

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulzija za injiciranje ali infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Propofol-Lipuro 10 mg/ml vsebuje

	v 1 ml	v 10 ml ampuli	v 20 ml ampuli ali viali	v 50 ml viali	v 100 ml viali
propofol	10 mg	100 mg	200 mg	500 mg	1000 mg

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml emulzije za injiciranje ali infundiranje vsebuje:

rafinirano sojino olje                      50 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

emulzija za injiciranje ali infundiranje

Bela, mlečna emulzija tipa olje v vodi.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Propofol-Lipuro 10 mg/ml je kratko delujoči intravenski splošni anestetik za:

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Splošna navodila

Zdravilo Propofol-Lipuro se lahko uporablja samo v bolnišnicah ali ustrezno opremljenih ambulantah, uporabljajo pa ga lahko samo zdravniki, usposobljeni za anestezijo ali skrb za bolnike v enotah intenzivne nege. Potreben je stalen nadzor delovanja obtočil in dihal (npr. EKG, pulzni oksimeter). Oprema za vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti, za umetno ventilacijo in druga oprema za oživljanje morajo biti ves čas takoj na razpolago. Za sedacijo med operativnim ali diagnostičnim posegom naj zdravila Propofol-Lipuro ne daje ista oseba, ki izvaja operativni ali diagnostični poseg.

V splošnem so poleg zdravila Propofol-Lipuro sočasno potrebna dodatna analgetična zdravila.

## Odmerjanje

Zdravilo Propofol-Lipuro se daje intravensko. Odmerek se prilagaja individualno glede na bolnikov odziv.

- *Splošna anestezija pri odraslih*

### Uvod v anestezijo:

Za uvod v anestezijo je treba zdravilo Propofol-Lipuro titrirati (20 do 40 mg propofola vsakih 10 sekund) glede na bolnikov odziv, dokler klinični znaki ne pokažejo nastopa anestezije. Večina odraslih bolnikov, mlajših od 55 let, bo verjetno potrebovala 1,5 do 2,5 mg/kg telesne mase. Pri starejših bolnikih in bolnikih, ki so po ASA lestvici razvrščeni v razred III in IV, zlasti bolnikov s prizadetim delovanjem srca, bodo potrebni nižji odmerki in je celokupni odmerek zdravila Propofol-Lipuro 10 mg/ml lahko zmanjšan na najmanj 1 mg/kg telesne mase. Pri teh bolnikih je treba uporabiti manjšo hitrost infuzije (približno 2 ml, kar ustreza 20 mg, vsakih 10 sekund).

### Vzdrževanje anestezije:

Anestezija se lahko vzdržuje z dajanjem zdravila Propofol-Lipuro ali v obliki neprekinjene infuzije ali s ponavljajočimi se bolusnimi injekcijami. Če se uporablja tehnika s ponavljajočimi se bolusnimi injekcijami, se lahko daje v odmerkih od 25 mg (2,5 ml zdravila Propofol-Lipuro 10 mg/ml) do 50 mg (5,0 ml zdravila Propofol-Lipuro 10 mg/ml) glede na klinične potrebe. Za vzdrževanje anestezije z neprekinjeno infuzijo so potrebni odmerki običajno v razponu od 4 - 12 mg/kg telesne mase/uro. Pri starejših bolnikih, pri bolnikih v slabem splošnem stanju, pri bolnikih, ki so po ASA lestvici razvrščeni v razred III ali IV, pri hipovolemičnih bolnikih in bolnikih s hipoproteinemijo bo morda potreben manjši odmerek, kar je odvisno tudi od resnosti bolnikovega stanja in uporabljene tehnike anestezije.

Hitrega bolusnega dajanja (enkratnega ali ponavljajočega se) se ne sme uporabljati pri starejših ljudeh, saj lahko to povzroči kardiorespiratorno depresijo.

