

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Anesia 10 mg/ml emulzija za injiciranje ali infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml emulzije 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:

En ml emulzije za injiciranje ali infundiranje vsebuje 50 mg rafiniranega sojinega olja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

emulzija za injiciranje ali infundiranje
bela, mlečna emulzija tipa olje v vodi

Osmolalnost: 250 – 390 mOsm/kg.

pH med 6,00 in 8,50

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Anesia je kratkodelujoči intravenski anestetik za:

- indukcijo in vzdrževanje anestezije pri odraslih in otrocih, starejših od enega meseca,
- sedacijo ventiliranih bolnikov, starejših od 16 let, v enotah za intenzivno terapijo,
- sedacijo odraslih in otrok, starejših od enega meseca pri operativnih in diagnostičnih posegih, uporabljen samostojno ali v kombinaciji z lokalno ali regionalno anestezijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Anesia lahko dajejo samo zdravniki, usposobljeni za anestezijo ali oskrbo bolnikov v enotah za intenzivno terapijo. Sedacije ali anestezije z zdravilom Anesia ter kirurškega ali diagnostičnega posega ne sme izvajati ista oseba.

Potreben je stalen nadzor delovanja srca ter obtočil in spremljanje funkcije dihanja (npr. EKG, pulzni oksimeter). Oprema za primer možnih nesreč med anestezijo in sedacijo mora biti ves čas na razpolago.

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

Poleg zdravila Anesia so praviloma potrebni dodatni analgetiki.

Anestezija pri odraslih:

Indukcija anestezije:

Za indukcijo anestezije se zdravilo Anesia z infuzijsko črpalko titrira s hitrostjo od 20 do 40 mg propofola na 10 sekund, dokler se ne pojavi nezavest.

Večina odraslih bolnikov, starih manj kot 55 let, ponavadi potrebuje 1,5 do 2,5 mg propofola/kg telesne mase.

Pri bolnikih s stopnjo tveganja III in IV po ASA, zlasti pri starejših in tistih s predhodno okvaro srca, bo morda potrebno odmerek zdravila Anesia zmanjšati na 1 mg propofola/kg telesne mase. Uporabiti je potrebno manjšo hitrost infuzije (približno 20 mg propofola, vsakih 10 sekund).

Vzdrževanje anestezije:

Anestezijo se lahko vzdržuje z dajanjem zdravila Anesia v obliki neprekinjene infuzije ali v obliki ponavljajočih se bolusnih injekcij.

Neprekinjena infuzija:

Za vzdrževanje anestezije z neprekinjeno infuzijo se odmerjanje in hitrost infuzije določa za vsakega posameznika posebej. Običajno so potrebni odmerki od 4-12 mg propofola/kg telesne mase/uro.

Pri starejših bolnikih, bolnikih s slabšim splošnim zdravstvenim stanjem, hipovolemičnih bolnikih ter pri bolnikih s stopnjo tveganja III ali IV po ASA se odmerek zdravila Anesia lahko zmanjša na 4 mg propofola/kg telesne mase/uro.

Ponavljajoča se bolusna injekcija:

Za vzdrževanje anestezije z uporabo ponavljajočih se bolusnih injekcij, se propofol navadno daje v odmerkih od 25 do 50 mg (2,5 ml – 5 ml zdravila Anesia).

Anestezija pri otrocih, starejših od 1 meseca

Indukcija anestezije

Za indukcijo anestezije je potrebno zdravilo Anesia titrirati počasi, dokler klinični znaki ne pokažejo nastopa anestezije. Odmerek je potrebno prilagoditi glede na starost in/ali telesno maso. Večina bolnikov, starejših od 8 let, za indukcijo anestezije potrebujejo približno 2,5 mg propofola/kg telesne mase.

Mlajši otroci, predvsem v starosti od 1 meseca do 3 let, lahko potrebujejo večje odmerke (2,5 - 4 mg/kg telesne mase). Pri bolnikih s stopnjo tveganja III in IV po ASA so priporočeni manjši odmerki (glejte poglavje 4.4).

