

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1.NOME DO MEDICAMENTO

Propofol Baxter 10 mg/ml emulsão injetável ou para perfusão

2.COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de emulsão injetável ou para perfusão contém 10 mg de propofol

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 200 mg de propofol

Cada frasco para injetáveis de 50 ml contém 500 mg de propofol

Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém 1000 mg de propofol

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml de emulsão injetável ou para perfusão contém 50 mg de óleo de soja refinado

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3.FORMA FARMACÊUTICA

Emulsão injetável ou para perfusão.

Emulsão óleo em água, branca.

Osmolaridade: 250 a 390 mOsm/kg

pH entre 6,00 e 8,50

4.INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Propofol Baxter é um anestésico geral intravenoso de acção curta para:

- indução e manutenção de anestesia geral em adultos e crianças com idade superior a 1 mês.
- sedação de doentes ventilados com idade superior a 16 anos em cuidados intensivos.
- sedação de adultos ou crianças com idade superior a 1 mês para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, isoladamente ou em associação com anestesia local ou regional.

4.2 Posologia e modo de administração

Propofol Baxter só pode ser administrado por médicos com formação em anestesiologia ou cuidados intensivos. A sedação ou anestesia com Propofol Baxter e o procedimento cirúrgico ou de diagnóstico não podem ser efetuados pela mesma pessoa.

As funções cardíaca, circulatória e respiratória devem ser monitorizadas continuamente (por exemplo, ECG, oximetria de pulso). O equipamento habitual para potenciais acidentes durante a anestesia ou a sedação deve estar pronto a utilizar a qualquer momento.

A dosagem deve ser ajustada individualmente, tendo em consideração a pré-medicação e a reação do doente.

Normalmente, a administração adicional de analgésicos é necessária.

Posologia

Anestesia para adultos:

Indução de anestesia

Para a indução da anestesia, Propofol Baxter é administrado titulado a uma velocidade de 20 – 40 mg de propofol a cada 10 segundos, até ocorrer a inconsciência.

A maioria dos adultos com idade inferior a 55 anos necessita geralmente de 1,5 a 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal.

Para doentes nos grupos de risco III e IV da ASA (American Society of Anesthesiologists), sobretudo no caso de doentes idosos e com lesões cardíacas anteriores, pode ser necessário reduzir a dosagem total de Propofol Baxter para 1 mg de propofol/kg de massa corporal, sendo o Propofol Baxter administrado a uma velocidade de perfusão mais baixa (aproximadamente 20 mg de propofol a cada 10 segundos).

Manutenção da anestesia

A anestesia pode ser mantida com uma perfusão contínua ou injeções repetidas de bólus de Propofol Baxter.

Perfusão contínua

Para a manutenção de anestesia por meio de perfusão contínua, a dosagem e a velocidade de perfusão têm de ser ajustadas individualmente. Normalmente a dosagem é de 4-12 mg de propofol/kg de massa corporal por hora, para manter um nível de anestesia satisfatório.

No caso de doentes idosos, em mau estado geral de saúde ou com hipovolemia, bem como para doentes nos grupos de risco III e IV da ASA (American Society of Anesthesiologists), a dosagem de Propofol Baxter pode ser reduzida para 4 mg de Propofol/kg de massa corporal por hora.

Injeção repetida de bólus

Para a manutenção da anestesia por meio de injeção repetida debólus, são geralmente injetados subsequentemente 25 – 50 mg de propofol (2,5 - 5 ml Propofol Baxter).

Anestesia geral em crianças com idade superior a 1 mês:

Indução de anestesia

Para a indução da anestesia, Propofol Baxter é titulado lentamente até se iniciarem os primeiros sinais clínicos de anestesia. A dose deve ser ajustada com base na idade e/ou peso corporal. A maioria das crianças com idade superior a 8 anos necessita aproximadamente de 2,5 mg de Propofol/kg de massa corporal para a indução da anestesia. No caso de crianças mais novas, especialmente no grupo etário entre 1 mês e 3 anos, a dose necessária pode ser superior (2,5 - 4 mg de Propofol/kg de massa corporal). São recomendadas doses mais baixas para doentes nos grupos de risco III e IV da ASA (American Society of Anesthesiologists) (ver secção 4.4).

Manutenção da anestesia

A manutenção da profundidade de anestesia necessária pode ser conseguida com a administração de Propofol Baxter por perfusão ou administração repetida de bólus. A dosagem necessária varia consideravelmente entre os doentes, no entanto normalmente pode ser obtido um estado de anestesia satisfatório com doses entre 9 – 15 mg/kg de massa corporal por hora. No caso de crianças mais novas, especialmente no grupo etário entre 1 mês e 3 anos, a dose necessária pode ser superior.