- *Splošna anestezija pri otrocih, starejših od 1 meseca*

### Uvod v anestezijo:

Za uvod v anestezijo je treba zdravilo Propofol-Lipuro titrirati počasi glede na bolnikov odziv, dokler klinični znaki ne pokažejo nastopa anestezije. Odmerek je treba prilagoditi glede na starost in/ali telesno maso.

Večina bolnikov, starejših od 8 let, bo za uvod v anestezijo potrebovala približno 2,5 mg propofola/kg telesne mase. Pri mlajših otrocih, zlasti pri tistih, starih od 1 meseca do 3 let, bodo morda potrebni višji odmerki (2,5 - 4 mg/kg telesne mase).

### Vzdrževanje splošne anestezije:

Potrebno globino anestezije lahko vzdržujemo z dajanjem zdravila Propofol-Lipuro, kot infuzijo ali s ponavljajočimi se bolusnimi injekcijami. Potrebna hitrost vnosa se med bolniki zelo spreminja, vendar pa s hitrostjo v razponu od 9 – 15 mg/kg/uro običajno dosežemo zadovoljivo anestezijo. Pri mlajših otrocih, zlasti pri tistih, starih od 1 meseca do 3 let, bodo morda potrebni višji odmerki.

Pri bolnikih, ki so po ASA lestvici razvrščeni v razred III ali IV so priporočljivi nižji odmerki (glejte tudi poglavje 4.4).

- *Sedacija ventiliranih bolnikov v enotah intenzivne nege*

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

Propofol ni indiciran za sedacijo bolnikov v intenzivni negi, ki so stari 16 let ali manj (glejte poglavje 4.3).

Dajanje propofola preko sistema ciljno nadzorovane infuzije (TCI) za sedacijo v enotah intenzivne nege ni priporočljivo.

- *Sedacija pri diagnostičnih in kirurških posegih pri odraslih*

Za zagotavljanje sedacije med kirurškimi in diagnostičnimi posegi je treba odmerke in hitrost vnosa prilagoditi glede na klinični odziv. Večina bolnikov bo za nastop sedacije potrebovala 0,5 - 1 mg/kg telesne mase v trajanju od 1 do 5 minut. Vzdrževanje sedacije se lahko doseže s titriranjem infuzije zdravila Propofol-Lipuro do zelene stopnje sedacije. Večina bolnikov bo potrebovala 1,5 - 4,5 mg/kg telesne mase/uro. Če je potrebno hitro povečanje globine sedacije, je infuzijo mogoče zamenjati z bolusno injekcijo 10 - 20 mg (1 - 2 ml zdravila Propofol-Lipuro 10 mg/ml).

Pri bolnikih, starejših od 55 let in bolnikih, ki so po ASA lestvici razvrščeni v razred III in IV, bodo morda potrebni manjši odmerki zdravila Propofol-Lipuro in zmanjšana hitrost infuzije.

Hitrega bolusnega dajanja (enkratnega ali ponavljajočega se) se ne sme uporabljati pri starejših ljudeh, saj lahko to povzroči kardiorespiratorno depresijo.

- *Sedacija pri diagnostičnih in kirurških posegih pri otrocih, starejših od 1 meseca*

Odmerke in hitrost vnosa moramo prilagoditi glede na potrebno globino 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 zdravila Propofol-Lipuro do zelene stopnje sedacije. Večina bolnikov bo potrebovala 1,5 - 9 mg propofola/kg/uro. Če potrebujemo hitro povečanje globine sedacije, lahko infuzijo nadomestimo z bolusno injekcijo v odmerku do 1 mg/kg telesne mase.

Pri bolnikih, ki so po ASA lestvici razvrščeni v razred III ali IV, bodo morda potrebni nižji odmerki.

## **Način in trajanje uporabe**

- *Način uporabe*

intravenska uporaba

Zdravilo Propofol-Lipuro se daje nerazredčeno z injekcijo ali z neprekinjeno infuzijo, bodisi nerazredčeno ali razredčeno v raztopini glukoze 50 mg/ml (5 % m/V) ali raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 % m/V) ali v raztopini natrijevega klorida 1,8 mg/ml (0,18 % m/V) in raztopini glukoze 40 mg/ml (4 % m/V) (glejte poglavje 6.6).

