

1. IME ZDRAVILA

Propofol Hospira 10 mg/ml emulzija za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml emulzije za injiciranje/infundiranje vsebuje 10 mg propofola.

Ena 20 ml viala vsebuje 200 mg propofola.

Ena 50 ml viala vsebuje 500 mg propofola.

Ena 100 ml viala vsebuje 1000 mg propofola.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml emulzije za injiciranje/infundiranje vsebuje 100 mg sojinega olja in približno 0,016 mmol (0,4 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

emulzija za injiciranje/infundiranje

Bela ali umazano bela emulzija mlečnega izgleda brez opazne razplastitve emulzije in brez vidnih delcev.

pH: 6,0 - 8,5

Osmolalnost: 300-330 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Propofol Hospira je kratko delujoči intravenski splošni anestetik za:

- uvod v anestezijo in vzdrževanje splošne anestezije pri odraslih in otrocih, starejših od enega meseca
- sedacijo pri diagnostičnih in operativnih posegih, uporabljen samostojno ali v kombinaciji z lokalno ali področno (regionalno) anestezijo pri odraslih in otrocih, starejših od 1 meseca
- sedacijo ventiliranih bolnikov, starejših od 16 let, v enotah intenzivne nege

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri uporabi splošne anestezije kot dopolnila k regionalni anestezijski tehniki lahko uporabljamo nižje odmerke propofola.

Odmerjanje

Odrasli

Uvod v splošno anestezijo

Pri bolnikih s predhodno premedikacijo ali brez nje je priporočljivo propofol titrirati (pri povprečnem zdravem odraslem človeku približno 4 ml [40 mg] propofola vsakih 10 sekund z bolusno injekcijo ali infuzijo) glede na bolnikov odziv, dokler klinični znaki ne pokažejo nastopa anestezije. Večina odraslih

bolnikov, starih manj kot 55 let, ponavadi potrebuje 1,5 do 2,5 mg propofola/kg telesne mase. Celokupni potreben odmerek se lahko zmanjša z znižanjem hitrosti injiciranja/infundiranja (2–5 ml/min [20–50 mg/min]). Pri bolnikih, starejših od 55 let, je v splošnem potreben manjši odmerek. Pri bolnikih, ki so po ASA lestvici razvrščeni v razred III in IV, je potrebno uporabiti manjšo hitrost injiciranja/infundiranja (približno 2 ml [20 mg] vsakih 10 sekund).

Vzdrževanje splošne anestezije:

Da preprečimo klinične znake nepopolne anestezije, se anestezija lahko vzdržuje z dajanjem propofola bodisi v obliki neprekinjene infuzije bodisi s ponavljajočimi se bolusnimi injekcijami. Okrevanje po anesteziji je običajno hitro, zato je pomembno, da se propofol daje vse do konca posega.

Neprekinjeno infundiranje: Potrebna hitrost infundiranja je od bolnika do bolnika zelo različna, odmerki v razponu od 4-12 mg/kg telesne mase/uro običajno zadoščajo za vzdrževanje zadovoljive anestezije.

Ponavljajoče se bolusne injekcije: Če se uporablja tehnika s ponavljajočimi se bolusnimi injekcijami, se lahko daje v odmerkih od 25 mg (2,5 ml) do 50 mg (5,0 ml) glede na klinične potrebe.

Sedacija v enotah intenzivne nege

Za sedacijo med intenzivno nego se priporoča uporaba propofola v obliki neprekinjene infuzije. Hitrost infuzije naj bo določena na osnovi željene globine sedacije. Pri večini bolnikov je zadovoljiva sedacija dosežena z odmeikom 0,3 -4 mg propofola/kg telesne mase/uro (glejte tudi poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Sedacija pri kirurških in diagnostičnih posegih

Za zagotavljanje sedacije med kirurškimi in diagnostičnimi posegi je potrebno odmerke in hitrost vnosa prilagoditi glede na klinični odgovor.

Večina bolnikov bo za nastop sedacije potrebovala 0,5 -1 mg/kg telesne mase v trajanju 1 do 5 minut.

