

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Propoven 10 mg/ml emulzija za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml emulzije vsebuje 10 mg propofola.

Ena 10 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 100 mg propofola.

Ena 20 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 200 mg propofola.

Ena 50 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 500 mg propofola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml emulzije vsebuje:

rafinirano sojino olje	50 mg
natrij	največ 0,06 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

emulzija za injiciranje/infundiranje v napolnjeni injekcijski brizgi
bela emulzija olje-v-vodi

pH emulzije: 7,5-8,5

osmolalnost emulzije: 270-330 mosmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Propoven 10 mg/ml je kratkodelujoči intravenski splošni anestetik za:

- indukcijo in vzdrževanje splošne anestezije pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 1 meseca,
- sedacijo pri diagnostičnih postopkih in kirurških posegih, sam ali v kombinaciji z lokalno ali regionalno anestezijo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starejših od 1 meseca,
- sedacijo ventiliranih bolnikov, starejših od 16 let, v enoti za intenzivno terapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Propoven se sme uporabljati le v bolnišnicah ali ustrezno opremljenih enotah za dnevno terapijo, dajati pa ga smejo samo zdravniki, usposobljeni za anestezijo ali oskrbo bolnikov v intenzivni terapiji.

Stalno je treba nadzorovati delovanje obtočil in dihal (npr. EKG, pulzna oksimetrija). Oprema za vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti in umetno ventilacijo ter druga reanimacijska oprema morajo biti vedno na voljo.

Za sedacijo med kirurškimi posegi in diagnostičnimi postopki zdravila Propoven ne sme dajati ista oseba, ki vodi kirurški poseg ali diagnostični postopek.

Odmerek zdravila Propoven mora biti individualno prilagojen bolnikovemu odzivu in uporabljeni premedikaciji.

Poleg zdravila Propoven so na splošno potrebni dodatni analgetiki.

Odmerjanje

Splošna anestezija pri odraslih

Indukcija anestezije:

Za indukcijo anestezije je treba zdravilo Propoven titrirati (približno od 20 do 40 mg propofola na 10 sekund) glede na bolnikov odziv, dokler klinični znaki ne pokažejo nastopa anestezije.

Večina odraslih bolnikov, mlajših od 55 let, ponavadi potrebuje od 1,5 do 2,5 mg propofola/kg telesne mase.

Bolniki nad to starostjo in bolniki stopnje III in IV po ASA, zlasti tisti z okvarjenim delovanjem srca, imajo na splošno manjše potrebe in celotni odmerek zdravila Propoven je mogoče zmanjšati na najmanjšega, tj. 1 mg propofola/kg telesne mase. Zdravilo Propoven je treba infundirati počasneje (približno 2 ml emulzije 10 mg/ml (20 mg propofola) na 10 sekund).

Vzdrževanje anestezije:

Anestezijo je mogoče vzdrževati z zdravilom Propoven 10 mg/ml v stalni infuziji ali s ponavljajočimi se bolusnimi injekcijami.

Za vzdrževanje anestezije so praviloma potrebni odmerki od 4 do 12 mg propofola/kg telesne mase/uro. Med manj stresnimi kirurškimi posegi, npr. med minimalno invazivnimi operacijami, lahko zadošča manjši vzdrževalni odmerek približno 4 mg propofola/kg telesne mase/uro.

Pri starejših bolnikih, bolnikih z nestabilnim splošnim stanjem, bolnikih z okvarjenim delovanjem srca ali hipovolemičnih bolnikih ter pri bolnikih stopenj III in IV po ASA se odmerek zdravila Propoven lahko dodatno zmanjša glede na to, kako hudo je bolnikovo stanje in glede na uporabljeni postopek anestezije.

Za vzdrževanje anestezije s ponavljajočimi bolusnimi injekcijami zdravila Propoven 10 mg/ml je treba uporabiti dodatne odmerke od 25 do 50 mg propofola (= 2,5-5 ml zdravila Propoven 10 mg/ml) v skladu s kliničnimi potrebami.

Pri starejših bolnikih se zdravila Propoven 10 mg/ml ne sme uporabiti v hitrem bolusu (ne enkratnem in ne večkratnem), ker to lahko povzroči kardiopulmonalno depresijo.

Splošna anestezija pri otrocih, starejših od 1 meseca

Indukcija anestezije:

Za indukcijo anestezije je treba zdravilo Propoven titrirati počasi, dokler klinični znaki ne pokažejo nastopa anestezije.

Odmerek je treba prilagoditi starosti in/ali telesni masi. Večina bolnikov, starejših od 8 let, potrebuje za indukcijo anestezije približno 2,5 mg zdravila Propoven na kilogram telesne mase. Mlajši otroci, zlasti v starosti od 1 meseca do 3 let, lahko potrebujejo večje odmerke (od 2,5 do 4 mg/kg telesne mase).

