

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml, emulsão injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de emulsão contém 10 mg de propofol.

Cada ampola de 20 ml contém 200 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 contém:

Óleo de soja, refinado 50 mg

Sódio máx. 0,06 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Emulsão injetável ou para perfusão.

Emulsão branca de óleo-em-água.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml, emulsão injetável ou para perfusão é um anestésico geral intravenoso de ação curta para:

- indução e manutenção de anestesia geral em adultos, adolescentes e crianças > 1 mês
- sedação para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, isoladamente ou em combinação com anestesia local ou regional em adultos, adolescentes e crianças > 1 mês
- sedação de doentes ventilados > 16 anos de idade em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

4.2 Posologia e modo de administração

O Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius apenas deve ser utilizado em hospitais ou unidades de terapia de dia adequadamente equipadas, por médicos anestesiologistas experientes ou especializados no tratamento de doentes nos cuidados intensivos.

As funções circulatória e respiratória devem ser monitorizadas constantemente (ex. ECG, oximetria do pulso) e deve estar sempre disponível equipamento para a manutenção das vias aéreas respiratórias do doente, ventilação artificial e reanimação.

Para sedação durante os procedimentos de diagnóstico e cirúrgicos o Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius não deve ser administrado pela mesma pessoa que realiza o procedimento de diagnóstico ou cirúrgico.

A dose de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius deve ser individualizada com base na resposta do doente e nas pré-medicações utilizadas.

Geralmente, é necessária a associação de agentes analgésicos suplementares ao Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius.

Posologia

Anestesia geral em adultos

Indução da anestesia:

Para a indução da anestesia, o Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius deve ser doseado (aproximadamente 20 - 40 mg de propofol, cada 10 segundos) em função da resposta do doente, até que os sinais clínicos mostrem o início da anestesia.

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

Em doentes acima desta idade e doentes de graus ASA III e IV, especialmente naqueles com a função cardíaca comprometida, as exigências serão geralmente menores e a dose total de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius pode ser reduzida até um mínimo de 1 mg de propofol/kg de peso corporal. Devem usar-se velocidades menores de administração do Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius (aproximadamente 2 ml da emulsão de 10 mg/ml [20 mg de propofol] a cada 10 segundos).

Manutenção da anestesia:

A anestesia pode ser mantida através da administração de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml emulsão injetável ou para perfusão, quer por perfusão contínua, quer por injeções em bólus repetidas.

Para a manutenção da anestesia são normalmente administradas doses de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal/hora. Durante procedimentos cirúrgicos menos stressantes, tais como cirurgia invasiva mínima, pode ser suficiente uma dose de manutenção reduzida de aproximadamente 4 mg de propofol/kg de peso corporal/hora.

Em doentes idosos, doentes em condição geral instável, doentes com função cardíaca comprometida ou doentes hipovolémicos e doentes de graus ASA III e IV a dose de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius pode ser reduzida ainda mais, dependendo da gravidade da condição do doente e da técnica anestésica aplicada.

Para manutenção da anestesia com Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, usando injeções em bólus repetidas, devem administrar-se incrementos de 25 a 50 mg de propofol (= 2,5 – 5 ml de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius) de acordo com as necessidades clínicas.

Em idosos, não deve ser usada uma administração por bólus rápida (única ou repetida) com Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, uma vez que tal situação pode conduzir a uma depressão cardiopulmonar.

Anestesia geral em crianças com mais de 1 mês de idade

Indução da anestesia:

Para indução da anestesia, Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius deve ser titulado lentamente, até que os sinais clínicos mostrem o aparecimento da anestesia. A dose deve ser ajustada de acordo com a idade e/ou peso corporal. A maioria dos doentes com mais de 8 anos de idade necessitam de, aproximadamente, 2,5 mg/kg de peso corporal de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius para a indução da anestesia. Em crianças mais novas, especialmente entre 1 mês e 3 anos de idade, poderão ser necessárias doses superiores (2,5 – 4 mg/kg de peso corporal).

Manutenção da anestesia geral:

A anestesia pode ser mantida por administração de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, por perfusão ou em injecções em bólus repetidas para manter a intensidade de anestesia requerida. A velocidade de administração necessária varia consideravelmente entre doentes, mas as velocidades de administração na região de 9 - 15 mg de propofol/kg de peso corporal/hora usualmente permitem anestesia satisfatória. Para as crianças mais novas, especialmente entre 1 mês e 3 anos de idade, poderão ser necessárias doses superiores.

Recomendam-se doses mais baixas em doentes com graus ASA III e IV (ver também secção 4.4).

Sedação para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico em doentes adultos

Para proceder à sedação durante procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, as doses e as velocidades de administração devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica. A maior parte dos doentes necessitará entre 0,5 - 1 mg de propofol/kg de peso corporal, durante 1 a 5 minutos, para o início da sedação. A manutenção da sedação pode ser alcançada pela titulação da perfusão de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius até ao nível de sedação desejado. A maior parte dos doentes necessitará de 1,5 - 4,5 mg de propofol/kg de peso corporal/h. A perfusão pode ser complementada por uma administração em bólus de 10 – 20 mg de propofol (1 - 2 ml de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml) se for necessário um aumento rápido da intensidade da sedação.