Vzdrževanje anestezije

Potrebno globino anestezije se lahko vzdržuje z uporabo zdravila Anesia v obliki infuzije ali z uporabo ponavljajočih se bolusnih injekcij. Potrebna hitrost infuzije se med bolniki znatno razlikuje, vendar pa se s hitrostjo v razponu od 9 - 15 mg/kg/h običajno doseže zadovoljivo stopnjo anestezije. Pri mlajših otrocih, predvsem v starosti od 1 meseca do 3 let, bodo morda potrebni večji odmerki.

Pri bolnikih s stopnjo tveganja III in IV po ASA so priporočeni manjši odmerki (glejte poglavje 4.4).

Sedacija bolnikov starejših od 16 let v enotah za intenzivno terapijo

Za sedacijo ventiliranih bolnikov v enotah za intenzivno terapijo, je zdravilo Anesia priporočljivo dajati v obliki neprekinjene infuzije. Odmerek je potrebno prilagoditi potrebni stopnji sedacije. Ponavadi je mogoče zadovoljivo stopnjo sedacije doseči z uporabo 0,3 - 4,0 mg propofola/kg telesne mase/uro (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Anesia se v enotah za intenzivno terapijo ne sme uporabljati za sedacijo bolnikov, starih 16 let ali mlajših.

Uporaba zdravila Anesia s sistemom ciljno nadzorovane infuzije (TCI) za sedacijo v enotah za intenzivno terapijo ni priporočljiva.

Sedacija pri operativnih in diagnostičnih posegih pri odraslih

Med uporabo zdravila Anesia je treba bolnika stalno spremljati glede zgodnjih znakov znižanja krvnega tlaka, obstrukcije dihal in pomanjkanja kisika. Ves čas mora biti na voljo običajna oprema za morebitne nezgode med anestezijo ali sedacijo.

Za indukcijo anestezije je v splošnem potrebno od 0,5 do 1 mg propofola/kg telesne mase v trajanju od 1 do 5 minut. Anestezijo se lahko vzdržuje s prilagajanjem infuzije zdravila Anesia do želene globine sedacije in je navadno nekje od 1,5 do 4,5 mg propofola/kg telesne mase/uro.

Če je potrebna hitra poglobitev sedacije, je infuzijo mogoče dopolniti z dajanjem bolusne injekcije 10 od 20 mg propofola.

Bolniki s stopnjo tveganja III ali IV po ASA, bodo morda potrebovali manjše odmerke zdravila Anesia in počasnejše dajanje zdravila. Manjše odmerke bodo morda potrebovali tudi bolniki, starejši od 55 let.

Opomba:

Pri starejših bolnikih so za indukcijo anestezije z zdravilom Anesia potrebni manjši odmerki. Pri tem je potrebno upoštevati bolnikovo splošno zdravstveno stanje in starost. Manjše odmerke je potrebno dajati počasneje in titrirati glede na odziv bolnika.

Dajanje in odmerki zdravila Anesia je potrebno upočasniti in zmanjšati tudi v primeru vzdrževanja anestezije in sedacije.

Pri bolnikih s stopnjo tveganja III ali IV po ASA je potrebno dodatno zmanjšati odmerke zdravila Anesia in upočasniti dajanje zdravila. Starejšim bolnikom se ne sme dajati bolusnih injekcij (posameznih ali večkratnih), saj lahko pride do depresije obtočil ali dihanja.

Sedacija pri operativnih in diagnostičnih posegih pri otrocih, starejših od 1 meseca

Odmerke in obdobje med odmerki je potrebno prilagoditi želeni globini sedacije in kliničnemu odzivu. Večina pediatričnih bolnikov za nastop sedacije potrebuje 1 - 2 mg propofola/kg telesne mase. Vzdrževanje sedacije se lahko doseže s titriranjem infuzije zdravila Anesia do želene globine sedacije. Večina bolnikov potrebuje 1,5 - 9 mg propofola/kg/uro. Če je potrebna hitra poglobitev sedacije, je infuzijo mogoče dopolniti z dajanjem bolusne injekcije propofola v odmerku do 1 mg/kg telesne mase.

Pri bolnikih s stopnjo tveganja III in IV po ASA bodo morda potrebni manjši odmerki.

Zdravilo Anesia se ne sme uporabljati pri otrocih, starih 16 let ali manj, za sedacijo v enotah intenzivne terapije.