Vzdrževanje splošne anestezije:

Potrebno globino anestezije je mogoče vzdrževati z infundiranjem ali ponavljajočimi se bolusnimi injekcijami zdravila Propoven 10 mg/ml. Potrebna hitrost dajanja se med bolniki občutno razlikuje, vendar je ponavadi mogoče zadovoljivo anestezijo doseči s hitrostjo od 9 do 15 mg/kg telesne mase/uro. Mlajši otroci, zlasti v starosti od 1 meseca do 3 let, lahko potrebujejo večje odmerke.

Za bolnike s stopnjo III in IV po ASA so priporočljivi manjši odmerki (glejte tudi poglavje 4.4).

Sedacija za diagnostične postopke in kirurške posege pri odraslih bolnikih

Za sedacijo med kirurškimi posegi in diagnostičnimi postopki je treba odmerke in hitrost dajanja prilagoditi bolnikovemu kliničnemu odzivu. Večina bolnikov za nastop sedacije potrebuje od 0,5 do 1 mg propofola/kg telesne mase v času od 1 do 5 minut. Sedacijo je mogoče vzdrževati s titriranjem infuzije zdravila Propoven do zelene ravni sedacije. Večina bolnikov potrebuje od 1,5 do 4,5 mg propofola/kg telesne mase/uro. Če je treba sedacijo hitro poglobiti, je mogoče infuzijo dopolniti z bolusno uporabo od 10 do 20 mg propofola (od 1 do 2 ml zdravila Propoven 10 mg/ml).

Bolniki, starejši od 55 let, in bolniki stopnje III in IV po ASA lahko potrebujejo manjše odmerke zdravila Propoven; lahko je potrebno upočasniti hitrost dajanja.

Sedacija za diagnostične postopke in kirurške posege pri otrocih, starejših od 1 meseca

Odmerke in hitrost dajanja je treba prilagoditi potrebni globini sedacije in kliničnemu odzivu. Večina pediatričnih bolnikov potrebuje za nastop sedacije od 1 do 2 mg propofola na kilogram telesne mase. Sedacijo je mogoče vzdrževati s titriranjem infuzije zdravila Propoven do zelene ravni sedacije. Večina bolnikov potrebuje od 1,5 do 9 mg propofol/kg telesne mase/uro. Z zdravilom Propoven 10 mg/ml je mogoče v primeru, da je potrebna hitra poglobitev sedacije, infuzijo dopolniti z bolusnim dajanjem odmerka do 1 mg/kg telesne mase.

Bolniki s stopnjo III in IV po ASA lahko potrebujejo manjše odmerke.

Sedacija bolnikov, starejših od 16 let, v enoti za intenzivno terapijo

Če se zdravilo Propoven uporablja za sedacijo ventiliranih bolnikov v intenzivni terapiji, ga je priporočljivo dajati v stalni infuziji. Odmerek je treba prilagoditi potrebni globini sedacije. Ponavadi je mogoče zadovoljivo sedacijo doseči z uporabo od 0,3 do 4,0 mg propofola/kg telesne mase/uro. Zdravila ni priporočljivo infundirati s hitrostjo več kot 4,0 mg propofola/kg telesne mase/uro (glejte poglavje 4.4).

Za sedacijo v enoti za intenzivno terapijo propofola ni priporočljivo uporabljati po sistemu tarčno kontrolirane infuzije (TKI sistem).

Trajanje uporabe

Uporaba ne sme trajati več kot 7 dni.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Samo za enkratno uporabo. Vso neuporabljeno emulzijo je treba zavreči.

Napolnjene injekcijske brizge je treba pred uporabo pretresti.

Če sta po pretresanju vidni dve plasti, se emulzije ne sme uporabiti.

Uporabiti se sme samo homogen pripravek in nepoškodovane napolnjene injekcijske brizge.

Zdravilo Propoven 10 mg/ml se lahko za infundiranje uporablja nerazredčeno ali razredčeno (za razredčenje glejte poglavje 6.6).

Če je zdravilo Propoven uporabljeno kot infuzija, je za uravnavanje hitrosti infundiranja priporočljivo vedno uporabiti opremo, kot so npr. birete, števec kapljic, črpalke na brizgo (vključno s tarčno kontroliranimi infuzijskimi sistemi (TKI sistem)) ali volumetrične infuzijske črpalke.

Zdravilo Propoven je emulzija z lipidi brez protimikrobnih konzervansov, zaradi česar je lahko omogočena hitra rast mikroorganizmov.

Emulzijo je treba takoj po odprtju brizge aseptično potegniti v aplikacijski komplet. Dajanje zdravila je treba začeti brez odlašanja.