Vsebnike je treba pred uporabo pretresti.

Pred uporabo je treba vrat ampule ali površino gumijastega zamaška viala očistiti z medicinskim alkoholom (pršilo ali blazinice). Po uporabi je treba odprte vsebnike zavreči.

Zdravilo Propofol-Lipuro ne vsebuje protimikrobnih konzervansov in podpira rast mikroorganizmov. Zaradi tega je treba zdravilo Propofol-Lipuro aseptično potegniti v sterilno injekcijsko brizgo ali set za infundiranje takoj po odprtju ampule ali prelomu pečata na viali. Zdravilo je treba uporabiti takoj. V celotnem času dajanja zdravila morajo biti zagotovljeni aseptični pogoji tako za ravnanje z zdravilom Propofol-Lipuro kot tudi za ravnanje z opremo za infundiranje.

Morebitna zdravila ali tekočine, dodane infuziji zdravila Propofol-Lipuro med potekom infuzije, morajo biti dodane na mestu, ki je blizu venski kanili. Če se uporabljajo infuzijski seti s filtri, morajo biti le ti prepustni za lipide.

Vsebina ene viala zdravila Propofol-Lipuro in vsaka injekcijska brizga, ki vsebuje zdravilo Propofol-Lipuro, je namenjena **enkratni uporabi** pri **enem** bolniku.

#### Infuzija nerazredčenega zdravila Propofol-Lipuro

Pri uporabi zdravila Propofol-Lipuro v obliki neprekinjene infuzije je za nadzorovanje hitrosti infuzije priporočljivo vedno uporabiti birete, števec kapljic, črpalke za injekcijske brizge ali volumetrične infuzijske črpalke.

Kot velja za parenteralno uporabo vseh vrst maščobnih emulzij, trajanje neprekinjene infuzije zdravila Propofol-Lipuro iz **enega** infuzijskega sistema ne sme presegati 12 ur. Infuzijsko linijo in rezervoar zdravila Propofol-Lipuro je treba odstraniti in zamenjati najpozneje po 12 urah. Vsak ostanek zdravila Propofol-Lipuro, ki ostane po koncu infuzije ali po zamenjavi infuzijskega sistema, je treba zavreči.

#### Infuzija razredčenega zdravila Propofol-Lipuro

Pri uporabi infuzije razredčenega zdravila Propofol-Lipuro moramo za nadzorovanje hitrosti infuzije in da se izognemo tveganju zaradi pomotoma nenadzorovane infuzije velikih volumnov razredčenega zdravila Propofol-Lipuro vedno uporabiti birete, števec kapljic črpalke za injekcijske brizge ali volumetrične infuzijske črpalke.

Največje razredčenje ne sme preseči redčenja 1 dela zdravila Propofol-Lipuro s 4 deli raztopine glukoze 50 mg/ml (5 % m/V) ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 % m/V) ali raztopine natrijevega klorida 1,8 mg/ml (0,18 % m/V) in raztopine glukoze 40 mg/ml (4 % m/V) (najmanjša koncentracija je 2 mg propofola/ml). Mešanico je treba pripraviti aseptično tik pred dajanjem in jo je treba porabiti v 6 urah od priprave.

Za zmanjšanje bolečine ob začetnem injiciranju lahko zdravilo Propofol-Lipuro mešamo z 1 % injekcijo lidokaina, ki ne vsebuje konzervansa (zmešajte 20 delov zdravila Propofol-Lipuro z do 1 delom 1 % injekcije lidokaina).

Pred dajanjem mišičnih relaksantov atrakurija in mivakurija za zdravilom Propofol-Lipuro skozi isto intravensko linijo je priporočljivo, da se intravensko linijo izpere.

Propofol se lahko uporablja tudi preko sistema ciljno nadzorovane infuzije. Ker so na trgu na voljo različni sistemi, je za priporočeno odmerjanje treba upoštevati proizvajalčeva navodila za uporabo sistema.