Em doentes com mais de 55 anos de idade e em doentes com graus ASA III e IV podem ser necessárias doses mais baixas de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius e a velocidade de perfusão pode necessitar de ser reduzida.

Sedação para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico em crianças com mais de 1 mês de idade

As doses e as velocidades de administração devem ser ajustadas de acordo com a intensidade de sedação e com a resposta clínica desejadas. A maior parte dos doentes pediátricos necessitará entre 1 - 2 mg/kg de peso corporal de propofol para o início da sedação. A manutenção da sedação pode ser alcançada pela titulação de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius até ao nível de sedação desejado. A maior parte dos doentes necessitará de 1,5 – 9 mg propofol/kg de peso corporal/h. Com Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml emulsão injetável ou para perfusão, a perfusão pode ser complementada por uma administração em bólus de até 1 mg/kg/peso corporal se for necessário um aumento rápido da intensidade da sedação.

São recomendadas doses mais reduzidas em doentes com graus ASA III e IV.

Sedação em doentes com mais de 16 anos de idade em Unidades de Cuidados Intensivos

Quando usado para a sedação de doentes ventilados sob cuidados intensivos, recomenda-se que Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius seja administrado por perfusão contínua. A dose deve ser ajustada de acordo com a intensidade de sedação pretendida. Normalmente um grau de sedação satisfatória é atingido com velocidades de administração que variam entre 0,3 a 4,0 mg de propofol/kg de peso corporal/h. Não são recomendadas velocidades de perfusão superiores a 4,0 mg de propofol/kg de peso corporal/h (ver secção 4.4).

Em Unidades de Cuidados Intensivos, não é recomendada a administração do propofol para sedação por sistema *Target Controlled Infusion* (TCI).

Duração da administração

A duração de administração não deve exceder os 7 dias.

Modo de administração

Via intravenosa.

Apenas para utilização única. Qualquer emulsão remanescente deve ser rejeitada.

Os recipientes devem ser agitados antes de utilizar.

Se forem observadas duas camadas após a agitação a emulsão não deve ser utilizada.

Utilizar apenas preparações homogéneas e recipientes não danificados.

O Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml, emulsão injetável ou para perfusão pode ser administrado por perfusão sem qualquer diluição ou ser diluído (para diluição ver secção 6.6).

Quando o Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml, emulsão injetável ou para perfusão é perfundido, recomenda-se que sejam sempre usados equipamentos como buretas, contadores de gotas, bombas de seringa (incluindo sistemas de TCI) ou bombas volumétricas de perfusão, para efetuar o controlo das velocidades de perfusão.

Antes da utilização, a membrana de borracha deve ser limpa com um *spray* alcoólico ou com uma compressa embebida em álcool. Após a utilização, os recipientes perfurados têm que ser eliminados.

O Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius é uma emulsão lipídica sem conservantes antimicrobianos, pelo que permite um rápido crescimento microbiano.

A emulsão deve ser retirada assepticamente para uma seringa estéril e para um sistema de administração imediatamente após a abertura da ampola ou a quebra do selo do frasco para injetáveis. A administração deve começar logo de seguida.

A assepsia deve ser mantida, tanto para o Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius como para todo o equipamento de perfusão, durante todo o período de perfusão. A coadministração de outros medicamentos ou fluidos adicionados à linha de perfusão do Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius deve ser feita perto da cânula, usando um conector em Y ou uma válvula de três vias. Para instruções sobre a coadministração do medicamento, ver secção 6.6.

O Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius não deve ser administrado através de um filtro microbiológico.

O Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius e qualquer equipamento de perfusão contendo Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius são para administração **única** e para **um só** doente. Após a utilização, a solução remanescente de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius tem que ser eliminada.

Perfusão de Propofol 1 %MCT/LCT Fresenius,10 mg/ml emulsão injetável ou para perfusão, não-diluído:

Como é usual com emulsões lipídicas, a perfusão de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius não-diluído através de um sistema de perfusão não deve exceder 12 horas. Após 12 horas, o sistema de perfusão e o reservatório de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius devem ser rejeitados ou substituídos se necessário.

Perfusão de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ ml emulsão injetável ou para perfusão, diluído:

Para a perfusão de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ ml emulsão injetável ou para perfusão diluído, devem ser sempre usadas buretas, contadores de gotas ou bombas de perfusão de forma a controlar as velocidades de perfusão e evitar o risco de perfusão accidental descontrolada de grandes volumes de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml emulsão injetável ou para perfusão. Este risco deve ser tido em conta quando se decide a diluição máxima na bureta.

Para reduzir a dor no local de injeção, pode ser injetada lidocaína imediatamente antes da utilização do Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius (ver secção 4.4). Alternativamente, o Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ ml emulsão injetável ou para perfusão pode ser misturado, imediatamente antes de usar, com solução injetável de lidocaína sem conservantes (20 partes de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius 10 mg/ ml emulsão injetável ou para perfusão com até 1 parte de solução injetável de lidocaína 1%), sob condições assépticas controladas e validadas. A mistura tem de ser administrada dentro de um período de 6 horas após a preparação.