Ves čas infundiranja mora biti zagotovljena aseptičnost zdravila Propoven in infuzijske opreme. Sočasno uporabljena druga zdravila ali tekočine, dodane v infuzijsko linijo zdravila Propoven, je treba dati blizu mesta kanile po nastavku Y ali po trismerni zaklopki. Za navodila o sočasni uporabi zdravil glejte poglavje 6.6.

Zdravila Propoven se ne sme dajati skozi mikrobiološki filter. Zdravilo Propoven in vsa infuzijska oprema, ki ga vsebuje, sta namenjena samo **enkratni** uporabi pri **enemu samemu** bolniku. Po uporabi je treba preostanek raztopine zdravila Propoven zavreči.

Infundiranje nerazredčenega zdravila Propoven 10 mg/ml:

Tako kot velja za vse maščobne emulzije, tudi infundiranje nerazredčenega zdravila Propoven po enem infuzijskem sistemu ne sme trajati več kot 12 ur. Po 12 urah je treba infuzijski sistem in rezervoar zdravila Propoven zavreči ali zamenjati, če je treba.

Infundiranje razredčenega zdravila Propoven 10 mg/ml:

Za infundiranje razredčenega zdravila Propoven 10 mg/ml je treba za uravnavanje hitrosti infundiranja vedno uporabljati birete, števec kapljic ali infuzijske črpalke, da bi preprečili tveganje za naključno nekontrolirano infundiranje velike količine razredčenega zdravila Propoven 10 mg/ml. To tveganje je treba upoštevati pri odločanju o največjem redčenju v bireti.

Za zmanjšanje bolečine na mestu injiciranja je mogoče tik pred uporabo zdravila Propoven injicirati lidokain (glejte poglavje 4.4). Alternativno je mogoče zdravilo Propoven 10 mg/ml tik pred uporabo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih zmešati z raztopino lidokaina brez konzervansov (20 delov zdravila Propoven 10 mg/ml z do 1 delom 1 % raztopine lidokaina za injiciranje). Mešanico je treba uporabiti v 6 urah po pripravi.

Mišične relaksante, npr. atrakurij in mivakurij, se sme dati šele po izpiranju infuzijskega mesta, uporabljenega za zdravilo Propoven.

Zdravilo Propoven se v veno injicira ročno ali s pomočjo električne črpalke. V primeru uporabe električnih črpalk je treba zagotoviti ustrezno združljivost.

10 ml in 20 ml steklene brizge in 10 ml plastične brizge so primerne le za ročno uporabo in se jih ne sme uporabljati s črpalko.

Prav tako se 10 ml in 20 ml steklenih brizg ne sme uporabljati z brezigelnimi konektorji z izjemo standardnih sistemov (cevk) ali 3-smernih zapiral, da bi preprečili lom ali zamašitev konektorja. V primeru loma ali zamašitve je treba napolnjeno injekcijsko brizgo zavreči in uporabiti novo brizgo.

Uporaba napoljenih injekcijskih brizg (za že vnaprej sestavljene brizge lahko 2. korak izpustimo):

Zagotovljena mora biti sterilnost. Zunanja površina brizge in nosilec bata nista sterilna.

- 1) Brizgo vzemite iz ovojnine in jo pretresite.
- 2) Vstavite nosilec bata, tako da ga v smeri urinega kazalca privijete v brizgo.
- 3) Odstranite pokrovček na konici brizge in na brizgo priključite infuzijsko linijo, iglo ali kanilo. Odstranite zračni mehurček (majhen mehurček lahko ostane) in za uporabo pripravljeno brizgo vstavite v črpalko ali aplicirajte ročno.

Tarčno kontrolirana infuzija (TKI sistem) – uporaba zdravila Propoven s črpalkami (samo za 20 ml in 50 ml plastične brizge):

Uporaba zdravila Propoven po sistemu tarčno kontrolirane infuzije (TKI sistem) je omejena na indukcijo in vzdrževanje splošne anestezije pri odraslih. Ni priporočljiva uporaba za sedacijo v enoti

za intenzivno terapijo, sedacijo za kirurške posege in diagnostične postopke.

Zdravilo Propoven se lahko uporabi po sistemu tarčno kontrolirane infuzije (TKI sistem), ki ima ustrezno programsko opremo za tarčno kontrolirano infuzijo (TKI). Uporabniki morajo biti dobro seznanjeni z navodili za uporabo infuzijske črpalke in z dajanjem zdravila Propoven po sistemu tarčno kontrolirane infuzije (TKI sistem).

Sistem omogoča anesteziologu ali zdravniku na intenzivnem oddelku, da doseže in uravnava želeno hitrost indukcije in globino anestezije tako, da nastavi in prilagaja ciljno (predvideno) plazemsko koncentracijo propofola in/ali njegovo koncentracijo na mestu učinka.