Vzdrževanje sedacije se lahko doseže s titriranjem infuzije propofola do zelene stopnje sedacije; večina bolnikov bo potrebovala 1,5 - 4,5 mg/kg telesne mase/uro. Če je potrebno hitro povečanje globine sedacije, se poleg infuzije lahko da bolusna injekcija 10 - 20 mg propofola. Pri bolnikih, ki so po ASA lestvici razvrščeni v razred III in IV, bo morda treba zmanjšati hitrost injiciranja/infundiranja in odmerek.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih so odmerki, potrebni za uvod v anestezijo, manjši. Pri zmanjšanju je treba upoštevati fizično stanje in starost bolnika. Zmanjšani odmerek je treba dati počasneje in ga titrirati glede na odgovor. Kadar se propofol uporablja za vzdrževanje anestezije ali sedacijo, je treba hitrost infuzije ali "ciljne koncentracije" prav tako zmanjšati. Pri bolnikih, ki so po ASA lestvici razvrščeni v razred III in IV, bo potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka in hitrosti injiciranja/infundiranja. Pri starejših se hitrih bolusnih injekcij (posameznih ali ponavljajočih se) ne sme uporabljati, ker lahko vodijo v depresijo srca ali dihanja.

Pediatrična populacija

Uvod v splošno anestezijo

Propofol se za uvod v anestezijo pri otrocih, mlajših od 1 meseca, ne sme uporabljati.

Za uvod v anestezijo pri otrocih, starejših od 1 meseca, je treba propofol počasi titrirati, dokler klinični znaki ne pokažejo nastopa anestezije. Odmerek je potrebno prilagoditi glede na starost in/ali telesno težo. Večina bolnikov, starejših od 8 let, bo za uvod v anestezijo verjetno potrebovala približno 2,5 mg/kg telesne mase. Pri mlajših otrocih, zlasti starih od 1 meseca do 3 let, so potrebni odmerki lahko višji (2,5–4 mg/kg telesne mase).

Zaradi pomanjkanja kliničnih izkušenj so nižji odmerki priporočljivi pri mladih bolnikih z višjim tveganjem, na primer pri bolnikih razreda III in IV po ASA so priporočeni manjši odmerki (glejte tudi poglavje 4.4).

Vzdrževanje splošne anestezije

Propofol se za vzdrževanje anestezije pri otrocih, mlajših od 1 meseca, ne sme uporabljati.

Anestezija pri otrocih, starejših od 1 meseca, se lahko vzdržuje z uporabo propofola v obliki infuzije ali pa se potrebna globina anestezije vzdržuje z uporabo ponavljajočih bolusnih injekcij. Potrebna hitrost infundiranja je od bolnika do bolnika zelo različna, odmerki v razponu od 9-15 mg/kg telesne mase/uro običajno zadoščajo za doseganje zadovoljive anestezije. Pri mlajših otrocih, zlasti starih od 1 meseca do 3 let, so potrebni odmerki lahko višji.

Pri bolnikih razreda III in IV po ASA so priporočeni manjši odmerki (glejte tudi poglavje 4.4).

Sedacija v enotah intenzivne nege

Propofol je pri ventiliranih otrocih, starih 16 let ali manj, za sedacijo v enotah intenzivne nege kontraindiciran.

Sedacija pri kirurških in diagnostičnih posegih

Propofol se pri kirurških in diagnostičnih posegih pri otrocih, mlajših od 1 meseca, ne sme uporabljati.

Pri otrocih, starejših od 1 meseca, je treba odmerke in hitrost dajanja zdravila prilagoditi glede na zahtevano stopnjo sedacije in klinični odziv. Večina pediatričnih bolnikov za nastop sedacije potrebuje 1-2 mg propofola/ kg telesne mase. Vzdrževanje sedacije se lahko doseže s titriranjem infuzije propofola do željene stopnje sedacije. Večina bolnikov potrebuje 1,5-9 mg propofola/kg/uro. Če je potrebno hitro povečanje globine sedacije, je infuzijo mogoče zamenjati z bolusno injekcijo v odmerku do 1 mg/kg telesne mase.

Pri bolnikih razreda III in IV po ASA bodo morda potrebni manjši odmerki.

Način uporabe

Zdravilo Propofol Hospira se lahko uporablja v obliki počasne bolusne injekcije ali infuzije.

Propofol nima analgetičnih lastnosti, zato je v splošnem poleg zdravila Propofol Hospira dodatno treba uporabiti analgetike.

Vsebnike je treba pred uporabo pretresti. Če po stresanju opazite dve plasti, emulzije ne smete uporabiti. Ves morebitni preostanek zdravila po enkratni uporabi zdravila je treba uničiti (glejte poglavje 6.6).

Pred uporabo je treba gumijasti zamašek očistiti z medicinskim alkoholom (pršilo ali omočene blazinice).