Os relaxantes musculares, tais como o atracúrio e o mivacúrio, devem ser administrados somente após lavagem do local de perfusão usado para administrar o Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius.

Se o Propofol 1% MCT/LCT Fresenius for injetado numa veia através de bomba elétrica, deve ser assegurada a compatibilidade apropriada.

Target Controlled Infusion – Administração de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius por meio de bombas (apenas para seringas de plástico de 20 ml e de 50 ml):

A administração de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius por um sistema *Target Controlled Infusion* está limitada à indução e manutenção da anestesia geral em adultos. Não é recomendada para utilização na sedação na unidade de cuidados intensivos ou na sedação para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico.

Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius pode ser administrado por um sistema *Target Controlled Infusion* que incorpore o software *Target Controlled Infusion* adequado. Os utilizadores devem estar familiarizados com os manuais de utilizador das bombas de perfusão, e com a administração de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius por *Target Controlled Infusion*.

O sistema permite ao anestesista ou intensivista alcançar e controlar a rapidez de indução e profundidade da anestesia pretendida, por permitir estabelecer e ajustar concentrações-alvo sanguíneas (previstas) de propofol e/ou de concentrações de efeitos indesejáveis do propofol.

Devem ser consideradas as diferentes modalidades dos vários sistemas de bombas, isto é, o sistema *Target Controlled Infusion* poderá assumir que a concentração sanguínea inicial de propofol no doente é zero. Assim, em doentes que receberam previamente propofol, pode haver necessidade de selecionar uma menor concentração-alvo inicial quando se começa a *Target Controlled Infusion*. De forma semelhante, não é recomendado o reiniciar imediato da *Target Controlled Infusion* se a bomba tiver sido desligada.

São dadas recomendações abaixo sobre as concentrações-alvo de propofol. Dada a variabilidade observada entre doentes quanto à farmacocinética e farmacodinâmica do propofol, tanto em doentes pré-medicados como sem medicação prévia, a concentração-alvo de propofol deve ser doseada em função da resposta do doente de modo a atingir a profundidade de anestesia pretendida.

Indução e manutenção da anestesia geral durante a Target Controlled Infusion

Em doentes adultos com menos de 55 anos de idade, a anestesia pode ser geralmente induzida com concentrações-alvo de propofol entre 4 e 8 microgramas/ml. Recomenda-se a utilização de uma concentração-alvo inicial de 4 microgramas/ml em doentes pré-medicados e de 6 microgramas/ml em doentes sem medicação prévia. O tempo de indução com estas concentrações-alvo é de aproximadamente 60-120 segundos. Concentrações-alvo mais elevadas permitirão uma mais rápida indução da anestesia, mas podem estar associadas com depressões hemodinâmicas e respiratórias mais pronunciadas.

Devem ser utilizadas concentrações-alvo iniciais reduzidas em doentes com idade superior a 55 anos e em doentes de graus ASA 3 e 4. A concentração-alvo pode ser aumentada em incrementos de 0,5 a 1,0 microgramas/ml em intervalos de 1 minuto de modo a atingir uma indução gradual da anestesia.

Geralmente será necessária analgesia suplementar, e a extensão na qual as concentrações-alvo para manutenção da anestesia podem ser reduzidas será influenciada pela suplementação analgésica administrada concomitantemente. Concentrações-alvo de propofol entre 3 a 6 microgramas/ml permitem geralmente uma manutenção satisfatória da anestesia.

As concentrações previstas de propofol ao acordar encontram-se geralmente entre 1,0 e 2,0 microgramas/ml e serão influenciadas pela quantidade de analgésicos administrados durante a fase de manutenção.

Sedação durante cuidados intensivos (Target Controlled Infusion não é recomendada)

São geralmente necessárias concentrações-alvo sanguíneas de propofol compreendidas entre 0,2 e 2,0 microgramas/ml. A administração deverá começar numa concentração-alvo baixa que deverá ser doseada em função da resposta do doente de modo a atingir a profundidade de anestesia pretendida.

4.3 Contraindicações

Propofol é contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao propofol ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius contém óleo de soja e não deve ser usado em doentes que sejam hipersensíveis ao amendoim ou à soja.

Propofol não deve ser usado em doentes com idade igual ou inferior a 16 anos para sedação em unidades de cuidados intensivos (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Propofol deve ser administrado por profissionais com formação em anestesia (ou, quando adequado, médicos com formação no cuidado de doentes em Cuidados Intensivos).

Os doentes devem ser constantemente monitorizados e deve estar sempre disponível equipamento para a manutenção das vias aéreas, ventilação artificial, ar enriquecido em oxigénio e outras medidas de reanimação. O propofol não deve ser administrado pela pessoa que realiza o procedimento de diagnóstico ou cirúrgico.

Tem sido notificado o abuso ou a dependência de propofol, predominantemente pelos profissionais de saúde. Tal como com outros anestésicos gerais, a administração de propofol sem o suporte necessário das vias aéreas pode resultar em complicações respiratórias fatais.