Upoštevati je treba različne nastavitve različnih sistemov s črpalko; sistem tarčno kontrolirane infuzije (TKI sistem) lahko na primer privzame, da je začetna koncentracija propofola v bolnikovi krvi nič. Pri bolnikih, ki so že predhodno prejeli propofol, je zato lahko na začetku ciljno kontroliranega infundiranja potrebna nastavitve manjše uvodne ciljne koncentracije. Podobno tudi ni priporočljivo takoj ponovno začeti z uporabo tarčne kontrolirane infuzije (TKI), če je bila črpalka izključena.

Smernice za ciljne koncentracije propofola so navedene spodaj. Glede na variabilnost farmakokinetike in farmakodinamike propofola med posamezniki je treba tako pri bolnikih, ki so prejeli premedikacijo, kot pri tistih, ki je niso, ciljno koncentracijo propofola titrirati glede na bolnikov odziv, da bi dosegli potrebno globino anestezije.

Indukcija in vzdrževanje splošne anestezije med tarčno kontrolirano infuzijo (TKI)

Pri odraslih bolnikih, mlajših od 55 let, je anestezijo ponavadi mogoče inducirati s ciljno koncentracijo propofola v območju od 4 do 8 mikrogramov/ml. Priporočeni začetni cilj za bolnike, ki so prejeli premedikacijo, je 4 mikrograme/ml, za bolnike, ki niso prejeli premedikacije, pa 6 mikrogramov/ml. Čas indukcije s temi cilji je praviloma v razponu od 60 do 120 sekund. Višji cilji omogočijo hitrejšo indukcijo anestezije, a jih lahko spremlja izrazitejša hemodinamska in respiratorna depresija.

Za bolnike, starejše od 55 let, in bolnike stopenj III in IV po ASA je treba uporabiti nižjo ciljno koncentracijo. Za doseganje postopne indukcije anestezije je mogoče ciljno koncentracijo povečevati po 0,5 do 1,0 mikrograma/ml v 1-minutnih presledkih.

Na splošno je potrebna dodatna analgezija; količina sočasno uporabljene analgezije vpliva na to, v kolikšni meri je mogoče znižati ciljne koncentracije za vzdrževanje anestezije. Zadovoljivo anestezijo je ponavadi mogoče vzdrževati s ciljno koncentracijo propofola v območju od 3 do 6 mikrogramov/ml.

Predvidena koncentracija propofola ob prebuditvi bolnika je na splošno v območju od 1,0 do 2,0 mikrograma/ml, nanjo pa vpliva količina analgezije, uporabljene med vzdrževanjem.

Sedacija med intenzivno terapijo (tarčna kontrolirana infuzija (TKI) ni priporočljiva)

Na splošno je potrebna nastavitve ciljne koncentracije propofola v krvi v območju od 0,2 do 2,0 mikrograma/ml. Dajanje je treba začeti z nizko nastavitvijo in nato koncentracijo titrirati glede na bolnikov odziv, da bi dosegli potrebno globino sedacije.

4.3 Kontraindikacije

Propofol je kontraindiciran pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na propofol ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Propoven vsebuje sojino olje in ga ne smete uporabiti pri bolnikih, preobčutljivih na arašide ali sojo.

Propofol ne smete uporabiti pri bolnikih, starih 16 let ali mlajših, za sedacijo v intenzivni terapiji (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 v intenzivni terapiji).

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 postopek ali kirurški poseg, propofola ne smejo dajati.

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

Kadar se propofol daje za zavestno sedacijo, za kirurške posege 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 med operativnih postopkih, lahko tako 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 imajo morda sedativni učinek (npr. benzodiazepinov, opiatov, alkohola).

Zapoznili epileptiformni napadi se lahko pojavijo tudi pri bolnikih, ki nimajo epilepsije. Napadi se lahko pojavijo po nekaj urah ali več dneh.

Posebne skupine bolnikov

Srčna, cirkulacijska ali pljučna insuficienca in hipovolemija

Tako kot velja tudi za druge intravenske anestetike, je previdnost potrebna pri bolnikih z okvaro srca, dihal, ledvic ali jeter ter pri hipovolemičnih in oslabeledih bolnikih. **Očistek propofola je odvisen od pretoka krvi, zato sočasna uporaba zdravil, ki zmanjšajo minutni volumen srca, zmanjša tudi očistek propofola.**

Srčna, cirkulacijska ali pljučna insuficienca in hipovolemija morajo biti kompenzirane pred uporabo propofola.

Pri bolnikih z napredovalim srčnim popuščanjem ali drugimi hudimi boleznimi miokarda smete propofol uporabljati le izjemoma, izredno previdno in ob intenzivnem nadzoru.

Pri bolnikih s hudo prekomerno telesno maso je treba zaradi večjih odmerkov, ki jih potrebujejo, upoštevati tveganje za hemodinamske učinke na kardiovaskularni sistem.

