu până la 1 parte de soluție injectabilă de lidocaină 10 mg/ml (1%) în condiții de asepsie controlate și validate. Amestecul trebuie administrat în cursul a 12 ore după preparare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

Miorelaxantele atracurium și mivacurium nu trebuie administrate prin aceeași linie de perfuzie cu Profast fără spălarea prealabilă a acesteia.

Flacoanele trebuie agitate înainte de utilizare.

Durata administrării

Profast poate fi utilizat la un pacient numai timp de maximum 7 zile.

4.3 Contraindicații

Nu utilizați Profast:

- în caz de hipersensibilitate la substanța activă, soia, alune sau la oricare dintre celelalte componente ale emulsiei enumerate la pct. 6.1.
- pentru sedarea pacienților cu vârsta de 16 ani sau mai tineri, ca parte a terapiei intensive (vezi

pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul utilizării Profast pentru sedare pentru proceduri chirurgicale și de diagnostic, pacientul trebuie monitorizat continuu pentru primele semne de scădere a tensiunii arteriale, obstrucție a tractului respirator și deficit de oxigen.

Ca și în cazul altor medicamente sedative, atunci când se utilizează Profast pentru sedare pot apărea mișcări spontane ale pacientului în timpul procedurilor chirurgicale. Pentru procedurile care necesită un pacient imobil, aceste mișcări pot pune în pericol succesul operației.

Au fost raportate folosirea în mod greșit și dependența de propofol, în special în rândul personalului medical. Ca și în cazul tuturor medicamentelor pentru anestezie generală, acesta nu poate fi utilizat fără asigurarea căilor respiratorii; în caz contrar, există riscul unor complicații respiratorii letale. După utilizarea Profast, trebuie să existe asigurarea că pacientul și-a revenit complet după anestezie înainte de externare.

În cazuri individuale, poate apărea o fază de inconștiență postoperatorie după utilizarea Profast, care poate fi însoțită de tonus muscular crescut. Apariția acestui lucru depinde de faptul dacă pacientul a fost sau nu treaz anterior. Chiar dacă pacientul își va recăpăta spontan conștiența, un pacient inconștient trebuie ținut sub supraveghere atentă.

Tulburările induse de Profast nu sunt de obicei detectabile mai mult de 12 ore.

Atunci când explică pacientului efectul Profast și când face următoarele recomandări, medicul trebuie să ia în considerare tipul procedurii, medicația administrată concomitent, vârsta și starea pacientului.

- Pacientul trebuie să se întoarcă acasă doar atunci când este însoțit de o altă persoană.
- Pacientul trebuie să fie informat când poate efectua din nou activități manuale sau activități care necesită dexteritate/ activități riscante (de exemplu: conducerea unui vehicul).
- Pacientul trebuie să fie conștient de faptul că administrarea altor sedative (de exemplu: benzodiazepină, opiacee, alcool) poate prelungi sau intensifica tulburările.

Ca și în cazul altor anestezice intravenoase, Profast trebuie administrat într-o manieră mai lentă decât de obicei și utilizat cu precauție deosebită la pacienții cu afecțiuni cardiace, respiratorii, renale și hepatice, hipovolemie sau care se află într-o stare generală precară de sănătate (vezi pct. 4.2).

Dacă este posibil, insuficiența cardiacă, circulatorie sau respiratorie, precum și hipovolemia, trebuie compensate înainte de administrarea medicamentului.

În cazul pacienților cu leziuni cardiace severe, Profast trebuie administrat cu precauția corespunzătoare și în combinație cu monitorizare intensivă.

O scădere pronunțată a tensiunii arteriale poate necesita administrarea de înlocuitori de plasmă, posibil vasoconstrictoare și administrarea mai lentă de Profast. Trebuie luată în considerare posibilitatea unei scăderi masive a tensiunii arteriale la pacienții cu perfuzie coronariană sau cerebrală redusă sau cu hipovolemie. Clearance-ul propofolului este dependent de fluxul sanguin. De aceea, dacă medicația care reduce fracția de ejeție este utilizată concomitent, clearance-ul propofolului va fi de asemenea redus.