- *Trajanje uporabe*

Zdravilo Propofol-Lipuro se lahko daje največ 7 dni.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, sojo, arašide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Propofol-Lipuro se ne sme uporabljati za sedacijo pri intenzivni negi bolnikov, starih 16 let ali manj. Varnost in učinkovitost pri teh starostnih skupinah še nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Propofol morajo dajati osebe, ki so usposobljene za izvajanje anestezije (ali, kjer je to primerno, zdravniki, usposobljeni za nego bolnikov na intenzivni negi).

Potreben je stalen nadzor bolnikov, oprema za vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti, za umetno ventilacijo, in bogatenje s kisikom ter druga oprema za oživljanje mora biti ves čas takoj na razpolago. Osebe, ki opravljajo diagnostični ali kirurški poseg, propofola ne smejo dajati.

Poročali so o zlorabah in o odvisnosti od propofola, pretežno s strani zdravstvenih delavcev. Kot pri drugih splošnih anestetikih lahko dajanje propofola brez nadzora dihalnih poti povzroči usodne respiratorne zaplete.

Kadar se propofol daje za zavestno sedacijo, za kirurške in diagnostične postopke, moramo bolnike stalno spremljati, da bi prepoznali zgodnje znake hipotenzije, obstrukcije dihalnih poti in zmanjšanja zasičenosti s kisikom.

Kadar se propofol uporablja za sedacijo 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 odпустimo, mora po uporabi propofola preteči ustrezen čas, da zagotovimo popolno okrevanje bolnika. 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 za nezavestnega bolnika ustrezno poskrbeti.

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

- da lahko v spremstvu druge osebe zapusti kraj, kjer je prejel zdravilo,
- kdaj je primerno znova začeti z nevarnimi opravili ali opravili, ki zahtevajo spretnost, kot je na primer vožnja,
- o uporabi drugih učinkovin, ki morda sedirajo (npr. benzodiazepinov, opiatov, alkohola).

Kot pri vseh intravenskih anestetičnih učinkovinah je treba biti previden pri bolnikih z okvaro srca, dihal, ledvic ali jeter ali pri hipovolemičnih ali oslabeledih bolnikih (glejte tudi poglavje 4.2).

Očistek propofola je odvisen od pretoka krvi, zato bo sočasna uporaba zdravil, ki zmanjšajo minutni volumen srca, prav tako zmanjšala očistek propofola.

Propofol nima vagolitične aktivnosti in ga omenjajo v povezavi s pojavom (včasih resne) bradikardije in tudi 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 v povezavi z drugim zdravilom, za katerega je verjetno, da bo povzročilo bradikardijo.

Kadar se propofol daje bolniku z epilepsijo, obstaja tveganje za pojav konvulzije.

Za bolnike z okvarjeno presnovo maščob in drugimi stanji, ki zahtevajo previdno uporabo lipidnih emulzij, je treba ustrezno skrbeti.

Bolniki s hipoproteinemijo imajo lahko večje tveganje za neželene dogodke na podlagi večjega deleža nevezanega propofola. Pri teh bolnikih je priporočljivo zmanjšanje odmerka (glejte tudi poglavje 4.2).

### **Pediatrična populacija**

Pri novorojencih uporaba propofola ni priporočljiva, saj ta skupina bolnikov ni bila v celoti 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 povzroči hudo kardiovaskularno depresijo.

Propofol se ne sme uporabljati za sedacijo pri intenzivni negi bolnikov, starih 16 let ali manj, ker varnost in učinkovitost propofola za sedacijo pri tej starostni skupini še nista bili dokazani (glejte poglavje 4.3).