Quando o propofol é administrado para sedação consciente, para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, os doentes devem ser continuamente monitorizados para a deteção de sinais precoces de hipotensão, obstrução das vias aéreas e dessaturação de oxigénio.

À semelhança de outros agentes sedativos, quando o propofol é usado para sedação durante procedimentos cirúrgicos, podem ocorrer movimentos involuntários do doente. Durante os procedimentos que requeiram imobilidade, estes movimentos podem ser perigosos para o campo operatório.

É necessário um período de espera adequado antes da alta do doente para assegurar a recuperação completa após a utilização do propofol. Muito raramente, o propofol tem sido associado ao desenvolvimento de períodos de inconsciência pós-operatória, os quais poderão ser acompanhados de um aumento do tônus muscular. Isto pode ou não ser precedido de um período de vigília. Apesar de a recuperação ser espontânea, deve ser prestado o cuidado adequado ao doente inconsciente.

A incapacidade induzida pelo propofol não é normalmente detetável para além das 12 horas após a administração. Deve ter-se em consideração os efeitos do propofol, do procedimento, da medicação concomitante, da idade e da condição do doente quando se aconselham os doentes sobre:

- Aconselhamento sobre ser acompanhado ao deixar o local da administração
- O tempo a aguardar até recomeçar tarefas especializadas ou perigosas como conduzir
- A utilização de outros agentes com efeito sedativo (por ex. benzodiazepinas, opiáceos, álcool).

Podem ocorrer ataques epileptiformes tardios mesmo em doentes não-epiléticos, sendo que o período de atraso do seu aparecimento pode variar entre algumas horas até vários dias.

Populações especiais de doentes

Insuficiência cardíaca, circulatória ou pulmonar e hipovolemia

Tal como para outros agentes anestésicos intravenosos, devem tomar-se precauções em doentes com problemas cardíacos, respiratórios, renais ou hepáticos, ou em doentes hipovolémicos ou debilitados.

A depuração do propofol é dependente do fluxo sanguíneo, consequentemente, medicação concomitante que reduza o *output* cardíaco irá também reduzir a depuração do propofol.

A insuficiência cardíaca, circulatória ou pulmonar e a hipovolemia devem ser compensadas antes da administração de propofol.

O propofol não deve ser administrado em doentes com insuficiência cardíaca avançada, ou outra patologia grave do miocárdio, exceto com extrema precaução e uma monitorização intensiva.

Deve ser tido em consideração o risco de efeitos hemodinâmicos no sistema cardiovascular devido a uma dosagem mais elevada em doentes com excesso de peso grave.

O propofol carece de atividade vagolítica e tem sido associado a alguns casos de bradicardia (ocasionalmente profunda) e também de assístole. Deve ser considerada a administração intravenosa de um anticolinérgico antes da indução ou durante a manutenção da anestesia com propofol, especialmente em situações em que é provável que se verifique uma predominância da tonicidade vagal ou quando o propofol é usado concomitantemente com outros fármacos em que é conhecida a possibilidade de poderem causar bradicardia.

Epilepsia

Quando o propofol é administrado a um doente epilético, pode haver o risco de convulsões.

Podem ocorrer ataques epiléticos retardados nos doentes epiléticos, sendo que o período de atraso do seu aparecimento pode variar entre algumas horas até vários dias.

Antes da anestesia de um doente epilético, deve confirmar-se que o doente recebeu o tratamento antiepileptico. Apesar de diversos estudos terem demonstrado eficácia no tratamento de *status epilepticus*, a administração de propofol em doentes epiléticos pode também aumentar o risco de convulsões.

Não é recomendado o uso de propofol com terapêutica electroconvulsiva.

Doentes com perturbações do metabolismo lipídico

Deve ter-se cuidados apropriados em doentes que tenham perturbações do metabolismo lipídico e em outras situações em que as emulsões lipídicas devam ser administradas com precaução.

Doentes com pressão intracraniana elevada

Devem ser prestados cuidados apropriados em doentes com pressão intracraniana elevada e uma pressão arterial média baixa, uma vez que existe o risco de uma diminuição significativa da pressão de perfusão intracerebral.

População pediátrica

A utilização de propofol não é recomendada em bebés recém-nascidos já que esta população de doentes não foi completamente estudada. Os dados farmacocinéticos (ver secção 5.2 do RCM) indicam que a depuração é consideravelmente reduzida em recém-nascidos e há uma grande variabilidade interindividual. Pode ocorrer sobredosagem relativa por administração de doses recomendadas para crianças mais velhas e resultar em depressão cardiovascular grave.

Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml não é recomendado para anestesia geral em crianças com menos de 1 mês de idade.

Devido aos dados limitados disponíveis, o uso de *Target Controlled Infusion* (TCI) na população pediátrica com menos de 2 anos de idade não pode ser recomendada.

O propofol não pode ser usado em doentes com idade igual ou inferior a 16 anos para sedação nos cuidados intensivos visto que a segurança e a eficácia do propofol na sedação não foram demonstradas neste grupo etário (ver secção 4.3).