Propofol nima vagolitične aktivnosti in ga omenjajo v povezavi s pojavom (včasih resne) bradikardije in tudi asistole. Pred indukcijo anestezije ali med vzdrževanjem anestezije je treba razmisliti o intravenskem vnosu antiholinergičnega zdravila, še zlasti v okoliščinah, ki kažejo na prevladanje vagalnega tonusa ali v primeru, ko propofol uporabimo v povezavi z drugim zdravilom, za katerega je verjetno, da bo povzročilo bradikardijo.

Epilepsija

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

Pri bolnikih z epilepsijo se lahko pojavijo zapozneli epileptiformni napadi, in sicer po nekaj urah ali več dneh.

Pred anesteziranjem bolnikov z epilepsijo je treba preveriti, če je bolnik dobil antiepileptično terapijo. Več študij je sicer pokazalo, da lahko propofol učinkovito zdravi status epilepticus, vendar lahko to zdravilo pri bolnikih z epilepsijo tudi poveča tveganje za krče.

Propofol ni priporočljivo uporabljati pri elektrokonvulzivnem zdravljenju.

Bolniki z motnjami v presnovi maščob

Posebna skrb je potrebna pri bolnikih z motnjami v presnovi maščob in drugimi stanji, pri katerih je treba lipidne emulzije uporabljati previdno.

Bolniki z visokim intrakranialnim tlakom

Posebna skrb je potrebna pri bolnikih z visokim intrakranialnim tlakom in nizkim srednjim arterijskim tlakom. Pri njih namreč obstaja tveganje za pomembno znižanje intracerebralnega perfuzijskega tlaka.

Pediatrična populacija

Propofol ni priporočljivo uporabljati pri novorojenčkih, ker ta populacija bolnikov ni povsem raziskana. Farmakokinetični podatki (glejte poglavje 5.2.) kažejo, da je očistek pri novorojenčkih občutno manjši, interindividualna variabilnost pa je zelo velika. Relativno preveliko odmerjanje se lahko pojavi, če se uporabijo odmerki, ki so priporočeni za starejše otroke, kar ima za posledico hudo kardiovaskularno depresijo.

Zdravilo Propoven 10 mg/ml ni priporočljivo za splošno anestezijo pri otrocih, mlajših od 1 meseca.

Uporaba sistema tarčno kontrolirane infuzije (TKI sistem) pri pediatrični populaciji, mlajši od dveh let, ni priporočena, saj ni na voljo dovolj podatkov.

Pri bolnikih, starih 16 let ali manj, se propofola ne sme uporabljati za sedacijo v enoti za intenzivno terapijo, saj varnost in učinkovitost propofola za sedacijo bolnikov v tej starostni skupini nista bili dokazani (glejte poglavje 4.3).

Priporočila za uporabo v enoti za intenzivno terapijo

Uporaba emulzij propofola za infundiranje za sedacijo v enoti za intenzivno terapijo je povezana s skupino metabolnih motenj in odpovedjo organskih sistemov, ki lahko povzročijo smrt. Poročano je bilo 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 učinkov so: 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 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 nemudoma prekiniti uporabo propofola. Vse sedative in ostale učinkovine, ki se jih uporablja v enoti za intenzivno terapijo, je treba titrirati, da se vzdržuje 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.

Priporoča se, da se pri dajanju propofola bolnikom, pri katerih obstaja veliko tveganje preobremenitve z maščobami, nadzoruje bolnikovo raven lipidov v krvi. Če se pri tem ugotovi, da se maščobe ne izločajo zadostno iz telesa, je treba dajanje propofola ustrezno prilagoditi. Če se bolniku sočasno daje tudi drug intravenski lipid, je potrebno količino le tega ustrezno zmanjšati, ob upoštevanju količine infundiranega lipida, vsebovanega v formulaciji propofola; 1,0 ml zdravila Propoven 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«.

Zdravilo Propoven ne vsebuje protimikrobnih konzervansov in omogoča rast mikroorganizmov.

Kadar je propofol potrebno aspirirati, ga je treba aseptično potegniti v aplikacijski komplet takoj po odprtju brizge. Dajanje zdravila je treba začeti brez odlašanja. Med infundiranjem morajo biti ves čas zagotovljeni aseptični pogoji tako za propofol kot za opremo za infundiranje. Vsako tekočino za infundiranje, ki jo dodamo propofolu v infuzijsko linijo, je treba dodati blizu mesta kanile. Propofol se ne sme dajati skozi mikrobiološki filter.

Propofol in brizge, ki vsebujejo propofol, so za enkratno uporabo za posameznega bolnika. 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 ustrezno zamenjati najpozneje po 12 urah ali ob koncu posega – odvisno kaj nastopi prej.