Propofolul nu are efect vagolitic. Utilizarea a fost asociată cu apariția bradicardiei cu un rezultat ocazional sever (stop cardiac). Prin urmare, în situațiile în care preexistă un tonus vagal ridicat sau când Profast este administrat cu alte medicamente, care pot scădea ritmul cardiac, trebuie luată în considerare administrarea intravenoasă a unui agent anticolinergic înainte sau în timpul anesteziei cu Profast.

Când se utilizează Profast la persoanele cu epilepsie, este posibil să se declanșeze o convulsie.

Înainte de utilizarea repetată sau prelungită (> 3 ore) a propofolului la copii mici (< 3 ani) și la femeile gravide, trebuie luate în considerare beneficiile și riscurile procedurii planificate, deoarece există rapoarte de neurotoxicitate din studiile preclinice; vezi pct. 5.3.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Profast la nou-născuți, deoarece administrarea la acest grup de pacienți nu a fost suficient evaluată. Datele farmacocinetice (vezi pct.5.2) indică faptul că clearance-ul propofolului este redus considerabil la nou-născuți și variază foarte mult individual. Când se utilizează doze care sunt recomandate copiilor mai mari, poate să apară un supradozaj care duce la depresie circulatorie și respiratorie severă (vezi pct. 4.8)

Propofolul nu poate fi utilizat pentru sedare la pacienții cu vârsta de 16 ani sau mai tineri în timpul terapiei intensive, deoarece siguranța și eficacitatea propofolului nu au fost validate pentru sedare la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.3).

Observații privind îngrijirea medicală în unitățile de terapie intensivă

Utilizarea perfuziilor cu emulsie de propofol pentru sedare ca parte a terapiei intensive este asociată cu o serie de tulburări metabolice și insuficiență de organ, care poate duce la deces.

În plus, a fost raportată și apariția combinată a următoarelor reacții adverse: acidoză metabolică, rabdomioliză, hiperkaliemie, hepatomegalie, insuficiență renală, hiperlipidemie, aritmie cardiacă, ECG de tip Brugada (denivelări ale segmentului ST în formă de șa sau cort în derivațiile precordiale drepte [V1-V3] și unda T concavă) și/sau insuficiență cardiacă cu progresie rapidă, care, de obicei, nu a putut fi tratată cu măsuri terapeutice inotrope de susținere.

Combinația acestor evenimente este numită și „sindromul perfuziei cu propofol”.

Aceste evenimente au fost observate cel mai frecvent la pacienții cu traumatisme craniene grave și la copiii cu infecții ale tractului respirator, cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele prevăzute pentru adulți în scopul sedării în timpul terapiei intensive.

Următorii factori sunt considerați a fi factori de risc semnificativi pentru dezvoltarea acestei complicații:

Saturație scăzută de oxigen în țesut, leziuni neurologice severe și/sau sepsis; doze ridicate ale unuia sau mai multora dintre următoarele medicamente enumerate: vasoconstrictoare, steroizi, agenți medicamente inotrope și/sau propofol (de obicei, la doze > 4 mg propofol/kg corp și oră pentru mai mult de 48 de ore).

Medicul care prescrie medicamentul trebuie să fie atent de aceste posibile reacții nedorite la pacienții cu factorii de risc descriși mai sus și să întrerupă imediat utilizarea propofolului dacă apar semne ale simptomelor descrise mai sus. Toate sedativele și medicamentele, care sunt utilizate în timpul terapiei intensive, trebuie titrate astfel încât să se asigure aportul optim de oxigen și să rămână optimizați parametrii hemodinamici. În cazul acestor modificări de tratament, pacienților cu presiune intracraniană mărită trebuie să li se administreze un tratament adecvat care să susțină perfuzia cerebrală. Medicul curant trebuie să se asigure că doza recomandată de 4 mg propofol/kg corp și oră nu este depășită, în cea mai mare măsură posibilă.

Trebuie acordată atenție tulburărilor metabolismului lipidic sau altor afecțiuni, drept urmare emulsiile care conțin lipide trebuie utilizate cu prudență.

Se recomandă verificarea parametrilor metabolismului lipidic dacă Profast este utilizat la pacienți unde există suspiciunea de valori crescute ale lipidelor din sânge. Administrarea de Profast trebuie ajustată în mod corespunzător dacă analiza indică o tulburare a metabolismului lipidic. În cazul pacienților care primesc simultan nutriție parenterală, trebuie luată în considerare cantitatea de lipide administrată ca urmare a Profast. 1,0 ml Profast conține 0,1 g de lipide.