Način uporabe

Pred uporabo morate gumijasto membrano očistiti z alkoholnim pršilom ali s krpico navlaženo z alkoholom. Po uporabi morate odprte vsebnike zavreči. Zdravilo Anesia se uporablja intravensko, bodisi nerazredčeno iz plastičnih brizg ali steklenih vial bodisi kot mešanica s 5 % raztopino glukoze v PVC-vrečkah ali steklenih vialah.

Zdravilo Anesia ne vsebuje protimikrobnih konzervansov, rast mikroorganizmov zaradi njegove sestave ni ovirana.

Emulzijo morate takoj po prelomu pečata na viali pod aseptičnimi pogoji potegniti v sterilno brizgo ali pripomoček za aplikacijo. Zdravilo je potrebno uporabiti **takoj**.

Ves čas infundiranja mora biti zagotovljena stroga aseptičnost zdravila Anesia in infuzijske opreme. Sočasno uporabljena druga zdravila ali tekočine, dodane v infuzijsko linijo zdravila Anesia, morate dati blizu injekcijskega mesta. Zdravila Anesia se ne sme aplicirati skozi mikrobiološki filter.

Vsebina vial in infuzijski sistem sta namenjena le **enkratni uporabi** pri **enem samem** bolniku.

Infundiranje nerazredčenega zdravila Anesia

Za infundiranje nerazredčenega zdravila Anesia je priporočljivo uporabiti injekcijske črpalke ali volumetrične infuzijske črpalke.

Kot velja za vse maščobne emulzije, tudi infundiranje zdravila Anesia po **enem** infuzijskem sistemu ne sme trajati več kot 12 ur. Po koncu infuzije, vendar ne več kot po 12 urah je potrebno infuzijski sistem in vsebnik zdravila Anesia zavreči ali, če je to potrebno, zamenjati.

Infundiranje razredčenega zdravila Anesia

Za infundiranje razredčenega zdravila Anesia je priporočljivo uporabiti infuzijski sistem, ki ga lahko nadzorujemo (bireta ali volumetrična črpalka), zato da bi preprečili nenamerno aplikacijo večjih odmerkov zdravila Anesia.

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

Največje redčenje ne sme preseči redčenja 1 dela zdravila Anesia s 4 deli 50 mg/ml (5 %) raztopine glukoze za injiciranje, 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 1,8 mg/ml (0,18 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in 40 mg/ml (4 %) raztopine glukoze za injiciranje (najmanjša koncentracija 2 mg propofola/ml). Mešanica mora biti pripravljena v aseptičnih pogojih (z ohranitvijo kontroliranih in validiranih pogojev) neposredno pred uporabo ter uporabljena v 12 urah po pripravi.

Za zmanjšanje bolečine na mestu injiciranja se lahko tik pred uporabo zdravila Anesia injicira lidokain ali se lahko zdravilo Anesia tik pred uporabo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih zmeša z injekcijo lidokaina brez konzervansov (20 delov zdravila Anesia z do 1 delom 10 mg/ml (1 %) raztopine lidokaina za injiciranje). Pripravljeno raztopino je treba uporabiti v 12 urah po pripravi.

Za pogoje shranjevanja zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

Mišičnih relaksantov atrakurija in mivakurija se brez predhodnega izpiranja ne sme dati skozi isti infuzijski sistem kot zdravilo Anesia.

Vsebnike je treba pred uporabo pretresti.

Trajanje uporabe

Zdravilo Anesia se lahko pri posameznem pacientu uporablja največ 7 dni.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabljajte zdravila Anesia:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na učinkovino, sojo, arašide ali katero koli pomožno snov v emulziji, navedeno v poglavju 6.1,
- za sedacijo v enotah za intenzivno terapijo pri bolnikih, starih 16 let ali mlajših (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med uporabo zdravila Anesia za sedacijo za kirurške in diagnostične posege je treba bolnika stalno spremljati glede zgodnjih znakov znižanja krvnega tlaka, obstrukcije dihal in pomanjkanja kisika.

Če se zdravilo Anesia uporablja za sedacijo med operativnimi posegi, se lahko pri bolniku, tako kot pri uporabi drugih sedativov, pojavijo nehotni gibi. Med posegi, ki zahtevajo imobilnost, lahko ti gibi ogrozijo uspeh operacije.