São recomendadas doses mais baixas para doentes nos grupos de risco III e IV da ASA (American Society of Anesthesiologists) (ver secção 4.4).

Sedação de doentes com idade superior a 16 anos em cuidados intensivos

Para a sedação de doentes ventilados em cuidados intensivos, Propofol Baxter deve ser administrado por perfusão contínua. A dosagem deve ser ajustada de acordo com a profundidade de sedação pretendida. Normalmente podem ser obtidas as profundidades de sedação pretendidas com doses entre 0,3 - 4,0 mg de propofol/kg (peso corporal)/h. Não são recomendadas taxas de perfusão superiores a 4,0 mg de propofol/kg de massa corporal por hora (ver secção 4.4).

Propofol Baxter não pode ser utilizado para a sedação de crianças com idade igual ou inferior a 16 anos em cuidados intensivos.

A administração de Propofol Baxter através de um sistema TCI (perfusão alvo-dependente) não é recomendada para a sedação em cuidados intensivos.

Sedação de adultos para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico

Durante a administração de Propofol Baxter, o doente tem de ser continuamente monitorizado quanto a sinais de descida da pressão arterial, de obstrução do trato

respiratório e de deficiência de oxigénio, e o equipamento de emergência habitual para acidentes deve estar pronto a utilizar.

Para a indução da anestesia, geralmente é administrado 0,5 – 1 mg de propofol/kg de massa corporal durante 1 - 5. Para a manutenção da anestesia, a dosagem é determinada com base na profundidade de sedação pretendida e corresponde geralmente ao intervalo entre 1,5 – 4,5 mg de propofol/kg de massa corporal por hora.

Além da perfusão, podem ser injetados 10 – 20 mg como bólus, caso seja necessário um aumento rápido do nível de profundidade da sedação.

Pode ser necessária uma dosagem mais baixa e uma administração mais lenta em doentes nos grupos de risco III e IV da ASA. Também pode ser necessária uma dosagem mais baixa em doentes com idade superior a 55 anos.

Nota

No caso de doentes idosos são necessárias doses mais pequenas para indução da anestesia com Propofol Baxter. O estado geral de saúde e a idade do doente devem ser tomados em consideração. A dose reduzida deve ser administrada mais lentamente e titulada de acordo com a reação.

Mesmo ao utilizar Propofol Baxter para manutenção da anestesia e para sedação, a velocidade de perfusão e a concentração de Propofol no corpo sangue devem ser reduzidas.

É necessária uma redução adicional da dosagem e da velocidade de perfusão em doentes nos grupos de risco III e IV da ASA. Não devem ser administradas quaisquer injeções de bólus (individuais ou múltiplos) a doentes idosos, visto poderem provocar depressão circulatória e respiratória.

Sedação de crianças com idade superior a 1 mês para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico

A dosagem e os períodos entre doses são selecionados com base na profundidade de sedação pretendida e na resposta clínica. Para a indução da sedação é necessária uma dose de 1 – 2 mg/kg de peso corporal para a maior parte dos doentes pediátricos. A manutenção da sedação é obtida com a titulação de Propofol Baxter através de uma perfusão até ser alcançada a profundidade sedação pretendida. Para a maioria dos doentes é necessário 1,5 – 9 mg de Propofol/kg de massa corporal por hora. A perfusão pode ser suplementada com a administração de bólus até 1 mg de Propofol/kg de massa corporal, caso seja necessário um aumento rápido da profundidade da sedação.

Podem ser necessárias doses mais reduzidas para doentes nos grupos de risco III e IV da ASA.

Propofol Baxter não pode ser utilizado para a sedação de crianças com idade igual ou inferior a 16 anos em cuidados intensivos.

Modo de administração

Antes da utilização, a rolha de borracha tem de ser limpa por meio de pulverização com álcool ou com uma compressa mergulhada em álcool. Os recipientes abertos devem ser destruídos após a utilização. Propofol Baxter é administrado por via intravenosa, quer não diluído através de seringas de plástico ou frascos de vidro, ou como mistura com uma solução de glucose a 5% em sacos de PVC ou frascos para injetáveis de vidro.

Propofol Baxter não contém conservantes anti-microbianos e o crescimento de microrganismos é facilitado pela sua composição.