Zdravilo Propofol Hospira ne vsebuje protimikrobnih konzervansov in podpira rast mikroorganizmov.

Pred aspiracijo zdravila Propofol Hospira ga je treba aseptično potegniti v sterilno injekcijsko brizgo ali set za infundiranje takoj po prelomu pečata na viali. Zdravilo je treba uporabiti takoj. V času trajanja infuzije morajo biti zagotovljeni aseptični pogoji tako za ravnanje z zdravilom Propofol Hospira kot tudi z opremo za infundiranje. Morebitne infuzijske tekočine, dodane zdravilu Propofol Hospira med potekom infuzije, morajo biti dodane na mestu, ki je blizu venski kanili. Zdravilo Propofol Hospira se ne sme dajati preko mikrobiološkega filtra.

Zdravilo Propofol Hospira je namenjeno enkratni uporabi pri enem bolniku. Skladno z uveljavljenimi smernicami za druge maščobne emulzije trajanje posamezne infuzije propofola ne sme preseči 12 ur. Na

koncu postopka ali po 12 urah, kar od tega je prej, je treba vsebnik za propofol in infuzijski sistem zavreči ali, če je potrebno, zmenjati.

Propofol se lahko uporablja samo nerazredčen iz steklenih vsebnikov ali razredčen s 5% raztopino glukoze (raztopina za intravensko infundiranje) v steklenih infuzijskih steklenicah. Redčenja ki ne smejo preseči razmerja 1 dela propofola v 5 delih raztopine (2 mg propofola na ml), je treba pripraviti aseptično tik pred dajanjem in uporabiti v 6 urah od priprave.

V infuzijski sistem je treba vključiti bireto, števec kapljic ali volumetrično črpalko. Ko se odločamo o največji količini propofola v bireti, je treba upoštevati tveganje za naključno nekontrolirano infundiranje.

Če se za vzdrževanje anestezije uporablja nerazredčeno zdravilo Propofol Hospira, je priporočljivo za nadzor hitrosti infundiranja vedno uporabiti injekcijske črpalke ali volumetrične infuzijske črpalke

Zdravilo propofol Hospira se lahko daje preko nastavka Y blizu mesta injiciranja v naslednje infuzijske raztopine:

- 5 % raztopino glukoze za intravensko infundiranje
- 0,9 % raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje
- 4 % raztopino glukoze in 0,18 % raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje

Zdravilo Propofol Hospira se lahko predhodno meša z injekcijo alfentanila, ki vsebuje 500 mikrogramov alfentanila/ml, v razmerju 20:1 do 50:1 m/m. Mešanice je treba pripraviti z uporabo sterilne tehnike in uporabiti v 6 urah od priprave.

Za zmanjšanje bolečine ob začetnem injiciranju se zdravilo Propofol Hospira tik pred uporabo lahko meša z 0,5 % ali 1 % raztopino lidokaina za injiciranje brez konzervansa (glejte poglavje 6.6, preglednico "Redčenje in sočasna uporaba drugih zdravil"),

Pred dajanjem miščnih relaksantov atrakurija in mivakurija je treba infuzijski sistem predhodno izprati, če je bil za zdravilo Propofol Hospira uporabljen isti infuzijski sistem.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila Propofol Hospira pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba propofola je kontraindicirana pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Propofol Hospira vsebuje sojino olje in se zato ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so preobčutljivi na sojo ali zemeljske oreške (arašide).

Propofola se ne sme uporabljati za sedacijo v enotah intenzivne nege pri bolnikih, starih 16 let ali mlajših (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Propofol mora dajati osebje, usposobljeno za uvajanje anestezije (ali, kjer je to primerno, zdravniki, usposobljeni za oskrbo bolnikov v enotah intenzivne nege).

Bolnike je treba neprekinjeno nadzorovati, ves čas mora biti na voljo oprema za vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti, umetno ventilacijo, obogatitev s kisikom in druga reanimacijska oprema.

Propofola ne sme dajati oseba, ki izvaja diagnostični ali operativni poseg.

Poročali so o zlorabi in odvisnosti od propofola, zlasti s strani zdravstvenih delavcev. Kot pri drugih splošnih anestetikih lahko dajanje propofola brez vzdrževanja prehodnosti dihalnih poti povzroči usodne zaplete.

Kadar se propofol daje za zavestno sedacijo pri kirurških in diagnostičnih postopkih, je treba bolnike stalno spremljati, da bi prepoznali zgodnje znake hipotenzije, obstrukcije dihalnih poti in zmanjšanja nasičenosti s kisikom.