Informações de aconselhamento na Gestão das Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

A utilização de perfusões de emulsão de propofol para a sedação na UCI tem sido associada a uma multiplicidade de alterações metabólicas e falências de sistemas de órgãos que poderão resultar em morte. Têm sido notificados casos de combinações de: acidose metabólica, rabdomiólise, hipercaliemias, hepatomegalia, insuficiência renal, hiperlipidemia, arritmias cardíacas, ECG do tipo-Brugada (segmento ST elevado e onda T com depressão) e insuficiência cardíaca com progressão rápida geralmente sem resposta ao tratamento de suporte inotrópico. Combinações destes acontecimentos têm sido referidas como Síndrome de Perfusão de Propofol. Estes acontecimentos foram observados na sua maioria em doentes com lesões graves na cabeça e em crianças com infecções do trato respiratório que receberam dosagens acima do aconselhável para sedação de adultos em Unidade de Cuidados Intensivos.

As seguintes condições parecem ser os principais fatores de risco para o desenvolvimento destes acontecimentos: diminuição do aporte de oxigénio aos tecidos; lesão neurológica grave e/ou sepsis; dosagens elevadas de um ou mais dos seguintes fármacos – vasoconstritores, esteroides, inotrópicos e/ou propofol (geralmente em doses superiores a 4 mg/kg/h durante mais do que 48 horas).

Os prescritores deverão estar atentos a estes acontecimentos em doentes com os fatores de risco mencionados acima e descontinuar imediatamente o propofol quando aparecem os sinais referidos acima. Todos os sedativos e agentes terapêuticos usados na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) devem ser titulados para manter um aporte ótimo de oxigénio e parâmetros hemodinâmicos ótimos. Doentes com pressão intracraniana (PIC) aumentada devem receber o tratamento adequado para suporte da pressão de perfusão cerebral durante estas alterações do tratamento.

Relembra-se os médicos para, se possível, não exceder a dose de 4 mg de propofol/kg de peso corporal/hora.

Deve ser prestado cuidado adequado aos doentes com perturbações do metabolismo dos lípidos e outras condições em que as emulsões lipídicas tenham de ser administradas com cuidado.

Recomenda-se que os níveis de lípidos séricos sejam monitorizados se o propofol for administrado em doentes que se saiba estarem em particular risco de síndrome de sobrecarga lipídica. A administração de propofol deve ser ajustada adequadamente se a monitorização indicar que os lípidos estão a ser inadequadamente eliminados do organismo. Se o doente está a receber outro lípido intravenoso de forma concomitante, deve ser feita uma redução de maneira a ter em consideração a quantidade perfundida de lípidos como parte da formulação do propofol; 1,0 ml de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius contém aproximadamente 0,1 g de lípidos.

Precauções adicionais

Deve ter-se cuidado ao tratar doentes com doença mitocondrial. Estes doentes podem estar suscetíveis a exacerbações da sua doença quando são sujeitos a anestesia, cirurgia e cuidados na UCI. Para estes doentes é recomendável a manutenção da normotermia, a provisão de hidratos de carbono e boa hidratação. As apresentações precoces das exacerbações da doença mitocondrial e da “síndrome de perfusão de propofol” poderão ser semelhantes.

Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius não contém conservantes antimicrobianos e permite o crescimento de microrganismos.

Quando o propofol é aspirado, deve ser retirado de forma asséptica para uma seringa estéril e para um sistema de administração imediatamente após a abertura da ampola ou da quebra do selo do frasco para injetáveis. A administração deve começar sem demora. A assepsia deve ser mantida tanto para o propofol como para o equipamento de perfusão durante todo o período de perfusão. Quaisquer fluidos de perfusão que sejam adicionados à linha do propofol devem ser administrados perto do local da cânula. O propofol não pode ser administrado através de um filtro microbiológico.

O propofol e qualquer seringa que contenha propofol destinam-se apenas a utilização única e para um único doente. De acordo com as diretrizes estabelecidas para outras emulsões lipídicas, uma perfusão única de propofol não deverá exceder 12 horas. No fim do procedimento ou depois das 12 horas, o que for mais cedo, tanto o reservatório do propofol como a linha de perfusão devem ser eliminadas e substituídas de forma adequada.

Dor no local de injeção

Para reduzir a dor no local de injeção durante a indução da anestesia com Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, pode ser injetada lidocaína antes da emulsão de propofol (ver secção 4.2). A lidocaína intravenosa não pode ser utilizada em doentes com porfíria aguda hereditária.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 100 ml, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O propofol tem sido utilizado em associação com anestesia espinhal e epidural e com a pré-medicação geralmente usada, bloqueadores neuromusculares, agentes inalatórios e agentes analgésicos; não foi encontrada qualquer incompatibilidade farmacológica. Podem ser necessárias doses mais baixas de propofol quando a anestesia geral ou sedação é usada como um adjuvante das técnicas de anestesia regional.

Foi notificada hipotensão profunda no seguimento da indução da anestesia com propofol em doentes tratados com rifampicina.

Tem sido descrito que o uso concomitante de benzodiazepinas, agentes parassimpaticolíticos ou anestésicos por inalação prolongam a anestesia e reduzem a frequência respiratória.