Bolečina na mestu injiciranja

Za zmanjšanje bolečine na mestu injiciranja med indukcijo anestezije z zdravilom Propoven je mogoče pred uporabo emulzije propofola injicirati lidokain (glejte poglavje 4.2). Intravenskega lidokaina se ne sme uporabiti pri bolnikih z dedno akutno porfirijo.

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 se običajno uporabljajo za premedikacijo, zdravili za živčno-mišično blokado, inhalacijskimi zdravili in analgetiki; farmakološke nezdružljivosti niso bile opažene. Pri uporabi splošne anestezije ali sedacije kot dopolnila k regionalni anestezijski tehniki so lahko potrebni nižji odmerki propofola.

Poročano je bilo o hudi hipotenziji po indukciji anestezije s propofolom pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z rifampicinom.

Poročali so, da sočasna uporaba benzodiazepinov, parasimpatikolitikov ali inhalacijskih anestetikov podaljša anestezijo in upočasni frekvenco dihanja.

Pri bolnikih, ki jemljejo midazolam, so opazili, da je potrebno uporabiti manjše odmerke propofola. Sočasna uporaba propofola in midazolama bo verjetno povzročila močnejšo sedacijo in depresijo dihanja. Pri sočasni uporabi je potrebno premisliti o zmanjšanju odmerka propofola.

Po dodatni premedikaciji z opioidi se lahko sedativni učinki propofola stopnjujejo in podaljšajo, apneja pa je lahko pogostejša in dolgotrajnejša.

Upoštevati je treba, da lahko sočasna uporaba propofola in zdravil za premedikacijo, inhalacijskih učinkovin ali analgetikov stopnjuje anestezijo in neželene kardiovaskularne učinke. Sočasna uporaba zaviralcev osrednjega živčevja (npr. alkohola, splošnih anestetikov ali narkotičnih analgetikov) stopnjuje njihove sedativne učinke. Če je zdravilo Propoven uporabljeno s parenteralno apliciranimi zaviralci osrednjega živčevja, se lahko pojavita huda dihalna in kardiovaskularna depresija.

Po uporabi fentanila se lahko koncentracija propofola v krvi prehodno poveča in poveča se pogostnost apneje.

Po zdravljenju s suksametonijem ali neostigminom se lahko pojavita bradikardija in zastoj srca.

Pri bolnikih, ki prejemajo ciklosporin, so po uporabi lipidnih emulzij, kot je zdravilo Propoven, poročali o levkoencefalopatiji.

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 uporabe propofola med nosečnostjo še ni bila ugotovljena. Propofola se nosečnicam ne sme dajati, razen kadar je to nujno potrebno. Propofol prehaja skozi placento in pri novorojenčku lahko povzroči depresijo. Propofol pa se lahko uporablja med induciranim splavom.

Izoginiti se je treba velikim odmerkom (več kot 2,5 mg propofola/kg telesne mase za indukcijo ali 6 mg propofola/kg telesne mase/uro za vzdrževanje anestezije).

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Študije pri doječih materah so pokazale, da se majhne količine propofola izločajo v materino mleko. Ženske zato ne smejo dojiti 24 ur po prejemu odmerka propofola. Mleko, izločeno med tem časom, je potrebno zavreči.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnikom je potrebno povedati, da je lahko njihova sposobnost opravljanja zapletenih opravil, kot sta vožnja in upravljanje strojev, zmanjšana še nekaj časa po uporabi propofola.

Po uporabi zdravila Propoven je treba bolnika ustrezen čas opazovati. Bolniku je treba naročiti, naj ne upravlja motornih vozil, ne dela s stroji in ne dela v potencialno nevarnih okoliščinah. Bolnik ne sme oditi domov brez spremstva in treba mu je naročiti, naj ne pije alkohola.

Zmanjšanje sposobnosti zaradi propofola običajno izgine po 12 urah (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Indukcija in vzdrževanje anestezije ali sedacija s propofolom običajno poteka 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 teh bolnikov in operativnimi ali terapevtskimi posegi, ki se jih izvaja.