A emulsão tem de ser aspirada para uma seringa estéril ou um dispositivo de administração estéril em condições assépticas imediatamente após a abertura do selo do frasco para injetáveis. A administração tem de ser iniciada imediatamente.

tem de ser assegurada uma assepsia estrita, tanto para Propofol Baxter, como para o equipamento de perfusão utilizado durante o período de perfusão. A adição de fármacos ou fluidos durante a perfusão de Propofol Baxter deve ser feita perto do local de inserção do cateter.

Ao utilizar Propofol Baxter não podem ser utilizados filtros de bactérias.

O conteúdo de um frasco para injetáveis e o respetivo sistema de perfusão destinam-se apenas a uma única utilização num único doente.

Perfusão de Propofol Baxter não diluído:

Deve ser utilizada uma bomba de perfusão ou uma bomba volumétrica para a perfusão de Propofol Baxter não diluído.

A duração de uma perfusão de Propofol Baxter através de um sistema de perfusão não pode exceder 12 horas, como é habitual para emulsões lipídicas. No fim da perfusão, mas decorrido o prazo máximo de 12 horas, não podem ser utilizadas quaisquer quantidades residuais de Propofol Baxter, nem o sistema de perfusão; caso necessário, o sistema de perfusão terá de ser substituído.

Perfusão de Propofol Baxter diluído:

A perfusão de Propofol Baxter diluído tem de ocorrer por meio de um sistema de perfusão controlável (bureta ou bomba volumétrica), para prevenir a administração accidental de quantidades maiores de Propofol Baxter.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos excepto os mencionados na secção 6.6.

A diluição máxima não pode exceder 1 parte de Propofol Baxter em 4 partes de solução injetável de glucose 50 mg/ml (5%), solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de cloreto de sódio 1,8 mg/ml (0,18 mg/ml) e glucose 40 mg/ml (4%) (concentração mínima 2 mg de propofol/ml). A mistura deve ser preparada de

forma asséptica (preservando as condições controladas e validadas) imediatamente antes da administração e tem de ser administrada dentro de 12h após a preparação.

Condições de conservação do medicamento após a diluição, ver secção 6.3.

Os relaxantes musculares atracúrio e mivacúrio não devem ser administrados através do mesmo acesso intravenoso que o Propofol Baxter sem o enxaguar primeiro.

Os frascos para injetáveis devem ser agitados antes de utilizar.

Duração da administração:

Propofol Baxter apenas pode ser utilizado num doente por um máximo de 7 dias.

4.3 Contraindicações

Não utilizar Propofol Baxter:

- Em caso de hipersensibilidade à substância ativa, soja, amendoim ou a qualquer um dos componentes da emulsão mencionados na secção 6.1
- Para sedação de doentes com idade igual ou inferior a 16 anos em cuidados intensivos (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Durante a utilização de Propofol Baxter para sedação para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, o doente tem de ser continuamente monitorizado quanto aos primeiros sinais de descida da pressão arterial, de obstrução do trato respiratório e de deficiência de oxigénio.

Tal como acontece com outros sedativos, podem ocorrer movimentos espontâneos do doente durante procedimentos cirúrgicos durante a utilização de Propofol Baxter para sedação. Em procedimentos que exijam a imobilidade do doente, esses movimentos podem comprometer o sucesso da operação.

Foi notificada má utilização e dependência de Propofol, principalmente entre pessoal de cuidados de saúde. Como acontece com todos os medicamentos para anestesia geral, este medicamento não pode ser utilizado sem garantir uma via aérea; caso contrário existe o risco de complicações respiratórias fatais.

Após a utilização de Propofol Baxter deve assegurar-se que o doente recuperou completamente da anestesia antes de lhe ser dada alta.

Em casos individuais, pode ocorrer uma fase de inconsciência pós-operatória com a utilização de Propofol Baxter, a qual pode ser acompanhada por hipertonia muscular. Esta ocorrência depende se o doente estava ou não desperto anteriormente. Embora o

doente recupere espontaneamente a consciência, um doente inconsciente deve ser mantido sob observação intensiva.

A diminuição de capacidades provocada pelo Propofol Baxter geralmente não é observada por um período superior a 12 horas. Ao explicar o efeito de Propofol Baxter ao doente e ao fazer as recomendações seguintes, o médico deve ter em consideração o tipo de procedimento, a medicação concomitante, a idade e o estado do doente.

O doente apenas deve regressar a casa quando acompanhado por outra pessoa.

O doente deve ser informado de quando pode voltar a executar atividades manuais ou atividades que requeiram destreza ou constituam um risco (por ex., operar um veículo a motor).