### **Priporočila za upravljanje oddelka za intenzivno nego**

Uporaba propofola za sedacijo v oddelku za intenzivno nego je bila povezana s konstelacijo presnovnih motenj in odpovedmi organskega sistema, ki so lahko povzročile smrt. Poročajo o kombinacijah naslednjih učinkov: metabolna acidoza, rhabdomioliza, hiperkalemija, hepatomegalija, odpoved ledvic, hiperlipidemija, srčna aritmija, EKG tipa Brugada (zvišan segment ST in izvotljen val T) in hitro napredujoča odpoved srca, ki se običajno ne odziva na inotropno podporno zdravljenje. Kombinacije teh učinkov so imenovali **sindrom infuzije propofola**. Ti učinki so bili najpogosteje opaženi pri bolnikih s hudimi poškodbami glave in pri otrocih z okužbami dihalnih poti, ki so prejeli odmerke, višje od odmerkov priporočenih za sedacijo odraslih bolnikov v oddelku za intenzivno nego.

Glavni faktorji tveganja za nastanek teh učinkov so naslednji: zmanjšan dovod kisika v tkiva; resna nevrološka poškodba in/ali sepsa; visoki odmerki enega ali več od naslednjih farmakoloških učinkovin - vazokonstriktorjev, steroidov, inotropov in/ali propofola (običajno pri odmerkih, ki presegajo 4 mg/kg/h, za več kot 48 ur).

Lečeči zdravniki morajo biti pozorni na te učinke pri bolnikih z zgoraj naštetimi faktorji tveganja in ko se zgoraj naštetimi znaki razvijejo, nemudoma prekiniti zdravljenje s propofolom. Vse sedative in ostale zdravilne učinkovine, ki se jih uporablja na oddelku za intenzivno nego (ICU), je treba titrirati, da se vzdržujejo optimalna preskrba s kisikom in optimalni hemodinamski parametri. Bolnikom z zvišanim intrakranialnim tlakom (ICP) je treba med takšnimi spremembami zdravljenja nuditi ustrezno zdravljenje za podporo perfuzijskega tlaka možganov. Lečeče zdravnike opozarjamo, da po možnosti ne presežejo odmerka 4 mg/kg/h.

Pri bolnikih z motnjami v presnovi maščob in drugimi stanji, kjer je potrebna previdna uporaba maščobnih emulzij, je treba ustrezno nadzorovati.

Priporočamo, da se bolnikom z nevarnostjo preobremenitve z maščobami, ki bodo prejeli propofol, nadzoruje raven lipidov v krvi. Če se pri tem ugotovi, da se maščobe ne izločajo ustrezno iz telesa, je treba prilagoditi dajanje propofola. Če se bolniku sočasno daje drug intravenski lipid, je treba to količino ustrezno zmanjšati, pri čemer moramo upoštevati količino infundiranega lipida v formulaciji propofola; 1,0 ml zdravila Propofol-Lipuro vsebuje 0,1 g maščob.

### **Dodatni previdnostni ukrepi**

Pri zdravljenju bolnikov z mitohondrijsko boleznijo je potrebna previdnost. Ti bolniki so lahko dovzetni za poslabšanje njihove bolezni med anestezijo, operacijo in nego v oddelku za intenzivno nego. Za te bolnike je priporočeno vzdrževanje normalne telesne temperature, zagotavljanje ogljikovih hidratov in dobra hidracija. Zgodnji znaki poslabšanja mitohondrijske bolezni in 'sindroma infuzije propofola' so lahko podobni.

Zdravilo Propofol-Lipuro ne vsebuje protimikrobnih konzervansov in podpira rast mikroorganizmov.

Kadar je treba propofol aspirirati, ga moramo aseptično potegniti v sterilno injekcijsko brizgo ali set za infundiranje, takoj po odprtju ampule ali prelomu pečata na viali. Zdravilo je treba uporabiti takoj. V času trajanja infuzije morajo biti zagotovljeni aseptični pogoji tako za propofol kot za opremo za infundiranje.