Poročali so o zlorabi in odvisnosti od propofola, predvsem pri zdravstvenem osebju. Tako kot velja za vsa zdravila za splošno anestezijo, se tudi tega zdravila ne sme uporabljati brez zagotovitve prehodnosti dihalne poti, saj sicer obstaja tveganje za smrtno nevarne dihalne zaplete.

Po uporabi zdravila Anesia je potrebno zagotoviti, da si je bolnik popolnoma opomogel od anestezije.

V posameznih primerih je lahko uporaba zdravila Anesia povezana s pojavom postoperativne nezvesti, ki jo lahko spremlja povečan mišični tonus. To je odvisno od tega, ali je bil bolnik pred tem buden ali ne. Čeprav je okrevanje spontano, je treba nezvestnega bolnika skrbno opazovati.

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

- da se lahko v spremstvu druge osebe vrne domov,
- kdaj je primerno ponovno začeti z nevarnimi opravili ali opravili, ki zahtevajo zbranost (na primer vožnja),
- da lahko uporaba drugih sedativov (npr. benzodiazepinov, opiatov, alkohola) podaljša trajanje ali poslabša zmanjšanje sposobnosti.

Tako kot druge intravenske anestetike, je treba tudi zdravilo Anesia pri bolnikih z okvaro srca, dihal, ledvic in jeter ali pri hipovolemичnih bolnikih, ki se jim splošno zdravstvenemu stanje poslabšuje, uporabljati previdno in ga dajati počasneje (glejte poglavje 4.2).

Insuficienco srca, obtočil in dihal ter hipovolemijo je potrebno pred uporabo zdravila Anesia kompenzirati, če je to mogoče.

Pri bolnikih s hudo okvaro srca se zdravilo Anesia lahko uporablja samo izredno previdno in pod strogim nadzorom.

Izrazito znižanje krvnega tlaka lahko zahteva dajanje nadomestkov plazme, lahko tudi vazokonstriktorjev, in počasnejše dajanje zdravila Anesia. Pri bolnikih z zmanjšano koronarno ali možgansko perfuzijo ali pri bolnikih s hipovolemijo je treba upoštevati možnost hudega padca krvnega tlaka. Razgradnja propofola je odvisna od pretoka krvi. Ob hkratni uporabi zdravil, ki zmanjšajo minutni volumen srca, se zmanjša tudi razgradnja propofola.

Propofol nima vagolitičnega učinka. Uporaba je bila povezana s poročili o bradikardiji (upočasnen srčni utrip) z občasnimi hujšimi izidi (srčni zastoj). V primerih, kjer kaže, da bo vagalni tonus prevladal ali v primeru, ko je zdravilo Anesia uporabljeno v povezavi z drugim zdravilom, za katerega je verjetno, da bo povzročilo bradikardijo, je treba razmisliti o intravenski uporabi antiholinergičnega zdravila pred indukcijo ali med vzdrževanjem anestezije.

Pri bolnikih z epilepsijo lahko uporaba zdravila Anesia povzroči epileptični napad.

Pred ponavljajočo se ali dolgotrajnejšo (> 3 ure) uporabo propofola pri majhnih otrocih (starih < 3 leta) in nosečnicah je treba oceniti koristi in tveganja načrtovanega posega, kajti v predkliničnih študijah so poročali o nevrotoksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Anesia pri novorojenčkih ni priporočljiva, saj ta skupina bolnikov ni bila dovolj raziskana. Farmakokinetični podatki (glejte poglavje 5.2) kažejo, da se je očistek pri novorojenčkih močno zmanjšal, interindividualna variabilnost pa je zelo velika. Pri dajanju odmerkov, ki so priporočeni za starejše otroke, se lahko pojavi relativno prekomerno odmerjanje, ki povzroči hudo depresijo obtočil in dihanja (glejte poglavje 4.8).

Uporaba propofola za sedacijo bolnikov, mlajših od 16 let, v enotah za intenzivno terapijo ni priporočljiva, saj varnost in učinkovitost propofola za to starostno skupino nista bili dokazani (glejte poglavje 4.3).

Opombe o intenzivni medicinski terapiji

Uporaba infuzij z emulzijo propofola za sedacijo v enotah za intenzivno terapijo je povezana z vrsto presnovnih motenj in odpovedjo organov, kar lahko povzroči smrt.