Tabela neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	zelo redki (< 1/10.000)	anafilaksija, ki lahko vključuje angioedem, bronhospazem, eritem in hipotenzijo
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	metabolična acidoza ⁽⁵⁾ , hiperkaliemija ⁽⁵⁾ , hiperlipidemija ⁽⁵⁾
<i>Psihiatrične motnje</i>	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	evforično razpoloženje, spolna dezinhibicija zloraba zdravila in odvisnost od zdravila ⁽⁸⁾
<i>Bolezni živčevja</i>	pogosti (> 1/100, < 1/10)	glavobol med obdobjem okrevanja
	redki (> 1/10.000, < 1/1.000)	epileptiformni gibi, vključno s konvulzijami in opistotonusom med indukcijo, vzdrževanjem in obdobjem okrevanja vrtoglavica, drgetanje in občutek mraza med obdobjem okrevanja
	zelo redki (< 1/10.000)	pooperacijska nezavest
	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	nehoteni gibi
<i>Srčne bolezni</i>	pogosti (> 1/100, < 1/10)	bradikardija ⁽¹⁾ in tahikardija med indukcijo
	zelo redki (< 1/10.000)	pljučni edem
	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	srčna aritmija ⁽⁵⁾ in srčno popuščanje ^{(5), (7)}
<i>Žilne bolezni</i>	pogosti (> 1/100, < 1/10)	hipotenzija ⁽²⁾
	občasni (> 1/1.000, < 1/100)	tromboza in flebitis
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	pogosti (> 1/100, < 1/10)	prehodna apneja, kašelj in kolcanje med indukcijo anestezije
	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	respiratorna depresija (odvisna od odmerka)
<i>Bolezni prebavil</i>	pogosti (> 1/100, < 1/10)	slabost v želodcu (navzea) in bruhanje med obdobjem okrevanja
	zelo redki (< 1/10.000)	pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	hepatomegalija ⁽⁵⁾
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	rabdomioliza ^{(3), (5)}
<i>Bolezni sečil</i>	zelo redki (< 1/10.000)	sprememba barve urina po dolgotrajni uporabi
	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	ledvična odpoved ⁽⁵⁾

<i>Bolezni reproduktivnega sistema in dojk</i>	neznana pogostnost	priapizem
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zelo pogosti (> 1/10)	lokalna bolečina med indukcijo ⁽⁴⁾
	zelo redki (< 1/10.000)	nekroza tkiva ⁽¹⁰⁾ po nenamerni ekstravaskularni aplikaciji
	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	lokalne bolečine, otekanje po nenamerni ekstravaskularni aplikaciji
<i>Preiskave</i>	neznana pogostnost ⁽⁹⁾	EKG tipa Brugada ^{(5), (6)}
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	zelo redki (< 1/10.000)	pooperacijska povišana telesna temperatura

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

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

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

⁽⁴⁾ Se lahko zniža, če se uporabijo večje vene na podlakti in antekubitalni fossi. Lokalne bolečine se pri 1 % propofolu lahko zmanjšajo tudi s sočasnim dajanjem lidokaina.

⁽⁵⁾ Do kombinacije teh učinkov, znanih kot »sindrom infuzije propofola«, lahko pride pri resno bolnih, pri katerih pogosto obstaja več faktorjev tveganja za nastanek teh učinkov; glejte poglavje 4.4.

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

⁽⁷⁾ Hitro napredujoče popuščanje srca (v nekaterih primerih s smrtnim izidom) pri odraslih. V takšnih primerih se bolnik s popuščanjem srca običajno ni odzval na podporno ionotropno zdravljenje.

⁽⁸⁾ Zlorabe propofola in odvisnost od propofola, pretežno s strani zdravstvenih delavcev.

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

⁽¹⁰⁾ O nekrozi je bilo poročano pri tkivih 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 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Nenamerni preveliki odmerki pogosto povzročijo kardiovaskularno in respiratorno depresijo. 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: anestetiki, drugi splošni anestetiki
Oznaka ATC: N01AX10

Mehanizem delovanja/farmakodinamični učinki

Propofol (2,6-diizopropilfenol) je kratkodelujoči splošni anestetik s hitrim začetkom delovanja. Čas do indukcije anestezije je od 30 do 40 sekund, odvisno od hitrosti injiciranja. Trajanje delovanja po enkratnem bolusu je kratko, od 4 do 6 minut, odvisno od presnove in odstranjevanja.

Klinična učinkovitost in varnost

Med običajnim režimom vzdrževanja po ponavljajočem se injiciranju ali infundiranju propofola niso opazili pomembnega kopičenja. Bolniki se hitro znova zavejo.

Bradikardijo in hipotenzijo, o kateri so poročali med indukcijo anestezije, morda povzroči cerebralni vagotonični učinek ali zavrtje simpatične dejavnosti. Vendar se hemodinamika med vzdrževanjem anestezije praviloma normalizira.

Pediatrična populacija

Maloštevilne študije o trajanju anestezije povzročene s propofolom pri otrocih kažejo, da sta varnost in učinkovitost nespremenjeni do 4 ure. Literaturni podatki o uporabi pri otrocih navajajo, da uporaba med dolgotrajnimi posegi ne vpliva na spremembe varnosti ali učinkovitosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

98 % propofola je vezanega na proteine v plazmi. Farmakokinetiko propofola po intravenski uporabi je mogoče opisati z modelom 3 razdelkov.

Porazdelitev/biotransformacija/izločanje

Propofol se izdatno porazdeli in se hitro očisti iz telesa (celotni telesni očistek je od 1,5 do 2 litra/min). Očistek poteka s presnovo, predvsem v jetih, **kjer je odvisen od pretoka krvi**. Nastanejo neaktivni konjugati propofola in ustrezni kinol, ki se izločijo v urinu.