Propofol in brizge, ki vsebujejo propofol, so za enkratno uporabo pri posameznemu bolniku. V skladu z uveljavljenimi smernicami za druge lipidne emulzije enkratna infuzija propofola ne sme trajati dlje

kot 12 ur. Infuzijsko linijo in rezervoar propofola je treba odstraniti in zamenjati najpozneje po 12 urah ali ob koncu postopka; naredimo tisto, kar nastopi prej.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Propofol se uporablja pri spinalni in epiduralni anesteziji in z zdravili, ki jih običajno uporabljamo za premedikacijo, z zdravili za živčno-mišično blokado, inhalacijskimi zdravili in analgetiki; farmakoloških nezdružljivosti niso zaznali. Pri uporabi splošne anestezije ali sedacije kot dopolnila k regionalni anestezijski tehniki, lahko uporabljamo nižje odmerke propofola.

Sočasna uporaba drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema, kot so premedikacijska zdravila, inhalacijska zdravila in analgetiki, lahko poveča sedacijski, anestetični in kardiorespiratorni učinek propofola.

Pri bolnikih zdravljenih z rifampicinom so poročali o hudi hipotenziji po uvodu v anestezijo s propofolom.

Pri bolnikih, ki jemljejo valproat, je bila opažena potreba po nižjih odmerkih propofola. Ob sočasnem jemanju obeh učinkovin je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka propofola.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Varnost propofola med nosečnostjo ni bila ugotovljena.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

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 odmerku propofola. Mleko, izločeno med tem časom, je treba zavreči.

##### Plodnost

Podatki niso na voljo.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolnikom je treba povedati, da je sposobnost pri zapletenih nalogah, kot sta vožnja in upravljanje strojev, še nekaj časa po uporabi propofola zmanjšana.

Zmanjšanje sposobnosti zaradi propofola navadno po 12 urah ni več zaznati (glejte poglavje 4.4).

#### **4.8 Neželeni učinki**

Indukcija in vzdrževanje anestezije ali sedacije s propofolom poteka običajno gladko z minimalnimi znaki vznemirjanja. Najpogosteje poročani neželeni učinki so farmakološko predvidljivi stranski učinki anestetika/sedativa, kot je hipotenzija. Narava, resnost in pojavnost neželenih učinkov pri bolnikih, ki prejemajo propofol, so lahko povezani z zdravstvenim stanjem prejemnikov in z operativnimi ali terapevtskimi postopki, ki se jih izvaja.

#### **Preglednica neželenih učinkov zdravila**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	zelo redki (<1/10.000)	anafilaksa vse do anafilaktičnega šoka - lahko vključuje angioedem, bronhospazem, eritem in hipotenzijo
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	pogostnost neznana (9)	metabolna acidoza (5), hiperkalemija (5), hiperlipidemija (5)
<i>Psihiatrične motnje:</i>	zelo redki (<1/10.000)	spolna dezinhibicija
	pogostnost neznana (9)	evforično počutje, zloraba zdravila in odvisnost od zdravila (8)
<i>Bolezni živčevja:</i>	pogosti ( $\geq 1/100$ , <1/10)	glavobol med okrevanjem
	redki ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000)	epilepsiji podobni gibi, tudi konvulzije in opistotonus med indukcijo, vzdrževanjem in okrevanjem
	zelo redki (<1/10.000)	postoperativna nezavest
	pogostnost neznana (9)	nehoteni gibi
<i>Srčne bolezni:</i>	pogosti ( $\geq 1/100$ , <1/10)	bradikardija (1)
	zelo redki (<1/10.000)	pljučni edem
	pogostnost neznana (9)	srčna aritmija (5), srčni zastoj, srčno popuščanje (5),(7)
<i>Žilne bolezni:</i>	pogosti ( $\geq 1/100$ , <1/10)	hipotenzija (2)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:</i>	pogosti ( $\geq 1/100$ , <1/10)	prehodna apneja med indukcijo
	pogostnost neznana (9)	respiratorna depresija (odvisna od odmerka)
<i>Bolezni prebavil:</i>	pogosti ( $\geq 1/100$ , <1/10)	navzeja in bruhanje med okrevanjem
	zelo redki (<1/10.000)	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>Motnje reprodukcije in dojk:</i>	pogostnost neznana (9)	priapizem