Kadar se propofol uporablja pri operativnih postopkih, lahko kot pri drugih sedativih pride do nehotenih gibov bolnika. Med postopki, ki zahtevajo negibnost bolnika, lahko ti gibi pomenijo nevarnost za operativno polje.

Preden bolnika odpustimo, mora po uporabi propofola preteči dovolj časa, da zagotovimo, da je bolnik po prejetju zdravila popolnoma pri zavesti.

Zelo redko je lahko uporaba propofola povezana s pojavom postoperativne nezavesti, ki jo lahko spremlja povečan mišični tonus. Možno je, da je bil bolnik pred tem obdobjem že zbujen. Čeprav je okrevanje spontano, je treba nezavestnemu bolniku nuditi ustrezno nego.

Zmanjšanja sposobnosti zaradi propofola po 12 urah navadno ni več zaznati. Upoštevati je treba učinke propofola, sam poseg, sočasno uporabljana zdravila, starost in splošno stanje bolnika, kadar bolniku svetujemo:

- da naj kraj, kjer je prejel zdravilo, zapusti v spremstvu druge osebe
- da naj odloži nevarna opravila ali opravila, kjer je potrebna posebna zbranost, kot je na primer vožnja
- da ima uporaba drugih snovi lahko sedativni učinek (npr. benzodiazepinov, opiatov, alkohola)

Kot pri vseh intravenskih anestetičnih učinkovinah je treba biti previden pri bolnikih z okvaro srca, dihal, ledvic ali jeter in pri hipovolemičnih ali oslabeledih bolnikih. Očistek propofola je odvisen od pretoka krvi, zato bo sočasna uporaba zdravil, ki zmanjšajo srčni iztis, prav tako zmanjšala očistek propofola.

Propofol nima vagolitične aktivnosti in ga omenjajo v povezavi s pojavom (včasih resne) bradikardije in asistole. Pred uvodom v anestezijo ali med vzdrževanjem anestezije je treba razmisliti o intravenskem vnosu antiholinergičnega zdravila, še zlasti v okoliščinah, kjer kaže, da bo vagalni tonus prevladal ali v primeru, ko propofol uporabimo skupaj z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo bradikardijo.

Pri bolnikih z epilepsijo propofol lahko povzroči konvulzije.

Posebno pozornost je treba posvetiti bolnikom z motnjami v presnovi maščob ali drugimi stanji, ki zahtevajo previdnost pri uporabi emulzij.

Pediatrična populacija

Pri novorojencih uporaba propofola ni priporočljiva, saj ta skupina bolnikov ni bila dovolj raziskana. Farmakokinetični podatki (glejte poglavje 5.2) kažejo, da je pri novorojencih očistek močno zmanjšan in da je pri njih inter-individualna variabilnost očistka zelo velika. Pri dajanju odmerkov, ki so priporočeni pri starejših otrocih, se lahko pojavi relativno prekomerno odmerjanje, ki lahko povzroči hudo kardiovaskularno depresijo.

Propofol se pri otrocih starih 16 let ali manj ne sme uporabljati za sedacijo v enotah intenzivne nege, saj varnost in učinkovitost propofola za sedacijo v tej starostni skupini ni bila dokazana (glejte poglavje 4.3).

Priporočila za uporabo v enotah za intenzivno terapijo:

Uporaba propofola v obliki emulzije za infundiranje za sedacijo v enoti za intenzivno terapijo je bila povezana s skupino metabolnih motenj in odpovedjo organskih sistemov, ki lahko povzročijo smrt. Poročali so o kombinacijah naslednjih učinkov: metabolna acidoza, rabdomioliza, hiperkaliemija, hepatomegalija, odpoved ledvic, hiperlipidemija, srčna aritmija, EKG tipa Burgada (zvišan segment ST in izvotljen val T) in hitro napredujoče popuščanje srca, pri katerem se bolnik običajno ne odziva na ionotropno podporno

terapijo. Kombinacije teh učinkov se imenujejo sindrom infuzije propofola. Do njih je prišlo predvsem pri bolnikih z resnimi poškodbami glave ali otrocih z okužbami dihalnih poti, ki so dobili večje odmerke, kot so priporočeni za sedacijo odraslih bolnikov v enoti za intenzivno terapijo.