Poročali so o kombinacijah naslednjih učinkov: metabolna acidoza, rabdomioliza, hiperkaliemija, hepatomegalija, odpoved ledvic, hiperlipidemija, srčna aritmija, EKG tipa Brugada (zvišan segment ST v obliki sedla ali šotora v desnih prekordialnih odvodih (V1-V3) in izvotljen val T) in/ali hitro napredujoče popuščanje srca, pri katerem se bolnik običajno ne odziva na ionotropno podporno terapijo.

Kombinacija teh učinkov se imenuje »sindrom infuzije propofola«.

Do teh učinkov 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.

Naslednji dejavniki naj bi bili pomembni dejavniki tveganja za razvoj tega zapleta:

nizka nasičenost kisika v tkivih, hude nevrološke poškodbe in/ali sepsa;

visoki odmerki enega ali več naslednjih zdravil: vazokonstriktorjev, steroidov, inotropnih sredstev in/ali propofola (običajno v odmerkih večjih od 4 mg propofola/ kg telesne mase na uro, 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 učinkovine, ki se jih uporablja v enoti za intenzivno terapijo, je treba titrirati na način, da se vzdržuje optimalna preskrba s kisikom in ohranjajo 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 zdravila Anesia priporoča spremljanje ravni lipidov v krvi. Ob pojavu znakov nezadostnega izločanja maščob je treba dajanje zdravila Anesia 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 zdravila Anesia; 1,0 ml zdravila Anesia vsebuje približno 0,1 g maščob.

Dodatne informacije

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, rast mikroorganizmov zaradi njegove sestave ni ovirana.

Če je zdravilo Anesia uporabljeno v kombinaciji z lidokainom, se je treba zavedati, da se lidokaina ne sme dajati bolnikom z dedno akutno porfirijo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v eni viali, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Anesia se lahko uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili za anestezijo (zdravila za premedikacijo, mišičnimi relaksanti, anestetiki za inhaliranje, analgetiki, lokalnimi anestetiki). V primeru postopka regionalne anestezije so morda potrebni manjši odmerki zdravila Anesia. O primerih hudih interakcij niso poročali.

Nekatera od omenjenih zdravil lahko znižajo krvni tlak ali poslabšajo dihanje, kar lahko vodi do okrepljenega delovanja, če so uporabljena hkrati z zdravilom Anesia. Poročali so o znatnem znižanju krvnega tlaka pri indukciji anestezije z zdravilom Anesia pri bolnikih, ki so hkrati prejeli rifampicin.

Po dodatni premedikaciji z opiodi lahko pride do večje pogostnosti in daljšega trajanja apneje.

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 dokazana. Zato se zdravilo Anesia lahko uporablja pri nosečnicah le, če je to nujno potrebno. Zdravilo Anesia prehaja skozi placento, in lahko povzroči depresijo pri

novorojenčku (glejte tudi poglavje 5.3). Propofol se lahko uporablja med induciranim splavom.

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

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

Dojenje

Študije pri doječih ženskah so pokazale, da se propofol v majhnih količinah izloča v mleko. Matere morajo zato za 24 ur po uporabi propofola prekiniti dojenje in mleko izločeno v tem času zavreči.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po uporabi zdravila Anesia je potrebno bolnika dovolj dolgo opazovati. Bolnika je treba opozoriti, naj ne vozi, upravlja strojev ali dela v potencialno nevarnih situacijah še nekaj časa po prejemu zdravila Anesia. Zmanjšanja sposobnosti zaradi zdravila Anesia po 12 urah navadno ni več zaznati (glejte poglavje 4.4). Bolnik lahko odide domov le v spremstvu druge osebe in ne sme uživati alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Indukcija in vzdrževanje anestezije in sedacije s propofolom poteka običajno brez zapletov z minimalnimi znaki vznburjenja.