Precauții suplimentare

Pacienții cu boală mitocondrială trebuie tratați cu prudență. Acești pacienți pot experimenta o exacerbare a afecțiunii lor dacă li se face anestezie sau se administrează o procedură chirurgicală sau un tratament de terapie intensivă. La acești pacienți se recomandă menținerea unei temperaturi corporale normale, administrarea de carbohidrați și asigurarea acestora cu suficiente lichide. Semnele precoce ale unei exacerbări a unei tulburări mitocondriale și ale sindromului de perfuzie cu propofol pot fi similare.

Profast nu conține conservanți antimicrobieni, iar creșterea microorganismelor este facilitată datorită compoziției sale.

Dacă Profast este administrat în asociere cu lidocaină, trebuie reținut că lidocaina nu poate fi administrată la pacienții cu porfirie acută ereditară.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Profast este compatibil cu alți agenți utilizați pentru anestezie (premedicație, miorelaxante, anestezice inhalatorii, analgezice, anestezice locale). În cazul procedurilor de anestezie regională, pot fi necesare doze mai mici de Profast. Nu au fost observate indicii de interacțiuni severe.

Unii dintre agenții menționați pot scădea tensiunea arterială sau pot afecta respirația, astfel încât pot exista efecte cumulative cu utilizarea Profast. O scădere pronunțată a tensiunii arteriale în timpul inducerii anesteziei cu propofol a fost raportată la pacienți care au fost tratați cu rifampicină.

Dacă înainte de anestezie se administrează suplimentar opiacee, apneea poate apărea mai frecvent și pentru o perioadă mai lungă de timp.

La pacienții care iau valproat a fost observată necesitatea unor doze mai mici de propofol. În cazul utilizării concomitente, poate fi luată în considerare reducerea dozei de propofol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța utilizării de propofol în cursul sarcinii nu a fost dovedită. De aceea, Profast trebuie administrat în timpul sarcinii doar dacă este absolut necesar. Profast traversează placenta și se poate asocia cu deprimarea funcțiilor vitale la nou-născuți (vezi pct. 5.3). Propofolul poate fi utilizat ca anestezic în caz de întrerupere a sarcinii.

Dozele mari (mai mult de 2,5 mg propofol/kg corp pentru inducție sau 6 mg propofol/kg corp și oră pentru menținerea anesteziei) trebuie evitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Studiile efectuate la femeile care alăptează au evidențiat faptul că propofolul trece în cantități mici în laptele matern. De aceea, mamele care alăptează trebuie să suspende alăptarea și să îndepărteze laptele matern corespunzător, timp de 24 ore după administrarea de propofol.

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

După administrarea de Profast, pacientul trebuie observat pentru o perioadă de timp adecvată. Pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că le poate fi afectată capacitatea de a participa la trafic și

de a folosi utilaje pentru o perioadă de timp după administrarea de Profast. Tulburările induse de Profast nu sunt de obicei observate mai mult de 12 ore (vezi pct. 4.4). Pacientul se poate întoarce acasă doar atunci când este însoțit de o altă persoană și nu poate consuma alcool.

4.8 Reacții adverse

Inducerea și menținerea anesteziei și sedării cu propofol sunt în mod normal blânde, cu doar câteva semne de excitație. Cele mai frecvente reacții adverse raportate la propofol sunt efectele previzibile din punct de vedere farmacologic ale anestezicelor/sedativelor, cum ar fi, de exemplu: hipotensiunea arterială și deprimarea respiratorie. Tipul, severitatea și frecvența acestor reacții adverse care au fost observate în timpul utilizării propofolului depind de starea de sănătate a pacientului, de tipul procedurii și de măsurile terapeutice luate. Indicarea frecvenței reacțiilor adverse se bazează pe următoarele categorii:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$
Foarte rare,	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută	frecvența nu poate fi evaluată pe baza datelor disponibile

Au fost observate în special următoarele reacții adverse:

Clasele de aparate și organe	Indicații ale frecvenței	Efecte nedorite
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare	Reacții alergice severe (anafilaxie), care pot include angioedem, bronhospasm, eritem și hipotensiune
Tulburări de metabolism și nutriție	Cu frecvență necunoscută	Acidoză metabolică ⁵ , hiperkaliemie ⁵ , hiperlipidemie ⁵
Tulburări psihiatrice	Cu frecvență necunoscută	Stare euforică în faza de trezire, abuzul de medicament și dependența de medicament ⁸
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Mișcări spontane și spasme musculare în timpul inducerii anesteziei, dureri de cap în faza de trezire
	Rare	Senzație de amețală, frisoane și percepție de frig în timpul fazei de trezire, episoade asemănătoare epilepsiei cu convulsii și opistoton în timpul inducției, întreținerii și fazei de trezire (foarte rar întârziate cu ore până la câteva zile)
	Foarte rare	Inconștiență postoperatorie (vezi și pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută	Mișcări involuntare
Tulburări cardiace	Frecvente	Bradycardie ¹
	Foarte rare	Edem pulmonar
	Cu frecvență necunoscută	Aritmie ⁵ , insuficiență cardiacă ^{5,7}
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune ²
	Mai puțin frecvente	Tromboză și flebită

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Hiperventilație și tuse în timpul inducerii anesteziei, apnee temporară în timpul inducerii anesteziei
	Mai puțin frecvente	Tuse în timpul terapiei de întreținere
	Rare	Tuse în timpul fazei de trezire
	Cu frecvență necunoscută	Depresie respiratorie (în funcție de doză)
Tulburări ale tractului gastrointestinal	Frecvente	Sughiț în timpul inducției, greață și vărsături în timpul fazei de trezire
	Foarte rare	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Hepatomegalie ⁵
		Hepatită, insuficiență hepatică acută ¹⁰
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Rabdomioliză ^{3,5}
Tulburări renale și urinare	Foarte rare	Decolorarea urinei după perioade mai lungi de administrare a Profast
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală ⁵
Tulburări ale tractului reproducător și ale sânilor	Foarte rare	Dezinhibare sexuală
	Cu frecvență necunoscută	Priapism
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Durere locală în timpul primei injecții ⁴
	Frecvente	Bufeuri în timpul inducerii anesteziei
	Foarte rare	Reacții tisulare severe și necroză tisulară ⁹ după aplicare eronată, extravascular
	Cu frecvență necunoscută	Durere locală, umflare în urma aplicării extravasculare eronate
Investigații	Cu frecvență necunoscută	ECG de tip Brugada ^{5,6}
Leziuni, intoxicații și complicații ca urmare a unei proceduri	Foarte rare	Febră postoperatorie

După administrarea concomitentă de lidocaină pot apărea următoarele reacții adverse: amețeli, vărsături, somnolență, convulsii, bradicardie, aritmie și șoc.

Uleiul de soia poate declanșa reacții alergice foarte rar.

- ¹ Bradicardia severă este rară; în unele cazuri individuale, s-a raportat progresie până la/inclusiv asistolă.
- ² Ocazional, o scădere a tensiunii arteriale poate face necesară terapia de substituție a volumului și scăderea vitezei de administrare a Profast.
- ³ Rabdomioliza a fost raportată foarte rar dacă Profast a fost administrat în doze mari de 4 mg propofol/kg corp și oră pentru sedare, ca parte a terapiei intensive.
- ⁴ Acest lucru poate fi evitat în cea mai mare parte prin administrarea simultană a lidocainei și prin administrarea medicamentului în vene mai mari ale antebrațului sau fosei cubitale.
- ⁵ O combinație a acestor evenimente, numită și „sindrom de perfuzie cu propofol”, apare la pacienții grav bolnavi, care au adesea mai mulți factori de risc pentru dezvoltarea acestor

- evenimente (vezi, de asemenea, pct. 4.4).
- ⁶ Sindromul Brugada - segment ST crescut și unda T concavă în ECG.
 - ⁷ Insuficiență cardiacă care progresează rapid (în unele cazuri cu un rezultat mortal) la adulți, care de obicei nu a putut fi tratată cu măsuri terapeutice inotrope de susținere.
 - ⁸ Utilizarea greșită și dependența de propofol, în principal de către personalul medical.
 - ⁹ În cazurile în care viabilitatea țesutului a fost afectată, a fost raportată necroză.
 - ¹⁰ Atât după tratamentul de lungă durată, cât și după cel de scurtă durată, precum și la pacienții fără factori de risc preexistenți.