Glavni faktorji tveganja za pojav teh neželenih učinkov so: zmanjšan dovod kisika v tkiva; resna nevrološka poškodba in/ali sepsa; visoki odmerki ene ali več farmakoloških učinkovin kot so: vazokonstriktorji, steroidi, inotropi in/ali propofol (običajno pri hitrosti infundiranja, ki presega 4 mg/kg/uro v času več kot 48 ur).

Lečeči zdravniki morajo biti pozorni na te učinke pri bolnikih, pri katerih obstajajo zgoraj navedeni dejavniki tveganja, in morajo ob prvem pojavu zgoraj opisanih simptomov razmisliti o znižanju odmerka propofola ali prekinitvi njegove uporabe. Vse sedative in ostale zdravilne učinkovine, ki se jih uporablja v enoti za intenzivno terapijo, je treba titrirati, da se vzdržujejo optimalna preskrba s kisikom in optimalni hemodinamski parametri. Bolnikom z zvišanim intrakranialnim tlakom je treba med takšnimi spremembami zdravljenja nuditi ustrezno zdravljenje za vzdrževanje perfuzijskega tlaka možganov. Lečeče zdravnike je treba opozoriti, naj ne presežejo odmerka 4 mg/kg/uro, če je le mogoče.

Za bolnike z motnjami v presnovi maščob in drugimi stanji, ki zahtevajo previdnost pri uporabi lipidnih emulzij, je treba ustrezno skrbeti.

Pri bolnikih z velikim tveganjem preobremenitve z maščobami se pri dajanju propofola priporoča spremljanje ravni lipidov v krvi. Ob pojavu znakov nezadostnega izločanja maščob je treba dajanje propofola ustrezno prilagoditi. Če bolnik sočasno z emulzijo propofola prejema tudi infuzijo lipidov, je potrebno skupno količino maščob ustrezno zmanjšati ob upoštevanju količine infundiranega lipida, vsebovanega v formulaciji propofola; 1,0 ml zdravila propofol Hospira vsebuje približno 0,1 g maščob.

Dodatni previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z mitohondrijsko boleznijo. Ti bolniki so lahko dovzetni za poslabšanje bolezni med anestezijo, operacijami ali zdravljenjem v enoti za intenzivno terapijo. Za te bolnike se priporoča vzdrževanje normotermije, dajanje ogljikovih hidratov in dobra hidracija. Zgodnji znaki poslabšanja mitohondrijske bolezni so lahko podobni »sindromu infuzije propofola«.

Propofol ne vsebuje protimikrobnih konzervansov in dovoljuje rast mikroorganizmov.

Kadar je treba propofol aspirirati, ga moramo aseptično potegniti v sterilno injekcijsko brizgo ali set za infundiranje takoj po prelomu pečata na viali. Zdravilo je treba uporabiti takoj. V času trajanja infuzije morajo biti zagotovljeni aseptični pogoji tako za ravnanje s propofolom kot tudi z opremo za infundiranje. Infuzijska tekočina, dodana infuziji propofola, mora biti dodana na mestu, ki je blizu venske kanili. Propofol se ne sme dajati preko mikrobiološkega filtra. Propofol in brizge, ki vsebujejo propofol, so za enkratno uporabo pri posameznem bolniku. Skladno z uveljavljenimi smernicami za uporabo lipidnih emulzij infuzija preko istega infuzijskega sistema ne sme trajati dlje kot 12 ur. Po posamezni infuziji (največ 12 ur) je treba morebitni preostanek propofola in opremo za infundiranje zavreči. Infundiranje po potrebi lahko ponovimo.

Zdravilo Propofol Hospira vsebuje približno 0,016 mmol (0,4 mg) natrija na ml.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Propofol je bil uporabljen pri spinalni in epiduralni anesteziji in skupaj z zdravili, ki se običajno uporabljajo za premedikacijo, z zviralcem živčno-mišičnega prenosa, inhalacijskimi anestetiki in analgetiki; farmakoloških nezdržljivosti niso zaznali. Pri uporabi splošne anestezije ali sedacije kot dopolnila k regionalnim anestezijskim tehnikam bodo morda potrebni nižji odmerki propofola. Poročali so o hudi hipotenziji po indukciji anestezije s propofolom pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z rifampicinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost propofola med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Propofola se ne sme dajati nosečnicam, razen kadar je to nujno potrebno.

Propofol prehaja skozi placento in lahko povzroči depresijo dihanja novorojenčka. Propofol pa se lahko uporablja med induciranim splavom.