Najbolj pogosto opaženi neželeni učinki so farmakološko predvidljivi učinki anestetikov/sedativov, kot sta na primer hipotenzija in depresija dihanja. Vrsta, resnost in pogostost teh učinkov, ki so jih opazovali pri pacientih, ki so prejeli zdravilo Anesia, so odvisni od pacientovega zdravstvenega stanja, vrste operacije in terapevtskih ukrepov.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov temelji na naslednjih kategorijah:

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)

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	hude alergijske reakcije (anafilaksa), ki lahko vključujejo tudi angioedem, bronhospazem, eritem in hipotenzijo
Presnovne in prehranske motnje	neznana pogostnost	metabolna acidoza ⁵ , hiperkaliemija ⁵ , hiperlipidemija ⁵
Psihiatrične motnje	neznana pogostnost	evforija (občutek sreče) med fazo prebujanja, zloraba zdravila in odvisnost od zdravila ⁸
Bolezni živčevja	pogosti	spontani gibi in mišični krči med indukcijo anestezije, glavobol med fazo prebujanja
	redki	občutek omotice, drgetanje in

		občutek mraza med fazo prebujanja, epizode podobne epilepsiji z napadi in opistotonus med indukcijo, vzdrževanjem in prebujanjem iz anestezije (zelo redko z zamikom več ur do nekaj dni)
	zelo redki	pooperativna nezavest (glejte tudi poglavje 4.4)
	neznana pogostnost	nehoteni gibi
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija ¹
	zelo redki	pljučni edem
	neznana pogostnost	aritmija ⁵ , odpoved srca ^{5,7}
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija ²
	občasni	tromboza in flebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	hiperventilacija in kašelj med indukcijo anestezije, začasna apneja med indukcijo anestezije
	občasni	kašelj med vzdrževanjem anestezije
	redki	kašelj med fazo prebujanja
	neznana pogostnost	depresija dihanja (odvisna od odmerka)
Bolezni prebavil	pogosti	kolcanje med indukcijo, slabost in bruhanje med fazo prebujanja
	zelo redki	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana pogostnost	hepatomegalija ⁵ hepatitis, akutna odpoved jeter ¹⁰
Bolezni mišično-skeletnega sistema	neznana pogostnost	rabdomioliza ^{3,5}
Bolezni ledvic in sečil	zelo redki	razbarvanje urina po dolgotrajni uporabi zdravila Anesia
	neznana pogostnost	odpoved ledvic ⁵
Motnje reprodukcije in bolezni dojk	zelo redki	spolna disinhibicija
	neznana pogostnost	priapizem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	lokalna bolečina med prvim injiciranjem ⁴
	pogosti	vročinski oblivi med uvajanjem anestezije
	zelo redki	hude tkivne reakcije in nekroza tkiva ⁹ po nenamerni ekstravaskularni aplikaciji
	neznana pogostnost	lokalizirana bolečina, otekanje po nenamerni ekstravaskularni aplikaciji
Preiskave	neznana pogostnost	Brugada tip EKG ^{5,6}
Poškodbe, zastrupitve in pooperativni zapleti	zelo redki	povišana telesna temperatura po operaciji

Med sočasno aplikacijo lidokaina se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: vrtoglavica, bruhanje,

omotičnost, konvulzije, bradikardija, aritmija in šok.

Sojino olje lahko zelo redko povzroči alergijske reakcije.

- 1 Resna bradikardija je redka; v posameznih primerih so poročali o napredovanju vse do asistolije.
- 2 Občasno je lahko zaradi znižanja krvnega tlaka potrebno zdravljenje z nadomeščanjem volumna in zmanjšanje hitrosti dajanja zdravila Anesia.
- 3 V zelo redkih primerih so pri visokih odmerkih zdravila Anesia (4 mg propofola/kg telesne mase/ uro) uporabljenih za doseg sedacije v enotah za intenzivno terapijo poročali o rabdomiolizi.
- 4 Lahko preprečimo s sočasnim dajanjem lidokaina in z dajanjem zdravila v večje žile na podlakti ali v komolčni jami.
- 5 Kombinacija teh dogodkov, imenovana tudi "sindrom infuzije propofola", se pojavi pri hudo bolnih bolnikih, ki imajo pogosto več dejavnikov tveganja za razvoj takšnih dogodkov (glejte poglavje 4.4).
- 6 Brugadov sindrom – dvignjen segment ST in konkavni valovi T na EKG.
- 7 Hitro napredujoče srčno popuščanje (v nekaterih primerih s smrtnim izidom) pri odraslih, ki se niso odzvali na zdravljenje s podpornimi inotropnimi terapevtskimi ukrepi.
- 8 Zloraba in odvisnost od propofola, predvsem s strani zdravstvenega osebja.
- 9 V primerih, ko je bila viabilnost tkiva prizadeta, so poročali o nekrozi.
- 10 Tako po dolgotrajnem kot po kratkotrajnem zdravljenju ter pri bolnikih brez prisotnih dejavnikov tveganja.