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

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

O supradoză poate duce la deprimare circulatorie și respiratorie. Apneea necesită ventilație artificială. În cazul deprimării vasculare trebuie luate măsurile uzuale de menținere a capului pacientului într-o poziție mai joasă decât corpul și/sau substituenți de plasmă și vasoconstrictoare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte anestezice generale, codul ATC: N01AX10

După injectarea de Profast pe cale intravenoasă, un efect hipnotic apare rapid. Timpul până la inducția anesteziei este dependent de viteza de injectare și în mod normal este cuprins între 30-40 secunde. Durata efectului este scurtă din cauza metabolizării și excreției rapide (4-6 minute). Mecanismul de acțiune nu este complet cunoscut, ca în cazul tuturor anestezicelor generale. Cu toate acestea, se crede că propofolul își produce efectul sedativ sau anestezic prin modularea pozitivă a efectului inhibitor al neurotransmițătorului GABA prin receptorii GABA_A legați de ligand.

Când sunt respectate instrucțiunile de dozare, poate fi exclusă o acumulare clinic relevantă de propofol după administrări repetate prin injectare sau perfuzare.

Studiile clinice limitate privind durata de acțiune a anesteziei cu propofol efectuate la copii și adolescenți evidențiază faptul că siguranța și eficacitatea sunt nemodificate pentru o durată de acțiune de până la 4 ore.

Referințele din literatură privind utilizarea la copii și adolescenți a propofolului, indică, de asemenea, că nu există modificări în ceea ce privește siguranța și eficacitatea atunci când propofolul este utilizat în tratamente mai lungi.

Majoritatea pacienților se trezesc rapid într-o stare clar conștientă.

Bradicardia și scăderea tensiunii arteriale observate ocazional la inducerea anesteziei sunt cel mai probabil atribuite unui efect vagotonic central sau unei inhibări a activității sistemului nervos simpatic. Situația circulatorie se normalizează în general la continuarea anesteziei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Propofolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de până la 98%.

După administrarea intravenoasă, progresia inițială a concentrației sanguine (faza alfa) se caracterizează printr-o scădere mare din cauza distribuției rapide în organism. Timpul de înjumătățire plasmatică al fazei alfa este de 1,8 - 4,1 minute.

Scăderea concentrației sanguine este mai lentă în timpul fazei de eliminare sau a fazei beta. Timpul de înjumătățire pentru această fază a fost calculat la 34 până la 64 minute. Un așa-numit compartiment profund poate fi identificat pe o perioadă mai lungă de observație. Timpul de înjumătățire pentru această fază (faza gamma) a concentrației sanguine este de 184 - 382 minute.

Volumul inițial de distribuție V se ridică la 22 - 76 l, iar volumul total de distribuție V_{dR} este 387 - 1587 l.

Propofolul are un volum mare de distribuție și se elimină rapid din organism (clearance total: 1,5 - 2 l/min). Eliminarea are loc prin metabolizare, în primul rând la nivelul ficatului, unde în funcție de fluxul sanguin se formează conjugății inactivi de propofol și hidrochinona corespunzătoare, care sunt supuși excreției renale.

După o doză unică intravenoasă de 3 mg propofol/kg, clearance-ul propofolului pe kg corp a crescut în funcție de vârsta pacientului în următorul mod: clearance-ul mediu la nou-născuții < 1 lună (n=25), la 20 ml/kg/min a fost considerabil mai mic în comparație cu copiii mai mari (n=36, cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 7 ani). În cazul nou-născuților, datele prezintă în plus o variabilitate considerabilă (3,7 - 78 ml/kg/min). Datorită acestor rezultate limitate ale studiului, care indică un grad mare de variabilitate, nu poate fi furnizată nicio recomandare de dozare pentru această clasă de vârstă.