Dojenje

Študije pri doječih materah so pokazale, da se majhne količine propofola izločajo v materino mleko. Ženske naj zato ne bi dojile 24 ur po prejetem odmerku propofola. Mleko, nastalo med tem časom, je treba zavreči.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom je treba povedati, naj se izogibajo vožnji in upravljanju s stroji ali delu v potencialno nevarnih situacijah. Zmanjšanja sposobnosti zaradi propofola po 12 urah navadno ni več zaznati (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Uvod v anestezijo in vzdrževanje anestezije ali sedacije s propofolom poteka običajno brez zapletov z minimalnimi znaki vzbujenja. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so farmakološko predvidljivi neželeni učinki anestetika ali sedativa, kot je hipotenzija. Narava, resnost in pojavnost neželenih učinkov pri bolnikih, ki so prejeli propofol, so lahko povezani z zdravstvenim stanjem bolnika in z operativnim ali terapevtskim postopkom.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej, z uporabo naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica neželenih učinkov zdravila

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	zelo redki	anafilaksa - lahko vključuje tudi angioedem, bronhospazem, eritem in hipotenzijo
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	Diabetes insipidus
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	metabolna acidoza ⁽⁵⁾ , hiperkaliemija ⁽⁵⁾ , hiperlipidemija ⁽⁵⁾
<i>Psihiatrične motnje:</i>	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	evforično počutje, zloraba zdravila in odvisnost od zdravila ⁽⁸⁾
<i>Bolezni živčevja:</i>	pogosti	glavobol med okrevanjem
	redki	epileptiformni gibi vključno s konvulzijami, opistotonus med indukcijo, vzdrževanjem in okrevanjem
	zelo redki	postoperativna nezavest
	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	nehoteni gibi
<i>Srčne bolezni:</i>	pogosti	bradikardija ⁽¹⁾
	zelo redki	pljučni edem
	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	srčna aritmija ⁽⁵⁾ , srčno popuščanje ⁽⁵⁾ , ⁽⁷⁾

<i>Žilne bolezni:</i>	pogosti	hipotenzija ⁽²⁾
	občasni	tromboza in flebitis
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	pogosti	prehodna apneja med indukcijo
	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	respiratorna depresija (odvisna od odmerka)
<i>Bolezni prebavil:</i>	pogosti	navzeja in bruhanje med fazo okrevanja
	zelo redki	pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	hepatomegalija ⁽⁵⁾
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	rabdomioliza ^{(3), (5)}
<i>Bolezni sečil:</i>	zelo redki	razbarvanje urina po dolgotrajni aplikaciji zdravila
	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	odpoved ledvic ⁽⁵⁾
<i>Motnje reprodukcije in bolezni dojk:</i>	zelo redki	spolna disinhibicija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	zelo pogosti:	lokalna bolečina med injiciranjem ⁽⁴⁾
	zelo redki	nekroza tkiva ⁽¹⁰⁾ po nenamerni ekstravaskularni aplikaciji
	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	lokalne bolečine, otekanje po nenamerni ekstravaskularni aplikaciji
<i>Preiskave:</i>	pogostnost neznana ⁽⁹⁾	EKG tipa Brugada ^{(5), (6)}
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih:</i>	zelo redki	postoperativno povišanje telesne temperature

⁽¹⁾ Hude bradikardije so redke. Poročali so o posameznih primerih progresije v asistolo.

⁽²⁾ Včasih je zaradi hipotenzije treba uporabiti intravenske tekočine in zmanjšati hitrost dajanja propofola.

⁽³⁾ V zelo redkih primerih so pri odmerkih propofola nad 4 mg/kg/uro, danih v enotah intenzivne nege za sedacijo, poročali o primerih rabdomiolize.

⁽⁴⁾ Se lahko zniža, če se uporabijo večje vene na podlakti in antekubitalni fosi. Lokalne bolečine se ob uporabi propofola lahko zmanjša s sočasnim dajanjem lidokaina.

⁽⁵⁾ Kombinacije teh učinkov, o katerih se poroča kot o "sindromu infuzije propofola", se pojavlja pri resno obolelih, ki imajo pogosto več faktorjev tveganja za nastanek omenjenih učinkov, glejte poglavje 4.4.

⁽⁶⁾ EKG tipa Brugada - zvišan segment ST in izvotljen val T v EKG.

⁽⁷⁾ Hitro napredujoče popuščenje srca (v nekaterih primerih s smrtnim izidom) pri odraslih. V takšnih primerih se srčno popuščenje običajno ni odzvalo na podporno inotropno zdravljenje.