Poročanje o 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

Preveliki odmerki lahko vodijo v depresijo obtočil in dihanja. Apneja zahteva umetno ventilacijo. V primeru depresije obtočil bo morda potrebno, da bolnika namestite v položaj z glavo nižje in da uporabite nadomestke plazme in vazokonstriktorje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi splošni anestetiki, oznaka ATC: N01AX10.

Po intravenski uporabi zdravila Anesia hitro nastopi hipnotični učinek. Čas do indukcije anestezije je od 30 do 40 sekund, odvisno od hitrosti injiciranja. Delovanje učinka je zaradi hitre presnove in izločanja kratko (4 do 6 minut). Tako kot velja za vse splošne anestetike, mehanizem delovanja ni povsem znan. Domnevno propofol deluje sedativno in anestetično s pozitivno modulacijo zaviralnega učinka nevrottransmiterja GABA preko z ligandom sproženih receptorjev GABA_A.

Ob upoštevanju priporočene sheme odmerjanja je klinično pomembna akumulacija propofola po ponavljajočih se večkratnih injekcijah ali po infundiranju zanemarljiva.

Maloštevilne študije glede trajanja anestezije 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 ravno tako ostaneta nespremenjena.

Večini bolnikom se zavest hitro povrne.

Občasno opažena bradikardija in padec krvnega tlaka med indukcijo anestezije sta najverjetneje posledica centralnega vagotoničnega učinka ali zavrtja dejavnosti simpatičnega živčevja. Stanje cirkulacije se na splošno normalizira med nadaljevanjem anestezije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Na plazemske beljakovine se veže približno 98 % propofola.

Po intravenski uporabi začetna koncentracija propofola v krvi zaradi hitre porazdelitve v različne razdelke hitro pade (α -faza). Razpolovni čas porazdelitve alfa faze je od 1,8 do 4,1 minute.

Med izločanjem ali beta fazo se koncentracija v krvi zmanjšuje počasneje. Razpolovni čas te faze je v razponu od 34 do 64 minut. Pozneje postane opazen še tako imenovani globoki razdelek. Razpolovni čas koncentracije zdravila v krvi med to fazo (gama faza) je 184 do 382 minut.

Začetni volumen porazdelitve V znaša od 22 do 76 l, skupni volumen porazdelitve V_d pa od 387 do 1587 l.

Propofol ima velik volumen porazdelitve in se hitro izloči iz telesa (celotni očistek je 1,5 - 2 l/min). Izločanje poteka s presnovo, predvsem v jetrih, kjer odvisno od krvnega pretoka nastajajo neaktivni konjugati propofola in ustrezni hidrokinon, ki se izločijo skozi ledvice.

Po enkratnem intravenskem odmerku 3 mg propofola/kg se očistek propofola na kilogram telesne mase poveča odvisno od bolnikove starosti: povprečni očistek pri novorojenčkih mlajših od 1 meseca ($n = 25$) je bil 20 ml/kg/min in tako občutno manjši kot pri starejših otrocih ($n = 36$, starost od 4 mesece do 7 let). Pri novorojenčkih so podatki poleg tega zelo variabilni (od 3,7 do 78 ml/kg/min). Zaradi teh omejenih študijskih rezultatov, ki kažejo veliko variabilnost, priporočil za odmerjanje v tej starostni skupini ni mogoče dati.

Po uporabi enkratnega bolusa 3 mg propofola/kg je bil povprečni očistek propofola pri starejših otrocih naslednji: 37,5 ml/kg/min pri otrocih, starih od 4 do 24 mesecev ($n = 8$), 38,7 ml/kg/min pri otrocih, starih od 11 do 43 mesecev ($n = 6$), 48 ml/kg/min pri otrocih, starih od 1 do 3 let ($n = 12$) in 28,2 ml/kg/min pri otrocih, starih od 4 do 7 let ($n = 10$). V primerjavi s tem je bil povprečni očistek pri odraslih 23,6 ml/kg/min ($n = 6$).