O doente deve ser informado de que tomar outros sedativos (por ex., benzodiazepinas, opiáceos, álcool) pode prolongar e agravar a diminuição de capacidades.

Tal como acontece com outros anestésicos intravenosos, Propofol Baxter deve ser administrado mais lentamente do que o habitual e utilizado com particular cuidado em doentes com afeções cardíacas, respiratórias, renais e hepáticas, hipovolemia ou que se encontrem num estado geral de saúde debilitado (ver secção 4.2).

As insuficiências cardíacas, circulatórias e respiratórias, bem como a hipovolemia, devem ser compensadas antes da administração do fármaco, se possível.

No caso de doentes com lesões cardíacas graves, Propofol Baxter tem de ser administrado com a precaução adequada e em combinação com monitorização intensiva.

Uma descida acentuada da pressão arterial pode requerer a administração de soluções de reposição de volume, possivelmente de vasoconstritores, e a administração mais lenta de Propofol Baxter. A possibilidade de uma descida massiva da pressão arterial deve ser tida em consideração para doentes com perfusão coronária ou cerebral reduzida, ou com hipovolemia. A depuração de Propofol depende do fluxo sanguíneo. Por este motivo, se forem utilizados simultaneamente fármacos que reduzam o débito cardíaco, a depuração de Propofol será também reduzida.

Propofol não tem efeito vagolítico. A utilização foi associada à ocorrência de bradicardia, ocasionalmente com resultados graves (paragem cardíaca). Por esse motivo, em situações de elevado tônus vagal pré-existente ou em que Propofol Baxter seja administrado em conjunto com outros fármacos que possam diminuir a frequência cardíaca, deve ser ponderada a administração intravenosa de um agente anticolinérgico antes ou durante a anestesia com Propofol Baxter.

Ao utilizar Propofol Baxter em pessoas com epilepsia, é possível que seja desencadeado um ataque epilético.

Antes da utilização repetida ou prolongada (> 3 horas) de Propofol em crianças pequenas (com idade < 3 anos) e grávidas, os benefícios e riscos do procedimento previsto devem

ser tidos em consideração, visto existirem relatórios de neurotoxicidade em estudos pré-clínicos; ver secção 5.3.

População pediátrica

A utilização de Propofol Baxter em recém-nascidos não é recomendada, visto este grupo de doentes não ter sido suficientemente avaliado. Os dados farmacocinéticos (ver secção 5.2) indicam que a depuração de Propofol é consideravelmente reduzida em recém-nascidos e varia amplamente em cada caso individual. Em caso de utilização de doses que sejam recomendadas para crianças mais velhas, pode ocorrer uma sobredosagem e conduzir a depressão circulatória e respiratória grave (ver secção 4.8).

Propofol não pode ser utilizado para sedação em doentes com idade igual ou inferior a 16 anos em cuidados intensivos, pois não foi validada a segurança e eficácia de Propofol para sedação neste grupo etário (ver secção 4.3).

Notas relativas a cuidados médicos intensivos

A utilização de perfusões com Propofol emulsão para sedação no âmbito de cuidados intensivos é associada a uma série de perturbações metabólicas e insuficiência de órgãos que podem provocar a morte.

Além disso, foi também notificada a ocorrência combinada dos seguintes efeitos indesejáveis: acidose metabólica, rabdomiólise, hipercalemia, hepatomegalia, insuficiência renal, hiperlipidemia, arritmia cardíaca, ECG com padrão de Brugada (elevações do segmento ST em forma de sela ou tenda nos elétrodos precordiais direitos [V1-V3] e ondas T côncavas) e/ou insuficiência cardíaca de progressão rápida, que geralmente não é possível tratar com medidas terapêuticas inotrópicas de apoio.

A combinação destes eventos também é designada por "Síndrome de perfusão de propofol".

Estes eventos foram observados com maior frequência em doentes com lesões graves na cabeça e em crianças com infecções do trato respiratório, que receberam doses mais altas do que o previsto para adultos para efeitos de sedação em cuidados intensivos.

Crê-se que os seguintes fatores constituem fatores de risco significativos para o desenvolvimento desta complicaçāo:

Saturação de oxigénio baixa nos tecidos, lesões neurológicas graves e/ou sépsis; doses altas de um ou mais dos fármacos seguintes: vasoconstritores, esteroides, agentes inotrópicos e/ou Propofol (geralmente em doses > 4 mg Propofol/kg de massa corporal por hora durante mais de 48 horas).