A necessidade de doses mais baixas de propofol foi observada em doentes a utilizar midazolam. É provável que a coadministração de propofol com midazolam resulte num aumento da sedação e depressão respiratória. Quando utilizado concomitantemente, deve ser considerada uma redução da dose de propofol.

Após pré-medicação adicional com opióides, os efeitos sedativos do propofol podem ser intensificados e prolongados, e pode existir uma incidência mais elevada e uma duração mais longa da apneia.

Deve ter-se em consideração que o uso concomitante de propofol e de medicamentos para pré-medicação, agentes inalatórios ou agentes analgésicos podem potenciar o efeito anestésico e os efeitos indesejáveis cardiovasculares.

O uso concomitante de depressores do sistema nervoso central (por exemplo álcool, anestésicos gerais, analgésicos narcóticos) resultará na intensificação dos seus efeitos sedativos. Quando o Propofol 1% MCT/LCT Fresenius se usa em associação com medicamentos depressores centrais administrados parenteralmente, pode ocorrer depressão respiratória e cardiovascular grave.

Após a administração de fentanilo, as concentrações sanguíneas de propofol podem aumentar temporariamente, com um aumento da taxa de apneia.

Após tratamento com suxametónio ou neostigmina, pode ocorrer bradicardia e paragem cardíaca.

Tem sido notificada leucoencefalopatia após administração de emulsões lipídicas, como as usadas para o Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, em doentes medicados com ciclosporina.

Observou-se a necessidade de doses de propofol mais baixas nos doentes a tomar valproato. Quando usado em concomitância, pode considerar-se uma redução da dose de propofol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foi estabelecida a segurança do propofol durante a gravidez. O propofol não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto quando seja absolutamente necessário. O propofol atravessa a placenta e pode causar depressão neonatal. O propofol pode, contudo, ser usado durante um aborto induzido.

Devem ser evitadas doses elevadas (superiores a 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal para indução, ou 6 mg de propofol/kg de peso corporal/h para manutenção da anestesia).

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Estudos realizados em mães em período de amamentação demonstraram que são excretadas pequenas quantidades de propofol no leite humano. As mulheres não devem, portanto, amamentar nas 24 horas seguintes à administração do propofol. O leite produzido durante este período deve ser rejeitado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados de que a capacidade de realizar algumas tarefas especializadas, tais como conduzir e utilizar máquinas, pode ficar comprometida durante algum tempo após a utilização de propofol.

Após a administração de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, o doente deve ser mantido sob observação durante um período de tempo adequado. O doente deve ser advertido para não conduzir, operar maquinaria ou trabalhar em situações potencialmente perigosas. O doente não deve ser autorizado a regressar a casa sozinho e deve ser instruído no sentido de evitar o consumo de álcool.

O compromisso induzido pelo propofol não é geralmente detetável para além das 12 horas após a sua utilização (por favor ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

A indução e manutenção da anestesia ou sedação com propofol é geralmente suave com evidências mínimas de excitação. As reações adversas mais frequentemente notificadas são os efeitos indesejáveis previsíveis de um agente anestésico/sedativo, como a hipotensão. A natureza, gravidade e incidência dos acontecimentos adversos observados em doentes a receber propofol poderão estar relacionados com a condição dos doentes ou dos procedimentos cirúrgicos ou terapêuticos a que são sujeitos.

Tabela de Reações Adversas

Sistema de Classe de Órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
<i>Doenças do sistema imunitário:</i>	Muito raros (<1/10 000)	Anafilaxia - pode incluir angioedema, broncospasmo, eritema e hipotensão
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	Acidose metabólica ⁽⁵⁾ , hipercaliemia ⁽⁵⁾ , hiperlipidemia ⁽⁵⁾
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	Euforia, desinibição sexual. Abuso e dependência de fármacos ⁽⁸⁾
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	Frequentes (>1/100, <1/10)	Cefaleias durante a fase de recobro

Sistema de Classe de Órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
	Raros (>1/10 000, <1/1000)	Movimentos epileptiformes, incluindo convulsões e opistótonos durante a indução, manutenção e recobro. Vertigens, tremores e sensação de frio durante a fase de recobro.
	Muito raros (<1/10 000)	Inconsciência pós-operatória
	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	Movimentos involuntários
<i>Cardiopatias:</i>	Frequentes (>1/100, <1/10)	Bradicardia ⁽¹⁾ e taquicardia durante a indução
	Muito raros (<1/10 000)	Edema pulmonar
	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	Arritmia cardíaca ⁽⁵⁾ , insuficiência cardíaca ^{(5), (7)}
<i>Vasculopatias:</i>	Frequentes (>1/100, <1/10)	Hipotensão ⁽²⁾
	Pouco frequentes (>1/1000, <1/100)	Trombose e flebite
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:</i>	Frequentes (>1/100, <1/10)	Apneia transitória, tosse e soluços durante a indução
	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	Depressão respiratória (dependente da dose)
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	Frequentes (>1/100, <1/10)	Náuseas e vômitos durante a fase de recobro
	Muito raros (<1/10 000)	Pancreatite
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	Hepatomegalia ⁽⁵⁾ Hepatite ⁽¹¹⁾ , insuficiência hepática aguda ⁽¹¹⁾
<i>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	Rabdomiólise ^{(3), (5)}
<i>Doenças renais e urinárias:</i>	Muito raros (<1/10 000)	Descoloração da urina no seguimento de administração prolongada.
	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	Insuficiência renal ⁽⁵⁾
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Desconhecido	Priapismo
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	Muito frequentes (>1/10)	Dor local durante a indução ⁽⁴⁾
	Muito raros (<1/10 000)	Necrose tecidual ⁽¹⁰⁾ no seguimento de administração extravascular accidental
	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	Dor local, inchaço, no seguimento de administração extravascular accidental
<i>Exames complementares de diagnóstico:</i>	Frequência desconhecida ⁽⁹⁾	ECG tipo-Brugada ^{(5), (6)}
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações:</i>	Muito raros (<1/10 000)	Febre pós-operatória