Po enkratnem odmerku 3 mg/kg telesne mase intravensko se je očistek propofola na kilogram telesne mase s starostjo povečeval takole: mediani očistek je bil občutno manjši pri novorojenčkih, starih manj kot en mesec (n = 25) (20 ml/kg/min), v primerjavi s starejšimi otroki (n = 36, razpon starosti: od 4 mesece do 7 let). Poleg tega je bila pri novorojenčkih opazna občutna interindividualna variabilnost (razpon: od 3,7 do 78 ml/kg/min). Zaradi maloštevilnih podatkov iz preskušanj, ki kažejo veliko variabilnost, za to starostno skupino ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

Mediani očistek propofola pri starejših otrocih je bil po enem bolusu 3 mg/kg telesne mase 37,5 ml/min/kg (od 4 do 24 mesecev) (n = 8), 38,7 ml/min/kg (od 11 do 43 mesecev) (n = 6), 48 ml/min/kg (od 1 do 3 leta) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (od 4 do 7 let) (n = 10); pri odraslih je bil, za primerjavo, 23,6 ml/min/kg (n = 6).

Uporaba sistema tarčno kontrolirane infuzije (TKI sistem) pri pediatrični populaciji, mlajši od dveh let, ni priporočena, saj ni na voljo dovolj podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij kancerogenosti niso izvedli. Teratogenih učinkov niso ugotovili. V študijah lokalnega prenašanja je intramuskularno injiciranje povzročilo okvaro tkiva okoli mesta injiciranja, paravensko in subkutano injiciranje pa je povzročilo histološke reakcije z vnetno infiltracijo in fokalno fibrozo.

Objavljene študije na živalih (vključno na primatih) pri katerih so bili uporabljeni odmerki, ki so povzročili lahko do zmerno anestezijo, so pokazale, da uporaba anestetikov v času hitre rasti možganov ali sinaptogeneze povzroča izgubo celic v razvijajočih se možganih, ki je povezana s podaljšanimi kognitivnimi motnjami. Klinični pomen teh nekliničnih odkritij ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

rafinirano sojino olje
nasičeni srednjeveržni trigliceridi
prečiščeni jajčni fosfatidi
glicerol
oleinska kislina
natrijev hidroksid
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

Rok uporabnosti zdravila v originalni ovojnini pred odprtjem: 2 leti.

Rok uporabnosti po prvem odprtju: zdravilo je treba uporabiti takoj po prvem odprtju.
Sisteme za dajanje z nerazredčenim zdravilom Propoven je treba zamenjati po 12 urah.
Rok uporabnosti po razredčenju: zdravilo je treba uporabiti takoj po razredčenju. Z apliciranjem je treba zaključiti v 6 urah po redčenju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ali 20 ml napolnjena injekcijska brizga (steklo, hidrolitična skupina 1) z bromobutilnim pokrovčkom konice, bromobutilnim batom in PP nosilcem bata
10 ml ali 20 ml napolnjena injekcijska brizga (ciklo olefinski kopolimer) z bromobutilnim pokrovčkom konice, bromobutilnim batom in PP nosilcem bata
50 ml napolnjena injekcijska brizga (ciklo olefinski kopolimer) z bromobutilnim pokrovčkom konice, bromobutilnim batom in PP nosilcem bata

Pakiranje s 5 steklenimi brizgami z 10 ml emulzije.
Pakiranje s 6 plastičnimi brizgami z 10 ml emulzije.
Pakiranje s 5 steklenimi brizgami z 20 ml emulzije.
Pakiranje s 6 plastičnimi brizgami z 20 ml emulzije.
Pakiranje z 1 plastično brizgo s 50 ml emulzije.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila Propoven 10 mg/ml se pred uporabo ne sme mešati z drugimi raztopinami za injiciranje ali infundiranje razen s 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali z 1 % (10 mg/ml) raztopino lidokaina za injiciranje brez konzervansov. Največje redčenje ne sme preseči 1 dela zdravila Propoven 10 mg/ml s 4 deli 5 % (50 mg/ml) raztopine glukoze za injiciranje ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje (najmanjša koncentracija 2 mg propofola/ml). Mešanico je treba pripraviti aseptično (vzdrževanje kontroliranih in validiranih pogojev) tik pred uporabo in jo uporabiti v 6 urah po pripravi (glejte tudi poglavje 4.2).
Končna koncentracija propofola ne sme biti manjša od 2 mg/ml.

Sočasno z zdravilom Propoven se lahko uporabi 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje, 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 0,18 % (1,8 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje in 4 % (40 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje; za dajanje je treba uporabiti nastavke Y blizu mesta injiciranja.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

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

H/05/01298/001-004
H/05/01298/019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 9. 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 4. 6. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 2. 2022