<i>Bolezni sečil</i>	zelo redki (<1/10.000)	razbarvanje urina po podaljšanem vnosu zdravila
	pogostnost neznana (9)	odpoved ledvic (5)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	lokalna bolečina ob indukciji (4)
	občasni ( $\geq 1/1000$ , <1/100)	tromboza na mestu injiciranja in flebitis na mestu injiciranja
	zelo redki (<1/10.000)	nekroza tkiva (10) po nenamernem ekstravaskularnem dajanju (11)
	pogostnost neznana (9)	lokalna bolečina, oteklina in vnetje po nenamernem ekstravaskularnem dajanju (11)
<i>Preiskave:</i>	pogostnost neznana (9)	EKG tipa Brugada (5), (6)
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih:</i>	zelo redki (<1/10.000)	postoperativno povišanje telesne temperature

- (1) Resne 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 ICU za sedacijo, poročali o primerih rabdomiolize.
- (4) Se lahko zniža, če se uporabijo večje vene na podlakti in antekubitalni fossi. Lokalne bolečine se pri zdravlilu Propofol-Lipuro lahko zmanjša s sočasnim dajanjem lidokaina.
- (5) Do kombinacije teh učinkov, o katerih se poroča kot o "Sindromu infuzije propofola" lahko pride pri resno bolnih bolnikih, 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 popuščenje srca običajno ni odzvalo na podporno inotropno zdravljenje.
- (8) Zlorabe in odvisnost od propofola, pretežno s strani zdravstvenih delavcev.
- (9) Neznana ko pogostnosti na osnovi razpoložljivih podatkov iz kliničnih poizkusov ni mogoče oceniti.
- (10) Poročali so o nekrozi, kjer bilo tkivo poškodovano.
- (11) Zdravljenje je simptomatsko in lahko vključuje imobilizacijo in, po možnosti, dvig prizadete okončine, hlajenje, natančno opazovanje, po potrebi posvet s kirurgom.

#### 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 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

## *Simptomi*

Nenamerni preveliki odmerki lahko povzročijo kardiovaskularno in respiratorno depresijo.

## *Zdravljenje*

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

#### Mehanizem delovanja, farmakodinamični učinki

Po intravenski injekciji zdravila Propofol-Lipuro hipnotični učinek nastopi hitro. V odvisnosti od hitrosti injiciranja pride do uvoda v anestezijo v 30 do 40 sekundah. Trajanje delovanja je po eni bolusni aplikaciji zdravila zaradi hitrega presnavljanja in izločanja kratko (4 do 6 minut).

Ob upoštevanju priporočene sheme odmerjanja klinično pomembna akumulacija propofola po ponavljajočih se bolusnih injekcijah ali po infuziji ni bila opažena.

Bolnikom se zavest hitro povrne.

Med uvodom v anestezijo se občasno pojavita bradikardija in hipotenzija, verjetno zaradi tega, ker propofol nima vagolitičnega delovanja. Stanje srčnožilnega sistema se v fazi vzdrževanja anestezije običajno vrne v normalno stanje.

#### *Pediatrična populacija*

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

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Po intravenskem vnosu se približno 98 % propofola veže na plazemske beljakovine.

#### Porazdelitev

Po intravenski bolusni aplikaciji začetna koncentracija propofola v krvi zaradi hitre porazdelitve v različne razdelke hitro pade ( $\alpha$ -faza). Razpolovni čas porazdelitve je bil izračunan na 2 – 4 minute.

V fazi izločanja je padeč krvnih koncentracij počasnejši. Eliminacijski razpolovni čas med  $\beta$ -fazo se nahaja v območju 30 – 60 minut. Pozneje postane opazen še tretji, globoki razdelek, ki predstavlja preporazdelitev propofola iz slabo prekravljenih tkiv.

Centralni volumen porazdelitve je v območju 0,2 – 0,79 l/kg telesne mase, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnotežja je v območju 1,8 – 5,3 l/kg telesne mase.

#### Biotransformacija

Propofol se presnavlja večinoma v jetrih, pri tem pa nastajajo glukuronidi propofola in glukuronidni ter sulfatni konjugati ustreznega kinola. Vsi presnovki so neaktivni.