Propofol se metabolizira predvsem v jetrih. Nastanejo glukuronidi propofola ter glukuronidi in sulfatni

konjugati 2,6-diizopropil-1,4-kinola. 40 % uporabljenega odmerka je prisotnega v obliki glukuronida propofola. Vsi presnovki so neaktivni. Približno 88 % uporabljenega odmerka se izloči v obliki presnovkov v urin, približno 0,3 % pa se izloči nespremenjenega z blatom.

Biološka razpoložljivost:

Intravenska aplikacija: 100%

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Intravenski LD₅₀ je pri miših 53 mg in pri podganah 42 mg propofola/kg telesne mase.

Kronična toksičnost

Preskušanja kronične toksičnosti so izvedli na podganah in psih. Odmerke od 10 do 30 mg propofola na kilogram telesne mase so v infuziji dajali vsak dan ali 2- do 3-krat na teden v obdobju do enega meseca. Znakov toksičnih učinkov ali patoloških sprememb ni bilo.

Mutagenost

Študije in vitro na bakterijah *Salmonella thyphimurium* (Amesov test) in *Saccharomyces cerevisiae* ter študije in vivo na miših in kitajskih hrčkah niso pokazale mutagenih učinkov.

Reproduktivna toksičnost

Zdravilo Anesia prehaja skozi placento. Študije embriotoksičnosti pri podganah in kuncih niso pokazale teratogenih učinkov.

Objavljene študije na živalih (vključno s primati) v odmerkih, ki povzročajo rahlo do zmerno anestezijo, kažejo, da uporaba anestetikov v času hitre rasti možganov ali sinaptogeneze povzroči izgubo celic v razvijajočih se možganih, kar je lahko povezano z dolgotrajno slabšimi kognitivnimi sposobnostmi. Klinični pomen teh nekliničnih ugotovitev ni znan.

Zdravilo Anesia prehaja v materino mleko. Izkušenj z uporabo med nosečnostjo in obdobjem dojenja pri človeku ni.

Karcinogenost

Dolgoročnih študij o potencialu za povzročanje tumorjev niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

rafinirano sojino olje
srednjeveržni trigliceridi
glicerol
jajčni lecitin
natrijev oleat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

Mišičnih relaksantov, kot sta atrakurij in mivakurij, se brez predhodnega izpiranja sistema ne sme dati skozi isti infuzijski sistem kot zdravilo Anesia (glejte poglavje 4.2).

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Uporabite takoj po prvem odprtju.

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 12 ur, pri 25 °C.

Rok uporabe po redčenju: Mešanica mora biti pripravljena v aseptičnih pogojih (z ohranitvijo kontroliranih in validiranih pogojev) neposredno pred uporabo ter uporabljena v 12 urah po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20-ml brezbarvna steklena viala (steklo tipa II) zaprta s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, opremljeno s snemno ploščico pakiranja z 1, 5 in 10 enotami.

50-ml brezbarvna steklena viala (steklo tipa II) zaprta s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, opremljeno s snemno ploščico pakiranja z 1 in 10 enotami.

100-ml brezbarvna steklena viala (steklo tipa II) zaprta s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, opremljeno s snemno ploščico pakiranja z 1 in 10 enotami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Vsebnike je treba pred uporabo pretresti.

Zdravilo Anesia se lahko meša le z naslednjimi raztopinami: 50 mg/ml (5 %) raztopino glukoze za injiciranje, 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali z 1,8 mg/ml (0,18 %) raztopino natrijevega klorida in 40 mg/ml (4 %) raztopino glukoze za injiciranje ter 10 mg/ml (1 %) raztopino lidokaina za injiciranje, ki ne vsebuje konzervansov (glejte poglavje 4.2 "Odmerjanje in način uporabe." "Infundiranje razredčenega zdravila Anesia" Končna koncentracija propofola ne sme biti manjša od 2 mg/ml.)

Sočasno se lahko z zdravilom Anesia po nastavku Y v bližini mesta injiciranja daje 50 mg/ml (5 %) raztopina glukoze za injiciranje, 9 mg/ml (0,9 %) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali raztopina 1,8 mg/ml (0,18 %) natrijevega klorida s 40 mg/ml (4 %) raztopino glukoze za injiciranje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542CE Utrecht
Nizozemska

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

H/11/01321/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 9. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 3. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 8. 2024