O médico responsável pela prescrição deve ter presentes estes potenciais efeitos indesejáveis em doentes com os fatores de risco descritos acima e interromper

imediatamente a utilização de propofol caso ocorram sinais dos sintomas descritos acima. Todos os sedativos e fármacos utilizados em cuidados intensivos devem ser titulados de modo a garantir o abastecimento ótimo de oxigénio e que os parâmetros hemodinâmicos permanecem otimizados. No caso de serem efetuadas estas alterações na terapia, doentes com pressão intracraniana elevada devem receber um tratamento adequado, que apoie a perfusão cerebral. O médico responsável deve certificar-se que a dose recomendada de 4 mg de Propofol/kg de massa corporal por hora não é excedida, dentro dos limites do possível.

Deve tomar-se especial atenção a alterações do metabolismo dos lípidos, ou outras doenças em resultado das quais emulsões que contêm lípidos devem ser utilizadas com precaução.

É recomendada uma verificação dos parâmetros do metabolismo dos lípidos se Propofol Baxter for utilizado em doentes em que haja a suspeita de níveis elevados de lípidos no sangue. A administração de Propofol Baxter deve ser ajustada em conformidade, caso a análise indique uma alteração do metabolismo dos lípidos. No caso de doentes que estejam a receber simultaneamente nutrição parenteralparentérica, a quantidade de lípidos administrados em resultado do Propofol Baxter deve ser tida em consideração. 1,0 ml de Propofol Baxter contém 0,1 g de lípidos.

Precauções adicionais

Doentes com afeções mitocondriais devem ser tratados com precaução. Estes doentes podem experimentar uma exacerbação da sua doença caso lhes seja dada anestesia ou sejam sujeitos a um procedimento cirúrgico ou a tratamento de cuidados intensivos. Recomenda-se que seja mantida uma temperatura corporal normal nestes doentes, que sejam administrados hidratos de carbono e que lhes sejam fornecidos líquidos fluidos suficientes. Os sinais precoces de uma exacerbação da afeção mitocondrial e da síndrome de infusão perfusão de propofol podem ser similares.

Propofol Baxter não contém qualquer meio de preservaçãoconservantes antimicrobianos e o crescimento de microrganismos é facilitado pela sua composição.

Se Propofol Baxter for administrado em combinação com lidocaína, deve notar-se que a lidocaína não pode ser administrada a doentes com porfiria aguda hereditária.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, pelo que pode considerar-se essencialmente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Propofol Baxter é compatível com outros agentes para anestesia (pré-medicações, agentes inalados, anestesia, analgésicos, anestésicos locais). No caso de procedimentos de

anestesia regional podem ser necessárias doses mais pequenas de Propofol Baxter. Não foram observadas quaisquer indicações de interações graves.

Alguns dos agentes mencionados podem diminuir a pressão arterial ou reduzir a capacidade respiratória, pelo que podem ocorrer efeitos cumulativos com a utilização de Propofol Baxter. Foi observada uma diminuição acentuada da pressão arterial durante a indução da anestesia com Propofol em doentes tratados com rifampicina.

Caso tenham sido administrados adicionalmente opióceos antes da anestesia, pode ocorrer apneia com mais frequência e por um período mais prolongado.

Em doentes que tomam valproato foi observada a necessidade de doses mais baixas de Propofol. Em caso de utilização simultânea, pode ser ponderada uma redução da dose de propofol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança de propofol durante a gravidez não foi demonstrada. Por este motivo, Propofol Baxter só deve ser utilizado durante a gravidez em caso de absoluta necessidade. Propofol Baxter atravessa a placenta e pode estar associado à depressão das funções vitais em recém-nascidos (ver também secção 5.3). Propofol pode ser utilizado como anestesia em caso de interrupção da gravidez.