### Izločanje

Propofol se hitro izloča iz telesa (celotni očistek je približno 2 l/min). Očistek nastaja s presnavljanjem, predvsem v jetrih, kjer je odvisen od pretoka krvi. Očistek pri pediatričnih bolnikih je višji od očistka pri odraslih.

Okrog 88 % vnesenega odmerka se izloči v obliki presnovkov v urinu. Samo 0,3 % se izloči nespremenjenega z urinom.

### Pediatrična populacija

Po enkratnem, intravenskem odmerku 3 mg/kg, se očistek propofola/kg telesne mase poveča s starostjo, in sicer: mediana očistka je bila znatno nižja pri novorojencih, mlajših od 1 meseca (n=25) (20 ml/kg/min) v primerjavi s starejšimi otroci (n=36, starosti od 4 mesecev do 7 let).

Poleg tega je pri novorojencih prisotna znatna inter-individualna variabilnost (razpon od 3,7 – 78 ml/kg/min). Zaradi omejenih podatkov iz preskušanj, ki kažejo na veliko variabilnost, pri tej starostni skupini ne moremo določiti priporočenega odmerka.

Mediana očistka za propofol pri starejših otrocih po enkratnem bolusnem odmerku 3 mg/kg je bila 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 let) (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 osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije karcinogenosti niso bile izvedene.

Objavljene študije na živalih (vključno s primati) z odmerki, ki so povzročili lažjo do zmerno anestezijo, kažejo, da uporaba anestetikov v obdobju hitre rasti možganov ali sinaptogeneze povzroča celično izgubo v možganih v razvoju, ki je lahko povezana z dolgotrajnimi kognitivnimi pomanjkljivostmi. Klinični pomen teh nekliničnih ugotovitev ni znan.

Teratogeni učinki niso bili opaženi.

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  
nasičeni srednjeveržni trigliceridi  
glicerol  
jajčni fosfolipidi za injiciranje  
natrijev oleat  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **Po prvem odprtju:**

Uporabite takoj.

**Po razredčitvi v skladu z navodili:**

Z dajanjem razredčene raztopine začnite takoj po pripravi.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ampule iz brezbarvnega stekla tipa I vsebujejo 10 ali 20 ml emulzije.

Viale iz brezbarvnega stekla tipa II, zaprte z bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, vsebujejo 20 ml, 50 ml ali 100 ml emulzije.

Velikosti pakiranja:

steklene ampule: 10 x 10 ml, 5 x 20 ml

steklene vialo: 10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

Vsebnike je treba pred uporabo pretresti.

Samo za enkratno uporabo. Vsak preostanek zdravila je po končani prvi uporabi treba zavreči, glejte poglavje 4.2.

Če po pretresenju vialo opazite dva sloja, zdravila ne smete uporabiti.

Zdravilo Propofol-Lipuro je dovoljeno mešati z naslednjimi raztopinami: raztopino glukoze 50 mg/ml (5 % m/V), raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 % m/V) ali z raztopino natrijevega klorida 1,8 mg/ml (0,18 % m/V) in raztopino glukoze 40 mg/ml (4 % m/V) in z injekcijo lidokaina brez konzervansa 10 mg/ml (1 %) (glejte poglavje 4.2 »Način in trajanje uporabe«, »Infuzija razredčenega zdravila Propofol-Lipuro«).

Možno je sočasno dajanje zdravila Propofol-Lipuro skupaj z raztopino glukoze 50 mg/ml (5 % m/V) ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 % m/V) ali z raztopino natrijevega klorida 1,8 mg/ml (0,18 % m/V) in raztopino glukoze 40 mg/ml (4 % m/V) preko Y-spojke, nameščene blizu mesta vboda.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen, Nemčija

Poštni naslov:  
34209 Melsungen

Tel: +49/5661/71-0  
Faks: +49/5661/71-4567

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

H/07/01297/001 – 006, H/07/01297/009

**9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10. oktober 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 20. julij 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10. 3. 2022