⁽⁸⁾ Zloraba zdravila in odvisnost od zdravila (propofola), zlasti s strani zdravstvenih delavcev.

⁽⁹⁾ Neznana, ker pogostnosti na osnovi razpoložljivih podatkov iz kliničnih poizkusov ni mogoče oceniti.

⁽¹⁰⁾ O nekrozi tkiv so poročali v primerih tkiv z okvarjeno viabilnostjo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Slučajni preveliki odmerki lahko povzročijo depresijo dihal ter srca in ožilja.

Respiratorno depresijo je treba zdraviti z umetno ventilacijo s kisikom. Ob kardiovaskularni depresiji bo morda potrebno znižati bolnikovo vzglavje, in v primeru hude depresije aplicirati zdravila za povečanje volumna plazme ter zdravila za zviševanje tlaka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi splošni anestetiki, oznaka ATC: N01AX10

Propofol (2, 6-diizopropilfenol) je kratkotrajno delujoči splošni anestetik s hitrim nastopom delovanja v približno 30 sekundah. Okrevanje po anesteziji je običajno hitro. Mehanizem delovanja je kot pri vseh anestetikih slabo razumljen. Menijo, da propofol izkazuje svoje sedativno/anestetično delovanje s pozitivno modulacijo zaviralne funkcije živčnega prenašalca GABA preko GABA_A receptorjev, ki jih aktivirajo ligandi.

V splošnem je po dajanju propofola za uvod v anestezijo in vzdrževanje anestezije opaziti znižanje arterijskega krvnega tlaka in majhne spremembe srčne frekvence. Vendar hemodinamski parametri med vzdrževanjem anestezije običajno ostajajo relativno stabilni in je pojavnost neugodnih hemodinamskih sprememb nizka.

Čeprav po dajanju propofola lahko pride do depresije dihanja, so vsi učinki kvalitativno podobni učinkom intravenskih anestetikov in v klinični praksi lahko obvladljivi.

Propofol zmanjša pretok krvi skozi možgane, intrakranialni tlak in presnovo v možganih. Znižanje intrakranialnega tlaka je večje pri bolnikih, ki imajo povišan izhodiščni intrakranialni tlak.

Okrevanje po anesteziji je običajno hitro in bolniku se hitro povrne zavest, navzeja in bruhanje po operaciji sta redka.

V splošnem se navzeja in bruhanje po operaciji po anesteziji s propofolom pojavita redkeje kot po anesteziji z inhalacijskimi anestetiki. Obstajajo dokazi, da bi bilo to lahko povezano z zmanjšanim emetičnim potencialom propofola.

Propofol v koncentracijah, za katere je verjetno, da se pojavljajo v klinični praksi, ne zavira sinteze adrenokortikoidnih hormonov.

Omejene študije glede trajanja anestezije na osnovi propofola pri otrocih kažejo, da sta varnost in učinkovitost pri trajanju anestezije do 4 ur nespremenjeni. Literaturni podatki navajajo, da varnost in učinkovitost pri otrocih v podaljšanih postopkih ostaneta nespremenjeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Propofol se hitro porazdeli in hitro izloči iz telesa (celokupni telesni očistek 1,5-2 litra/minuto). Očistek je posledica presnovnih procesov, večinoma v jetrih, kjer je odvisen od pretoka krvi in pri katerih nastajajo neaktivni konjugati propofola in ustreznega kinola, ki se izločajo z urinom.

Upad koncentracij propofola po bolusnem odmerku ali prekinitvi infuzije lahko opišemo z odprtim modelom treh razdelkov z zelo hitro porazdelitvijo (razpolovni čas 2-4 minute), hitrim izločanjem (razpolovni čas 30-60 minut) in počasnejšo zaključno fazo, ki predstavlja prerazporeditev propofola iz slabo prekravljenih tkiv.

Kadar se propofol uporablja za vzdrževanje anestezije, se krvne koncentracije asimptotično približujejo vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri dani hitrosti infundiranja. Farmakokinetika je linearna v celotnem obsegu priporočenih hitrosti infundiranja propofola.

Po enkratnem intravenskem odmerku 3 mg/kg, se očistek propofola/kg telesne mase poveča s starostjo kot sledi: mediana očistka je bila znatno nižja pri novorojenčkih, mlajših od 1 meseca (n=25) (20 ml/kg/min) v primerjavi s starejšimi otroci (n=36, v starosti od 4 mesecev do 7 let). Poleg tega je bila pri novorojenčkih prisotna znatna inter-individualna variabilnost (razpon od 3,7 -78 ml/kg/min). Zaradi maloštevilnih podatkov iz preizkušanj, ki kažejo na veliko variabilnost, za to starostno skupino ni mogoče določiti priporočenega odmerka.