Doses altas (mais de 2,5 mg de Propofol/kg de massa corporal para indução ou de 6 mg de Propofol/kg de massa corporal por hora para manutenção da anestesia) devem ser evitadas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Estudos efetuados com mulheres a amamentar mostraram que propofol passa para o leite materno em pequenas quantidades. Por este motivo, as mães devem suspender a amamentação até 24 horas após a administração de propofol e eliminar o leite materno produzido ao longo desse período.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Após a administração de Propofol Baxter o doente deve ser observado durante um período de tempo adequado. Os doentes devem ser informados que a capacidade para conduzir e utilizar máquinas pode ficar diminuída durante algum tempo após a administração de Propofol Baxter. A diminuição de capacidades provocada pelo Propofol Baxter geralmente não é observada por um período superior a 12 horas (ver secção 4.4). O doente apenas pode regressar a casa quando acompanhado por outra pessoa e não pode beber quaisquer bebidas alcoólicas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A indução e manutenção da anestesia, bem como a sedação com Propofol, são normalmente suaves, com apenas alguns sinais de excitação. Os efeitos indesejáveis observados com mais frequência são os efeitos farmacologicamente previsíveis de anestésicos / sedativos, como, por exemplo, hipotensão e depressão respiratória. O tipo, gravidade e frequência desses efeitos, que foram observados em doentes durante a utilização de Propofol, dependem do estado de saúde do doente, do tipo de procedimento e das medidas terapêuticas tomadas. A frequência da ocorrência de efeitos indesejáveis baseia-se nas seguintes categorias:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Foram observados particularmente os seguintes efeitos indesejáveis:

Classes de sistemas de órgãos	Indicações de frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	reações alérgicas graves (anafilaxia), que podem incluir angiedema, broncoespasmo, eritemas e hipotensão
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido	Acidose metabólica ⁵ , hipercaliemia ⁵ , hiperlipidemia ⁵
Perturbações do foro psiquiátrico	Desconhecido	humor eufórico durante a fase do despertar; abuso do fármaco e dependência do fármaco ⁸
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Movimentos espontâneos e espasmos musculares durante a indução da anestesia, cefaleias durante a fase do despertar
	Raros	Sensação de tonturas, arrepios e percepção de frio durante a fase do despertar, episódios semelhantes a epilepsia, com convulsões e opistótono durante a indução, manutenção e a fase do despertar (ocorrendo muito raramente com um retardamento de algumas horas a alguns

		dias)
	Muito raros	inconsciência pós-operatória (ver também secção 4.4)
	Desconhecido	Movimentos involuntários
Cardiopatias	Frequentes	Bradicardia1
	Muito raros	Edema pulmonar
	Desconhecido	Arritmia5, insuficiência cardíaca 5,7
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão2
	Pouco frequentes	Trombose e flebite
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino	Frequentes	Hiperventilação e tosse durante a indução da anestesia, apneia temporária durante a indução da anestesia
	Pouco frequentes	Tosse durante a manutenção da terapia
	Raros	Tosse durante a fase do despertar
	Desconhecido	Depressão respiratória (dependendo da dosagem)
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Soluços durante a indução, náuseas e vômitos durante a fase do despertar
	Muito raros	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Desconhecido	Hepatomegalia5
		Hepatite, insuficiência hepática aguda10
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecido	Rabdomiólise 3,5
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Descoloração da urina após períodos prolongados de administração de Propofol Baxter

	Desconhecido	Insuficiência renal ⁵
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito raros	Desinibição sexual
	Desconhecido	Priapismo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor local durante a primeira injeção ⁴
	Frequentes	Afrontamentos durante a indução da anestesia
	Muito raros	Reações graves dos tecidos e necrose dos tecidos ⁹ após aplicação extravascular errónea
	Desconhecido	Dor local, tumefação após aplicação extravascular errónea
Exames complementares de diagnóstico	Desconhecido	ECG com padrão de Brugada ^{5,6}
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Muito raros	Febre pós-operatória

Após a administração simultânea de lidocaína, podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis: tonturas, vômitos, sonolência, convulsões, bradicardia, arritmia e choque.

Muito raramente, o óleo de soja pode despoletar reações alérgicas.

1 A bradicardia grave é rara; nalguns casos individuais foi comunicada reportada uma progressão até incluir assistolia.

2 Ocasionalmente, uma diminuição da tensão pressão arterial pode tornar necessária uma terapia de reposição de volume e uma diminuição da velocidade de administração de Propofol Baxter.

3 Rabdomiólise foi observada muito raramente, em caso de administração de Propofol Baxter em doses altas, como 4 mg de Propofol/kg de massa corporal por hora para sedação, em cuidados intensivos.

4 Isto pode ser evitado na maioria dos casos através da administração simultânea de lidocaína e da administração do fármaco em veias maiores no antebraço ou na fossa cubital.

5 Uma combinação destes eventos, que é também designada por "síndrome de infusão perfusão de propofol", ocorre em pacientes doentes gravemente doentes, que têm frequentemente múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento destes eventos (ver também secção 4.4).

6 Síndroma de Brugada - elevações do segmento ST e ondas T côncavas no ECG.

7 Insuficiência cardíaca de progressão rápida (nalguns casos com resultados fatais) em adultos, que geralmente não era é possível tratar com medidas terapêuticas inotrópicas de apoio.

8 Má utilização e dependência de Propofol, principalmente por pessoal de cuidados de saúde.

9 Foi observada notificada necrose em casos nos quais a viabilidade dos tecidos foi afetada.

10 Após tratamento de longo e curto prazo e em doentes sem fatores de risco subjacentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Uma sobredosagem pode levar a depressão circulatória e respiratória. A apneia requer ventilação artificial. Em caso de depressão circulatória, devem ser tomadas as medidas habituais de baixar a posição da cabeça ou/e administrar substitutos plasmáticos e vasoconstritores.

5.PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.1 – Sistema Nervoso Central. Anestésicos gerais

Código ATC: NO1AX1O

Após a injeção intravenosa de Propofol Baxter, ocorre rapidamente um efeito hipnótico. O tempo de indução depende da velocidade da injeção e corresponde normalmente a 30-40 segundos. A duração do efeito é breve, em resultado da metabolização e excreção rápidas (4 – 6 minutos). O mecanismo de ação não é completamente conhecido, como acontece com todos os anestésicos gerais. No entanto, crê-se que Propofol produz o seu efeito sedativo ou anestésico através da modulação positiva do efeito inibidor do neurotransmissor GABA através dos receptores GABAA ligantes.

Quando as orientações de dosagem são seguidas, pode excluir-se uma acumulação clinicamente relevante de propofol após perfusão ou múltiplas injeções repetidas.

Estudos limitados sobre a duração da ação de anestesia com propofol em crianças indicam que a segurança e a eficácia permanecem inalteradas até uma duração de 4 horas.

Referências na literatura relativas à utilização de Propofol em crianças também indicam que não há alterações relativamente à segurança e eficácia quando Propofol é utilizado com tratamentos prolongados.

A maioria dos doentes acorda rapidamente, num estado claramente consciente.

A bradicardia e queda da pressão arterial, observadas ocasionalmente ao induzir a anestesia, são provavelmente atribuíveis a um efeito vagotónico central a uma inibição da atividade do sistema nervoso simpático. A situação circulatória geralmente normaliza-se com a continuação da anestesia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Propofol liga-se até 98% à proteína plasmática.

Após a administração intravenosa, a progressão inicial da concentração sanguínea (fase alfa) é caracterizada por uma grande diminuição devido à distribuição rápida no organismo. A semivida da fase alfa é de 1,8 - 4,1 minutos.

A diminuição da concentração sanguínea é mais lenta durante a fase de eliminação ou beta. A semivida para esta fase foi calculada em 34 a 64 minutos.

Um compartimento profundo pode ser identificado ao longo de um período de observação prolongado. A semivida para esta fase (fase gama) da concentração sanguínea é de 184 – 382 minutos.

O volume V de distribuição inicial corresponde a 22 – 76 l, e o volume de distribuição total $V_d\beta$ é de 387 – 1.587 l.

Propofol tem um volume de distribuição elevado e é rapidamente eliminado do corpo (depuração total: 1,5 - 2 l/min). A eliminação ocorre através da metabolização, principalmente no fígado, onde conjugados inativos de Propofol e a correspondente hidroquinona são formados dependendo do fluxo sanguíneo e sujeitos a excreção renal.

Após uma única dose intravenosa de 3 mg de Propofol/kg, a depuração de Propofol por kg de peso corporal aumentou, dependendo da idade do doente, da seguinte maneira: a depuração média em recém-nascidos com idade < 1 mês (n=25), a 20 ml/kg/min foi consideravelmente mais baixa em comparação com crianças mais velhas (n=36, com idades entre 4 meses e 7 anos). No caso de recém-nascidos, os dados apresentam adicionalmente uma variabilidade considerável (3,7 – 78 ml/kg/min). Devido a estes

resultados de estudos limitados, que indicam um vasto grau de variabilidade, não pode ser fornecida uma recomendação de dosagem para este grupo etário.

No caso de crianças mais velhas, a depuração média de Propofol após a administração de um único bólus de 3 mg de Propofol/kg foi de 37,5 ml/kg/min em crianças com idades entre 4 - 24 meses (n=8), 38,7 ml/kg/min em crianças com idades entre 11 - 43 meses (n=6), 48 ml/kg/min em crianças com idades entre 1 - 3 anos (n=12) e 28,2 ml/kg/min em crianças com idades entre 4 - 7 anos (n=10). Em comparação, a depuração média em adultos foi de 23,6 ml/kg/min (n=6).