În cazul copiilor mai mari, clearance-ul mediu al propofolului după o singură administrare în bolus de 3 mg propofol/kg a fost de 37,5 ml/kg/min la copiii cu vârsta de 4 - 24 luni (n=8), 38,7 ml/kg/min la copiii cu vârsta de 11 - 43 luni (n=6), 48 ml/kg/min la copiii cu vârsta de 1 - 3 ani (n=12) și 28,2 ml/kg/min la copiii cu vârsta de 4 - 7 ani (n=10). Comparativ, clearance-ul mediu la adulți a fost de 23,6 ml/kg/min (n=6).

Propofolul este metabolizat predominant la nivel hepatic. Glucuronoconjugății ai propofolului și glucuronoconjugăți precum și compuși sulfat ai 2,6-diizopropil-1,4-chinol se găsesc ca metaboliți. 40% din doza administrată este prezentă sub formă de glucuronid de propofol. Toți metaboliții sunt inactivi. Aproximativ 88% din propofolul aplicat este excret în urină sub formă de metaboliți și aproximativ 0,3% se excretă nemodificat prin scaun.

Biodisponibilitate:

Administrare intravenoasă: 100%

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

DL₅₀ administrată intravenos la șoareci este de 53, iar la șobolani este de 42 mg propofol/kg corp.

Toxicitate cronică

Au fost efectuate studii de toxicitate cronică pe șobolani și câini. Doze de 10 - 30 mg propofol/kg corp au fost administrate zilnic sau de 2-3 ori pe săptămână timp de până la o lună sub formă de perfuzie. Nu au existat indicii de efecte toxice sau modificări patologice.

Efect mutagen

Studiile in vitro cu *Salmonella thyphimurium* (testul Ames) și *Saccharomyces cerevisiae*, precum și studiile in vivo la șoareci și hamsteri chinezești nu au arătat niciun indiciu al unui efect mutagen.

Toxicitate asupra reproducerii

Profast traversează placenta. Studiile de toxicitate embrionară la șobolani și iepuri nu au furnizat niciun indiciu privind un efect teratogen.

Studiile publicate efectuate la animale (inclusiv primate) la doze care au condus la anestezie ușoară până la moderată, demonstrează că utilizarea agenților anestezici în timpul perioadei de creștere rapidă a creierului sau de formare a sinapselor, duce la pierderea de celule în creierul în curs de dezvoltare care poate fi asociată cu deficiențe cognitive prelungite. Semnificația clinică a acestor rezultate nonclinice nu este cunoscută.

Profast trece în laptele matern. Nu există experiență la om cu utilizarea în timpul sarcinii și în perioada de alăptare.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii pe termen lung privind potențialul de a provoca tumori.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ulei de soia rafinat
Trigliceride cu lanț mediu
Glicerol
Lecitină din ou
Oleat de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Miorelaxantele, atracurium și mivacurium nu trebuie administrate prin același acces intravenos cu Profast fără spălarea prealabilă a acestuia (vezi, de asemenea, pct. 4.2).

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere: a fi utilizat imediat.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 12 ore la 25°C.

Perioada de valabilitate după diluare: Amestecul trebuie preparat aseptice (condiții de păstrare controlate și validate) imediat înainte de administrare și trebuie administrat în decurs de 12 ore de la preparare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă incoloră (tip II) a 20 ml, cu dop din cauciuc bromobutlic de culoare gri. Cutii a 1, 5 și 10 unități.
Flacoane din sticlă incoloră (tip II) a 50 ml, cu dop din cauciuc bromobutlic de culoare gri. Cutii a 1

și 10 unități.

Flacoane din sticlă incoloră (tip II) a 100 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri. Cutii a 1 și 10 unități.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Doar pentru o singură utilizare.

Flacoanele trebuie agitate înainte de utilizare.

Profast 10 mg/ml trebuie amestecat numai cu următoarele substanțe: soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18%) și glucoză 40 mg/ml (4%) și soluție injectabilă de lidocaină 10 mg/ml (1%) fără conservanți (vezi pct. 4.2 „Doze și mod de administrare”). Concentrația finală de propofol nu trebuie să fie sub 2 mg/ml.

Coadministrarea de Profast 10 mg/ml împreună cu soluție injectabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18%) și glucoză 40 mg/ml (4%) este posibilă printr-un sistem conector în formă de Y în apropierea locului de injectare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11018/2018/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025