⁽¹⁾ Bradicardias graves são raras. Têm sido notificados casos isolados de progressão para assístole.

⁽²⁾ Ocionalmente, a hipotensão pode requerer a utilização de fluidos intravenosos e redução da velocidade de administração de propofol.

- (3) Têm sido notificados casos muito raros de rabdomiólise em que o propofol tinha sido administrado em doses superiores a 4 mg/kg/hora para sedação na UCI.
- (4) Pode ser minimizada se se usarem as veias de maior calibre do antebraço e da fossa antecubital. Com propofol 1% a dor local também pode ser minimizada pela coadministração de lidocaína.
- (5) A combinação destes acontecimentos, notificada como “Síndrome da perfusão de Propofol” pode ser observada em indivíduos gravemente doentes que geralmente têm múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento dos acontecimentos, ver secção 4.4.
- (6) ECG tipo-Brugada – segmento ST elevado e depressão da onda-T no ECG.
- (7) Insuficiência cardíaca com progressão rápida (em alguns casos com desfecho fatal) em adultos. A insuficiência cardíaca nestes casos geralmente não responde ao tratamento de suporte inotrópico.
- (8) Abuso e dependência do propofol, predominantemente pelos profissionais de saúde.
- (9) Desconhecida já que não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis dos ensaios clínicos.
- (10) Foi notificada necrose em que a viabilidade dos tecidos foi afetada.
- (11) 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

É provável que a sobredosagem accidental provoque depressão cardiorrespiratória. A depressão respiratória deverá ser tratada por ventilação artificial e com oxigénio. A depressão cardiovascular poderá exigir que se baixe a cabeça do doente e, se for grave, que se administrem expansores plasmáticos e agentes vasopressores.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classificação Fármaco-Terapêutica: 2. Sistema Nervoso Central - 2.1 Anestésicos gerais

Código ATC: N01AX10

Mecanismo de ação/Efeitos farmacodinâmicos

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um anestésico geral de ação curta, com um início de ação rápido. Dependendo da velocidade de injeção o tempo para indução da anestesia é entre 30 e 40 segundos. A duração da ação, após uma única administração por bólus é curta e duradoura, dependendo do metabolismo e da eliminação, 4 a 6 minutos.

Eficácia e segurança clínicas

Nas condições habituais do regime de manutenção, não se tem observado uma acumulação significativa quer com injeções repetidas quer com perfusão de propofol. Os doentes recuperaram a consciência rapidamente.

A bradicardia e a hipotensão notificadas durante a indução da anestesia podem ser causadas por um efeito vagotônico cerebral ou por uma inibição da atividade simpática. Contudo, o sistema hemodinâmico geralmente volta ao normal durante a manutenção da anestesia.

População pediátrica

Estudos limitados sobre a duração da anestesia baseada no propofol em crianças indicam que a segurança e eficácia se mantêm inalteradas até uma duração de 4 horas. Evidências bibliográficas do uso em crianças documentaram a utilização em procedimentos prolongados sem alterações na segurança ou eficácia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O propofol liga-se às proteínas plasmáticas em 98%. Após administração intravenosa, a farmacocinética do propofol pode ser descrita segundo um modelo de 3 compartimentos.

Distribuição/Biotransformação/Eliminação

O propofol é extensivamente distribuído e rapidamente depurado do organismo (depuração total de 1,5 - 2 litros/minuto). A depuração ocorre por processos metabólicos, sobretudo a nível do fígado, onde é dependente do fluxo de sangue, com a formação de conjugados inativos de propofol e o seu correspondente quinol, que são excretados na urina.

Após a administração intravenosa de uma dose única de 3 mg/kg, a depuração do propofol/kg de peso corporal aumentou com a idade da seguinte maneira: a depuração média em recém-nascidos <1 mês de idade (n=25) foi consideravelmente menor (20 ml/kg/min) comparando com crianças mais velhas (n=36, faixa etária dos 4 meses – 7 anos). Adicionalmente, a variabilidade interindividual foi considerável em recém-nascidos (variação 3,7 - 78 ml/kg/min). Devido a estes dados experimentais limitados que indicam uma grande variabilidade, não se podem fazer recomendações de doses neste grupo etário.