Propofol é predominantemente metabolizado no fígado. Glucuronidos do propofol e glucuronidos bem como conjugados de sulfato 2,6-diisopropil-1,4-quinol são encontrados como metabolitos. 40% da dose administrada está presente em forma de glucuronidos de Propofol. Todos os metabolitos são inativos. Aproximadamente 88% do Propofol administrado é excretado na urina na forma de metabolitos e aprox. 0,3% está presente inalterado nas fezes.

Biodisponibilidade:

Administração intravenosa: 100%

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

LD50 intravenoso em ratinhos é de 53, e em ratos, de 42 mg de Propofol/kg de peso corporal.

Toxicidade crónica

Foram realizados ensaios de toxicidade crónica em ratos e cães. Doses de 10 - 30 mg de Propofol/kg de massa corporal foram administradas por perfusão diariamente ou 2-3 vezes por semana ao longo de um período até um mês. Não foram observadas indicações de efeitos tóxicos ou alterações patológicas.

Efeito mutagénico

Estudos in vitro em *Salmonella typhimurium* (teste de Ames) e *Saccharomyces cerevisiae*, bem como estudos in vivo em ratinhos e hamsters chineses não apresentaram quaisquer indicações de efeito mutagénico.

Toxicidade reprodutiva

Propofol Baxter atravessa a placenta. Estudos de toxicologia embrionária em ratos e coelhos não produziram qualquer indicação de efeito teratogénico.

Foram publicados estudos em animais (incluindo primatas), com doses resultantes em anestesia ligeira a moderada, que demonstraram que a utilização de agentes anestésicos durante o crescimento rápido do cérebro ou sinaptogénesis resulta na perda de células no

cérebro em desenvolvimento, a qual pode ser associada a deficiências cognitivas prolongadas. Desconhece-se o significado clínico destas conclusões não clínicas.

Propofol Baxter passe para o leite materno. Não existe experiência em humanos com a utilização durante a gravidez e o aleitamento.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de longo prazo acerca do potencial para causar tumores.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

- óleo de soja, refinado
- triglicéridos de cadeia média
- glicerol
- lecitina de ovo
- oleato de sódio
- hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
- água para preparações injetáveis

6.2.Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

Os relaxantes musculares atracúrio e mivacúrio não devem ser administrados através do mesmo acesso intravenoso que Propofol Baxter sem lavagem prévia (ver também secção 4.2).

6.3.Prazo de validade

2 anos.

Após primeira abertura: usar de imediato.

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para 12 horas a 25°C.

Prazo de validade após a diluição: A mistura deve ser preparada de forma assética (preservando as condições controladas e validadas) imediatamente antes da administração e tem de ser administrada no prazo de 12 horas após a preparação.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a de 25°C.

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor (tipo II) de 20 ml com tampa de borracha bromobutílica cinzenta em embalagens de 1, 5 e 10 unidades.

Frasco para injetáveis de vidro incolor (tipo II) de 50 ml com tampa de borracha bromobutílica cinzenta em embalagens de 1 e 10 unidades.

Frasco para injetáveis de vidro incolor (tipo II) de 100 ml com tampa de borracha bromobutílica cinzenta em embalagens de 1e 10 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Destina-se a uma única utilização.

Os recipientes devem ser agitados antes de utilizar.

Propofol Baxter apenas deve ser misturado com os seguintes produtos: solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%), solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de cloreto de sódio a 1,8 mg/ml (0,18%) e glucose a 40 mg/ml (4%), e solução injetável de lidocaína sem conservantes a 10 mg/ml (1%) (ver secção 4.2 "Modo de administração e duração" "Perfusão de PropofolBaxter diluído. A concentração final de propofol não pode ser inferior a 2 mg/ml).

É possível a coadministração de Propofol em conjunto com solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%), solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução injetável de cloreto de sódio a 1,8 mg/ml (0,18%) e glucose a 40 mg/ml (4%) através de um conector em Y próximo do local de injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7.TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxter Holding BV (NL)
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Holanda
Baxter

8.NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

APROVADO EM
19-09-2024
INFARMED

Nº de registo: 5390836 - Frasco para injetáveis, 20 ml, 5 unidades

Nº de registo: 5390844 - Frasco para injetáveis, 50 ml, 1 unidade

Nº de registo: 5390869 - Frasco para injetáveis, 50 ml, 10 unidades

9.DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da Primeira Autorização de Introdução no Mercado: 21 de junho de 2011

10.DATA DA REVISÃO DO TEXTO