Mediani očistek propofola pri starejših otrocih po enkratnem bolusnem odmerku 3 mg/kg je bil 37,5 ml/min/kg (4-24 mesecev) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11-43 mesecev) (n=6), 48 ml/min/kg (1-3 leta)(n=12), 28,2 ml/min/kg (4-7 let)(n=10) v primerjavi s 23,6 ml/min/kg pri odraslih (n=6).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na temelju običajnih raziskav toksičnosti ponavljajočih se odmerkov ali genotoksičnosti niso razkrili nobene posebne nevarnosti za ljudi.

Razskave karcinogenosti niso bile izvedene.

Raziskave reproduktivne toksičnosti so pokazale učinke, povezane s farmakodinamičnimi lastnostmi propofola, samo pri visokih odmerkih. Teratogenih učinkov niso opazili.

V študijah lokalne tolerance zdravila je intramuskularna injekcija povzročila poškodbo tkiva okrog mesta injiciranja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

rafinirano sojino olje
jajčni fosfolipidi
glicerol
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Mišičnih relaksantov, kot sta atrakurij in mivakurij, se ne sme dati skozi isti infuzijski sistem kot zdravilo Propofol Hospira brez predhodnega izpiranja.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprto zdravilo:
2 leti

Po prvem odprtju:
Zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju.

Po redčenju:

Kemijska in fizikalna stabilnost za uporabo pripravljene zdravila sta bili dokazani za največ 6 ur pri temperaturi do 25°C.

Z mikrobiološkega vidika je treba raztopino uporabiti takoj, razen če metoda odpiranja/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml, 50 ml ali 100 ml steklene vial iz prozornega stekla tipa I z bromobutilnimi gumijastimi zamaški in zaporkami iz aluminija.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10 ali 20 vial v škatli ali ovoju.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsebnike je treba pred uporabo pretresti.

Parenteralne pripravke je treba pred uporabo pregledati na prisotnost visnih delcev. Če opazite vidne delce, emulzije ne smete uporabiti.

Če po stresanju opazite dve plasti, emulzije ne smete uporabiti.

Zdravilo Propofol Hospira je namenjeno enkratni uporabi pri enem bolniku. Ves morebitni preostanek zdravila po enkratni uporabi zdravila je treba uničiti.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pred uporabo je treba gumijasti zamašek očistiti z medicinskim alkoholom (pršilo ali omočene blazinice).

Redčenje in sočasna uporaba zdravila propofola Hospira z drugimi zdravili ali infuzijskimi tekočinami (glejte tudi razdelek 'Dodatni previdnostni ukrepi' v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)

Tehnika sočasne uporabe	Dodatek ali tekočina za redčenje	Način priprave	Previdnostni ukrepi
predhodno mešanje	5 % raztopina glukoze za intravensko infundiranje	Zmešajte 1 del zdravila Propofol Hospira z največ 4 deli 5% raztopine glukoze za intravensko infundiranje v steklenih infuzijskih steklenicah.	Pripravite po aseptičnem postopku tik pred uporabo. Zmes je stabilna do 6 ur.
	raztopina lidokainijevega	Zmešajte 20 delov zdravila Propofol Hospira z do 1 delom 0,5 % ali 1 %	Zmes pripravite aseptično tik pred

	klorida za injiciranje (0,5 % ali 1 %, brez konzervansov)	raztopine lidokainijevega klorida za injiciranje.	uporabo. Uporabite le za uvod v anestezijo.
	raztopina alfentanila za injiciranje (500 mikrogramov/ml)	Zmešajte zdravilo Propofol Hospira z raztopino alfentanila za injiciranje v razmerju 20:1 do 50:1 v/v.	Zmes pripravite aseptično; uporabite v 6 urah po pripravi.
sočasna uporaba preko Y-nastavka	5 % raztopina glukoze za intravensko infundiranje	uporabite sočasno preko Y-nastavka	Y-nastavek namestite blizu mesta injiciranja.
	0,9 % raztopina natrijevega klorida za intravensko infundiranje	kot zgoraj	kot zgoraj
	4 % raztopina glukoze in 0,18 % raztopina natrijevega klorida za intravensko infundiranje	kot zgoraj	kot zgoraj

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
United Kingdom

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02252/001-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 10. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 12. 2015