A depuração média do propofol em crianças com mais idade após uma única dose de 3 mg/kg em bólus foi de 37,5 ml/min/kg (4-24 meses) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11-43 meses) (n=6), 48 ml/min/kg (1-3 anos) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4-7 anos) (n=10) em comparação com 23,6 ml/min/kg em adultos (n=6).

Devido aos dados limitados disponíveis, o uso de *Target Controlled Infusion* (TCI) na população pediátrica com menos de 2 anos de idade não pode ser recomendada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram risco especial para o ser humano, baseando-se em estudos convencionais de toxicidade de dose repetida ou de genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade. Não foram observados efeitos teratogénicos. Em estudos de tolerância local, a injeção intramuscular resultou em lesão tecidual em volta do local de injeção, e as injeções paravenosa e subcutânea induziram reações histológicas marcadas por infiltração inflamatória e fibrose focal.

Publicações sobre estudos em animais (incluindo primatas) com doses que resultam em anestesia ligeira a moderada, demonstraram que a utilização de agentes anestésicos durante o período de crescimento rápido do cérebro ou na sinaptogénesis resulta em perda de células no cérebro em desenvolvimento que pode estar associada a deficiências cognitivas prolongadas. O significado clínico destes resultados não clínicos é desconhecido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óleo de soja, refinado
Triglicéridos de cadeia média
Fosfatídeos do ovo purificados
Glicerol
Ácido oleico

Hidróxido de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos exceto com aqueles mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento na sua embalagem original antes da abertura: 3 anos.

Prazo de validade após abertura: O medicamento tem de ser usado imediatamente após a primeira abertura.

Os sistemas de administração com Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius devem ser substituídos após 12 horas.

Prazo de validade após diluição: O medicamento tem de ser usado imediatamente após diluição. A administração deverá ser concluída no intervalo de 6 horas após a diluição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampola(s) de vidro (tipo I) incolor de 20 ml.

Frascos para injetáveis de vidro incolor (tipo I ou II) de 20 ml com tampa de borracha de bromobutilo.

Frascos para injetáveis de vidro incolor (tipo II) de 50 ml com uma tampa de borracha de bromobutilo.

Frascos para injetáveis de vidro incolor (tipo II) de 100 ml com uma tampa de borracha de bromobutilo.

Embalagens contendo 5 ampolas de vidro com 20 ml de emulsão.

Embalagens contendo 10 ampolas de vidro com 20 ml de emulsão.

Embalagem contendo 1 frasco para injetáveis de vidro com 20 ml, 50 ml ou 100 ml de emulsão.

Embalagens contendo 5 frascos para injetáveis de vidro com 20 ml de emulsão.

Embalagens contendo 10 frascos para injetáveis de vidro com 20 ml, 50 ml ou 100 ml de emulsão.

Embalagens contendo 15 frascos para injetáveis de vidro com 50 ml ou 100 ml de emulsão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ ml emulsão injetável ou para perfusão não deve ser misturado antes da sua administração com outras soluções injetáveis ou para perfusão, exceto com solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) ou com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou com solução injetável de lidocaína a 10 mg/ml (1%) sem conservantes. A diluição máxima não deve exceder 1 parte de Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml emulsão injetável ou para perfusão, com 4 partes de solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5%) ou solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (a concentração mínima é 2 mg de propofol/ml). A mistura deve ser preparada assepticamente (mantendo-se condições controladas e validadas) imediatamente antes da administração e deve ser administrada no intervalo de 6 horas após a preparação (ver também secção 4.2).

A concentração final de propofol não pode ser inferior a 2 mg/ml.

A coadministração de solução injetável de glucose a 50 mg/ml (5 %) ou solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml ou solução injetável de cloreto de sódio a 1,8 mg/ml (0,18%) e solução injetável de

glucose a 40 mg/ml (4%) com Propofol 1 % MCT/LCT Fresenius, 10 mg/ml emulsão injetável ou para perfusão é permitida perto do local de inserção do cateter através de um sistema em Y.

Antes de utilizar, o gargalo da ampola ou a membrana de borracha devem ser limpos com um *spray* alcoólico ou com uma compressa embebida em álcool. Após utilização, os recipientes perfurados têm que ser eliminados.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FRESENIUS KABI PHARMA PORTUGAL, Lda.
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Esteiro
Portugal

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5347588 – 5ampolas x 20 ml
5721543 – 10ampolas x 20 ml
5347687 – 1 frasco para injetáveis x 20 ml
5347786 – 5 frascos para injetáveis x 20 ml
5347885 – 10 frascos para injetáveis x 20 ml
5347984 – 1 frasco para injetáveis x 50 ml
5348081 – 10 frascos para injetáveis x 50 ml
5348180 – 15 frascos para injetáveis x 50 ml
5348289 – 1 frasco para injetáveis x 100 ml
5348388 – 10 frascos para injetáveis x 100 ml
5348487 – 15 frascos para injetáveis x 100 ml

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

Data da primeira autorização: 04/03/2005
Data da última renovação: 15/11/2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO