

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius emulzija za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml emulzije sadrži 10 mg propofola.

Jedna ampula od 20 ml sadrži 200 mg propofola.

Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg propofola.

Jedna boca od 100 ml sadrži 1000 mg propofola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml emulzije sadrži 50 mg pročišćenog sojinog ulja i najviše 0,06 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Emulzija za injekciju/infuziju.

Bijela emulzija, tipa ulje u vodi.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius je intravenski anestetik brzog djelovanja indiciran za:

- uvođenje i održavanje opće anestezije u odraslih i djece starije od 1 mjeseca.

Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius je također indiciran za:

- sedaciju za vrijeme kirurških ili dijagnostičkih postupaka, sam ili u kombinaciji s lokalnom ili regionalnom anestezijom u odraslih i djece starije od 1 mjeseca;
- sedaciju bolesnika na umjetnom disanju starijih od 16 godina u jedinicama intenzivne njege.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Opća anestezija

a) Uvođenje u anesteziju

Uvođenje u anesteziju u odraslih bolesnika:

Pri uvođenju u anesteziju, bez obzira jesu li bolesnici primili premedikaciju ili ne, preporučuje se primijeniti lijek brzinom od približno 4 ml (40 mg) svakih 10 sekundi, sve dok klinički znakovi ne pokažu početak anestezije.

U većine odraslih bolesnika mlađih od 55 godina preporučena doza iznosi 1,5 - 2,5 mg/kg propofola.

Ukupna doza može se sniziti manjom brzinom primjene (20 - 50 mg/min, tj. 1200 - 3000 mg/h).

U starijih bolesnika potrebno je sniziti dozu te je primijeniti sporo i titrirati u skladu s odgovorom.

U bolesnika starijih od 75 godina preporučuje se ne prekoračiti dozu od 1,5 mg/kg.

Uvođenje u anesteziju u djece starije od 1 mjeseca:

Kod uvođenja u anesteziju, lijek se sporo primjenjuje i titrira na temelju odgovora sve dok klinički znakovi ne pokažu početak anestezije.

Doziranje je potrebno prilagoditi sukladno dobi i/ili tjelesnoj težini.

U većine bolesnika starijih od 8 godina doza za uvođenje u anesteziju iznosi 2,5 mg/kg propofola.

U mlađih bolesnika, posebice onih između 1 mjeseca i 3 godine starosti, potrebne doze mogu biti više (2,5 - 4 mg/kg).

Uvođenje u anesteziju u bolesnika s narušenim općim stanjem (III. ili IV. stupanj ASA klasifikacije):

U bolesnika čije je opće stanje izmijenjeno (III. ili IV. stupanj ASA klasifikacije), primjenjuju se manje brzine primjene lijeka, približno 2 ml (20 mg) svakih 10 sekundi.

U bolesnika IV. stupnja ASA klasifikacije doza za uvođenje u anesteziju mora biti niža od 1,5 mg/kg (vidjeti dio 4.4.).

Veće smanjenje doze i brzine primjene lijeka potrebno je u starijih bolesnika III. ili IV. stupnja ASA klasifikacije.

b) Održavanje anestezije

Propofol se primjenjuje na temelju potrebe, ovisno o željenoj dubini anestezije.

Anestezija se može održavati primjenom lijeka Propofol MCT Fresenius u obliku kontinuirane infuzije ili višekratnih bolus injekcija.

Održavanje anestezije u odraslih bolesnika:

Za održavanje anestezije prosječna doza varira između bolesnika, ali u pravilu se primjenjuje 0,1 - 0,2 mg/kg/min propofola (6 - 12 mg/kg/h) putem kontinuirane infuzije.

Uz infuziju, mogu se primijeniti i bolus injekcije u dozi 25 mg (2,5 ml) - 50 mg (5,0 ml) propofola za brzo povećanje dubine anestezije.

U bolesnika starijih od 55 godina potrebno je smanjiti dozu i brzinu primjene lijeka.

Brza bolus injekcija (jednokratna ili višekratna) ne smije se primjenjivati u starijih bolesnika jer može dovesti do kardiorespiratorne depresije.

Održavanje anestezije u djece starije od 1 mjeseca:

Anestezija se može održavati primjenom lijeka Propofol MCT Fresenius u obliku kontinuirane infuzije ili višekratnih bolus injekcija da bi se održala potrebna dubina anestezije.

Prosječna doza varira između bolesnika, ali u pravilu se primjenjuje 9 - 15 mg/kg/h propofola za postizanje zadovoljavajuće anestezije.

U mlađih bolesnika, posebice onih između 1 mjeseca i 3 godine starosti, potrebne doze mogu biti više.

Održavanje anestezije u bolesnika s narušenim općim stanjem (III. ili IV. stupanj ASA klasifikacije):

U bolesnika III. ili IV. stupnja ASA klasifikacije, doza će u pravilu biti niža.

Veće smanjenje doze i brzine primjene lijeka potrebno je u starijih bolesnika III. ili IV. stupnja ASA klasifikacije.

Sedacija

a) Sedacija u jedinicama intenzivne njege

Propofol MCT Fresenius je kontraindiciran za sedaciju u jedinicama intenzivne njege u djece u dobi od 16 godina i mlađih (vidjeti dio 4.3.).

Kada se primjenjuje za sedaciju bolesnika kojima je potrebna intenzivna njega, preporučuje se primjena propofola u obliku kontinuirane infuzije.

Doziranje je potrebno prilagoditi prema potrebnoj dubini sedacije.

U većine bolesnika, zadovoljavajuća sedacija se postiže primjenom 1 - 4 mg/kg/h propofola (vidjeti dio 4.4.).

U starijih bolesnika je potrebno smanjiti dozu i brzinu infuzije.

b) Sedacija za vrijeme kirurških ili dijagnostičkih postupaka te kao dodatak lokoregionalnoj anesteziji

Sedacija za vrijeme kirurških ili dijagnostičkih postupaka u odraslih bolesnika:

Kada se propofol primjenjuje za sedaciju tijekom dijagnostičkih i/ili terapijskih postupaka ili kao dopuna lokoregionalnoj anesteziji, preporučuje se lijek primijeniti putem spore injekcije ili infuzije za uvođenje te kontinuirane infuzije za održavanje.

U mlađih bolesnika dobrog općeg stanja početna doza iznosi 0,5 - 1 mg/kg, primijenjena u obliku spore injekcije ili infuzije tijekom 1 - 5 minuta za uvođenje sedacije.

Održavanje sedacije se provodi primjenom 1 - 4,5 mg/kg/h propofola u obliku infuzije, uz prilagodbu doze ovisno o željenom kliničkom odgovoru.

U starijih bolesnika i/ili onih III. i IV. stupnja ASA klasifikacije početna doza ne smije biti viša od 0,5 mg/kg putem spore injekcije ili infuzije tijekom razdoblja 1 - 5 minuta, nakon čega slijedi doza od 1,5 mg/kg/h putem infuzije, koja se prilagođava ovisno o željenom kliničkom odgovoru.

Sedacija za vrijeme kirurških ili dijagnostičkih postupaka u djece starije od 1 mjeseca:

Dozu i brzinu primjene potrebno je prilagoditi ovisno o željenoj dubini sedacije i kliničkom odgovoru.

U većine pedijatrijskih bolesnika doza za uvođenje sedacije iznosi 1 - 2 mg/kg propofola.

Održavanje sedacije može se postići titracijom lijeka Propofol MCT Fresenius u obliku infuzije do željene razine sedacije.

U većine bolesnika primjenjuje se 1,5 - 9 mg/kg/h za održavanje sedacije.

Prema potrebi se može primijeniti bolus injekcija u dozi od najviše 1 mg/kg za brzo povećanje dubine sedacije.

U bolesnika III. i IV. stupnja ASA klasifikacije mogu biti potrebne niže doze.

Pedijatrijska populacija

Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius je kontraindiciran za sedaciju u jedinicama intenzivne njege u djece u dobi od 16 godina i mlađih (vidjeti dio 4.3.).

Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius se ne preporučuje primjenjivati u djece u dobi od 1 mjeseca i mlađih za uvođenje i održavanje opće anestezije te sedaciju za vrijeme dijagnostičkih i kirurških postupaka.

Ciljana kontrolirana infuzija (engl. *target controlled infusion*, TCI) – Primjena lijeka Propofol MCT Fresenius pomoću pumpi:

Primjena lijeka Propofol MCT Fresenius pomoću sustava ciljane kontrolirane infuzije ograničena je na uvođenje i održavanje opće anestezije te sedaciju tijekom kirurških i dijagnostičkih postupaka u odraslih bolesnika.

Ne preporučuje se ovakva primjena za sedaciju u jedinicama intenzivne njege.

Ne preporučuje se ciljana kontrolirana infuzija u djece.

Ovaj lijek može se primijeniti pomoću sustava ciljane kontrolirane infuzije koji uključuje i odgovarajući softver. Korisnici moraju biti upoznati s korisničkim priručnikom za infuzijsku pumpu te primjenom lijeka putem ciljane kontrolirane infuzije.

Sustav omogućuje anesteziolozima i specijalistima za intenzivnu njegu kontrolu brzine uvođenja i dubine anestezije tako da postave i prilagode ciljne (predviđene) koncentracije propofola u krvi i/ili na mjestu djelovanja.

Farmakokinetički model sustava za ciljanu kontroliranu infuziju pretpostavlja da je početna koncentracija propofola u bolesnika jednaka nuli. Stoga, u bolesnika koji su prethodno primali propofol može biti potrebno odabrati manju početnu ciljnu koncentraciju kada se započinje ciljana kontrolirana infuzija. Slično tome, ne preporučuje se odmah ponovno početi ciljanu kontroliranu infuziju ako se pumpa isključi.

Niže su navedene smjernice za ciljne koncentracije propofola. S obzirom na varijabilnost farmakokinetike i farmakodinamike propofola među bolesnicima, i kod onih koji su primili premedikaciju i kod onih koji nisu, ciljnu koncentraciju propofola potrebno je titrirati prema bolesnikovu odgovoru za postizanje potrebne dubine anestezije.

Uvođenje i održavanje opće anestezije tijekom ciljane kontrolirane infuzije:

U odraslih bolesnika mlađih od 55 godina u anesteziju se u pravilu može uvesti ciljnim koncentracijama propofola u krvi u rasponu 4 – 8 µg/ml ili ciljnim koncentracijama na mjestu djelovanja u rasponu 2,5 – 4 µg/ml.

Početna ciljna koncentracija od 4 µg/ml u krvi, odnosno 2,5 µg/ml na mjestu djelovanja preporučuje se u bolesnika koji su primili premedikaciju, dok se 6 µg/ml u krvi, odnosno 4 µg/ml na mjestu djelovanja preporučuje u bolesnika koji nisu primili premedikaciju.

Vrijeme uvođenja u anesteziju s ovim ciljnim koncentracijama uglavnom se kreće u rasponu 60 - 120 sekundi.

Veće ciljne koncentracije u krvi omogućit će brže uvođenje bolesnika u anesteziju, ali može ih pratiti izraženija hemodinamička i respiratorna depresija.

Ne preporučuje se primjenjivati veće ciljne koncentracije na mjestu djelovanja kako bi se postiglo brže uvođenje u anesteziju.

U pravilu su potrebni dodatni analgetici, a količina istodobno primijenjenih analgetika utjecat će na smanjenje ciljne koncentracije za održavanje anestezije.

Ciljne koncentracije propofola u krvi u rasponu 3 - 6 µg/ml te na mjestu djelovanja u rasponu 2,5 - 4 µg/ml primjenjuju se za održavanje zadovoljavajuće anestezije.

Kada se ne primjenjuju dodatni analgetici, mogu biti potrebne veće ciljne koncentracije na mjestu djelovanja u rasponu 5 - 6 µg/ml za laringoskopiju ili smanjenje odgovora na bolne podražaje.

Kod oba načina primjene, predviđena koncentracija propofola u fazi oporavka uglavnom je u rasponu 1,0 - 2,0 µg/ml, a na nju utječe količina analgetika primijenjenih tijekom održavanja anestezije.

U bolesnika starijih od 55 godina i/ili onih III. i IV. stupnja ASA klasifikacije potrebno je primijeniti manju početnu ciljnu koncentraciju.

Prilikom primjene putem ciljne koncentracije na mjestu djelovanja potrebno je primijeniti početnu ciljnu koncentraciju u rasponu 0,5 - 1,0 µg/ml.

Za oba načina primjene, ciljne koncentracije se mogu povećati u koracima 0,5 - 1,0 µg/ml u intervalima od 1 minute kako bi se postiglo postupno uvođenje u anesteziju.

U bolesnika starijih od 75 godina, ne preporučuje se ciljna koncentracija veća od 2,5 µg/ml.

Ne preporučuje se primjena propofola putem ciljne koncentracije na mjestu djelovanja u bolesnika IV. stupnja ASA klasifikacije.

Sedacija za vrijeme kirurških ili dijagnostičkih postupaka te kao dodatak lokoregionalnoj anesteziji:

Ciljne koncentracije potrebno je prilagoditi ovisno o odgovoru bolesnika kako bi se postigla potrebna dubina sedacije.

U mlađih bolesnika dobrog općeg stanja preporučuje se početna ciljna koncentracija u krvi od 1 µg/ml, dok se u starijih bolesnika i/ili onih III. i IV. stupnja ASA klasifikacije preporučuje početna ciljna koncentracija od 0,5 µg/ml.

Titracija se mora provoditi u koracima 0,1 - 0,2 µg/ml ovisno o dobi i općem stanju bolesnika kako bi se postigla zadovoljavajuća razina sedacije.

U mlađih bolesnika dobrog općeg stanja primjenom propofola u rasponu 1,5 - 2,0 µg/ml putem ciljne koncentracije na mjestu djelovanja postiže se zadovoljavajuća sedacija u kraćem vremenskom intervalu, u usporedbi s primjenom putem ciljne koncentracije u krvi.

Ne preporučuje se primjenjivati veće ciljne koncentracije na mjestu djelovanja kako bi se brže postigla sedacija.

Zbog nedovoljno podataka, ne preporučuje se primjena propofola putem ciljne koncentracije na mjestu djelovanja za sedaciju u starijih bolesnika i/ili onih III. i IV. stupnja ASA klasifikacije.

Trajanje primjene

Trajanje primjene ne smije biti duže od 7 dana.

Način primjene

Intravenski.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ograničeno samo za primjenu u bolnici.

Ovaj lijek smiju primjenjivati samo liječnici specijalizirani za anesteziju ili hitnu medicinu koji su educirani za rad s anestetima. Liječnici moraju imati svu potrebnu opremu za reanimaciju tijekom anestezije.

Potrebno je slijediti stručne smjernice, osobito u slučaju primjene u izvanbolničkim uvjetima (hitna situacija ili medicinski transport).

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišteni lijek se mora baciti.
Spremnike je potrebno promućkati prije upotrebe.
Ako su nakon mućkanja vidljiva dva sloja, emulzija se ne smije upotrijebiti.
Upotrijebiti samo homogene emulzije iz neoštećenih spremnika.
Za detaljnije mjere opreza prije i tijekom primjene lijeka, vidjeti dio 4.4.

Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius se može primjenjivati nerazrijeđen ili razrijeđen.
Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Primjena nerazrijeđenog lijeka Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius:

Kao što je uobičajeno za masne emulzije, infuzija nerazrijeđenog lijeka Propofol MCT Fresenius ne smije se primjenjivati jednim infuzijskim sustavom duže od 12 sati. Nakon 12 sati, infuzijski sustav i spremnik s lijekom moraju se baciti ili prema potrebi zamijeniti.
5%-tna otopina za infuziju glukoze, 0,9%-tna otopina za infuziju natrijevog klorida ili 0,18%-tna otopina za infuziju natrijevog klorida i 4%-tna otopina za infuziju glukoze mogu se primijeniti istovremeno s lijekom Propofol MCT Fresenius putem istog infuzijskog sustava, koristeći Y konektor blizu kanile.

Primjena razrijeđenog lijeka Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius:

Za primjenu infuzije razrijeđenog lijeka Propofol MCT Fresenius potrebno je koristiti birete, brojač kapi ili volumetrijsku infuzijsku pumpu kako bi se mogla kontrolirati brzina infuzije i da se izbjegne rizik od nehotične nekontrolirane infuzije velikih volumena razrijeđenog lijeka. Pri odluci o maksimalnom razrjeđenju u breti, potrebno je uzeti u obzir taj rizik.

Propofol MCT Fresenius se može razrijediti s 5%-tnom otopinom za infuziju glukoze ili 0,9%-tnom otopinom za infuziju natrijevog klorida u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima neposredno prije primjene i upotrijebiti u roku od 6 sati. Razrjeđenje ne smije biti veće od 1 dijela propofola naspram 4 dijela glukoze/natrijevog klorida, što znači da konačna koncentracija propofola mora biti najmanje 2 mg/ml.

Kako bi se smanjila bol na mjestu injiciranja, može se primijeniti lidokain neposredno prije primjene lijeka Propofol MCT Fresenius (vidjeti dio 4.4.).

Ovaj lijek se može pomiješati s 1%-tnom otopinom za injekciju lidokaina bez konzervansa (20 dijelova propofola naspram 1 dijela lidokaina) u aseptičnim uvjetima i upotrijebiti u roku od 6 sati.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- Zbog sadržaja sojinog ulja u svom sastavu, ovaj lijek kontraindiciran je u bolesnika koji su preosjetljivi na kikiriki ili soju;
- Ovaj lijek kontraindiciran je za sedaciju u jedinicama intenzivne njege u bolesnika u dobi od 16 godina i mlađih (vidjeti dio 4.2.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zabilježeni su slučajevi zlouporabe i ovisnosti o propofolu, pretežno u zdravstvenih djelatnika.
Kao i kod drugih općih anestetika, primjena propofola bez kontrole dišnih puteva može rezultirati smrtonosnim respiratornim komplikacijama.

Često je zabilježena prolazna apneja.

Zabilježen je pad krvnog tlaka tijekom uvođenja u anesteziju, koji može biti izraženiji nego kod uobičajenih anestetika, posebice u bolesnika starijih od 60 godina. Ovaj pad arterijskog tlaka još je više izražen kod istodobne primjene intravenskih opioida.

Zabilježeno je nekoliko slučajeva bradikardije (ponekad teške) i asistola. Potrebno je razmotriti primjenu atropina prije uvođenja ili za vrijeme održavanja anestezije, osobito u situacijama kada postoji vjerojatnost od prevladavanja vagusnog tonusa ili kada se propofol kombinira s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati bradikardiju.

Kao i kod drugih intravenskih anestetika, potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije srca, dišnog sustava, bubrega ili jetre, kao i u bolesnika s hipovolemijom ili teško oštećenim općim stanjem. Klirens propofola ovisi o protoku krvi, stoga istodobna primjena lijekova koji smanjuju minutni volumen srca, također smanjuje i klirens propofola.

Potrebno je osigurati da prije anestezije svi bolesnici s epilepsijom prime svoj uobičajeni antikonvulzivni lijek. Primjena propofola u bolesnika s epilepsijom može povećati rizik od konvulzija.

U vrlo rijetkim slučajevima primjena propofola može postoperativno biti popraćena odgođenim buđenjem ili fazom gubitka svijesti, koju može pratiti povećan mišićni tonus. Iako je oporavak spontan, potrebno je uvesti odgovarajuće praćenje i liječenje ovih bolesnika kako bi se omogućio potpuni oporavak nakon primjene propofola.

Učinci propofola obično slabe nakon 12 sati.

Potrebno je uzeti u obzir prirodu postupka koji se izvodi, istodobno primijenjene lijekove, dob i stanje bolesnika kada se savjetuje o:

- preporučljivosti pratnje uz bolesnika kada napušta mjesto na kojem je primijenjen propofol;
- vremenu ponovnog početka izvršenja zahtjevnih ili rizičnih aktivnosti poput upravljanja vozilom;
- primjeni drugih lijekova koji mogu imati učinak sedacije (npr. benzodiazepini, opijati, alkohol).

Potreban je oprez kod liječenja bolesnika s bolešću mitohondrija. Ovi bolesnici mogu biti podložni egzacerbacijama tijekom anestezije, operacije ili intenzivne njege.

Preporučuje se održavanje normotermije, unosa ugljikohidrata i dobre hidracije u takvih bolesnika. Rane manifestacije egzacerbacije bolesti mitohondrija i sindroma infuzije propofola mogu biti slične.

Potrebno je obratiti posebnu pažnju na bolesnike s poremećajem metabolizma masti i drugim stanjima kod kojih se lipidne emulzije moraju primjenjivati s oprezom.

Preporučuje se kontrola razine lipida u krvi ako se propofol primjenjuje bolesnicima za koje se smatra da imaju poseban rizik od preopterećenja mastima. Potrebno je prilagoditi primjenu propofola ako organizam ne izlučuje masti na adekvatan način. Ako bolesnik istodobno prima druge intravenske lipide, potrebno je smanjiti ukupni unos lipida, uzevši u obzir količinu lipida koja se unese primjenom formulacije propofola (1 ml lijeka Propofol MCT Fresenius sadrži približno 0,1 g masti).

Savjeti o liječenju u jedinici intenzivne njege

Uporaba propofola za sedaciju u jedinicama intenzivne njege povezana je sa skupom poremećaja metabolizma i zatajenja organskih sustava koji mogu rezultirati smrću. U nekih bolesnika zabilježeni su sljedeći događaji čija je pojava karakteristična za sindrom infuzije propofola: metabolička acidoza, rabdomioliza, hiperkalijemija, hepatomegalija, zatajenje bubrega, hiperlipidemija, srčana aritmija, Brugada sindrom (EKG s povišenim ST-segmentom kupolastog izgleda), progresivno zatajenje srca koje obično ne odgovara na inotropno suportivno liječenje.

Ovi su događaji uglavnom zabilježeni u bolesnika s teškim ozljedama glave i djece s infekcijama dišnih puteva koja su primila više doze od onih koje se preporučuju u odraslih za sedaciju u jedinici intenzivne njege.

Sljedeća stanja su glavni faktori rizika za razvoj takvih događaja: smanjen dovod kisika u tkiva, teška neurološka ozljeda i/ili sepsa, visoke doze jednoga ili više lijekova iz sljedećih farmakoloških skupina - vazokonstriktora, steroida, inotropnih lijekova i/ili propofola (obično u dozi višoj od 4 mg/kg/h tijekom više od 48 sati).

Stoga, liječnike je potrebno upozoriti da ne prekorače dozu od 4 mg/kg/h propofola, ukoliko je to moguće. Liječnici koji propisuju lijek moraju voditi brigu o slučaju pojave štetnih događaja u bolesnika s ranije navedenim faktorima rizika i odmah prekinuti primjenu propofola, ukoliko se razviju navedeni znakovi. Svi sedativi i farmakoterapijska sredstva koji se primjenjuju u jedinici intenzivne njege moraju se titrirati radi održavanja optimalnog dovoda kisika i hemodinamičkih parametara. Bolesnici s povišenim intrakranijskim tlakom moraju primati odgovarajuću terapiju za održavanje cerebralnog perfuzijskog tlaka tijekom izmjena i titracije liječenja.

Pedijatrijska populacija

Primjena propofola za uvođenje ili održavanje anestezije ne preporučuje se u novorođenčadi zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti. Farmakokinetički podaci upućuju na to da je klirens značajno smanjen u novorođenčadi, uz visoku interindividualnu varijabilnost (vidjeti dio 5.2.). Postoji mogućnost relativnog predoziranja ako se primjenjuju doze preporučene za stariju djecu, što može rezultirati teškom kardiovaskularnom depresijom.

Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius se ne preporučuje primjenjivati u novorođenčadi u dobi od 1 mjeseca i mlađih.

Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius je kontraindiciran za sedaciju u jedinicama intenzivne njege u bolesnika u dobi od 16 godina i mlađih jer sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.3.).

Dodatne mjere opreza

Propofol MCT Fresenius je lipidna emulzija bez antimikrobnih konzervansa što može omogućiti brz rast mikroorganizama.

Emulziju je potrebno aseptično izvući u sterilnu štrcaljku ili infuzijski set odmah nakon otvaranja ampule ili skidanja zaštitne kapice s bočice. Nakon otvaranja, lijek se mora odmah primijeniti.

Aseptične uvjete prilikom rukovanja lijekom i infuzijskom opremom potrebno je održavati tijekom trajanja infuzije. Istodobno dodavanje drugih lijekova ili tekućina u infuzijski sustav lijeka Propofol MCT Fresenius mora biti blizu kanile, koristeći Y konektor ili trokraki ventil.

Za upute o istodobnoj primjeni lijekova, vidjeti dio 6.6.

Propofol MCT Fresenius ne smije se primjenjivati preko mikrobiološkog filtra.

Propofol MCT Fresenius i bilo koja infuzijska oprema koja sadrži ovaj lijek namijenjeni su za jednokratnu individualnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti u skladu sa zakonskim propisima.

Lidokain, koji se primjenjuje za smanjenje boli na mjestu injiciranja, ne smije se primjenjivati u bolesnika s nasljednom akutnom porfirijom.

Mišićni relaksansi poput atrakurija i mivakurija smiju se primijeniti kroz istu intravensku liniju korištenu za Propofol MCT Fresenius tek nakon ispiranja.

Ako se Propofol MCT Fresenius injicira intravenski putem električnih pumpi, potrebno je osigurati primjerenu kompatibilnost.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Sojino ulje

Ovaj lijek sadrži 50 mg pročišćenog sojinog ulja po 1 ml.

Primjena lijeka Propofol MCT Fresenius kontraindicirana je u bolesnika preosjetljivih na kikiriki ili soju (vidjeti dio 4.3.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Alfentanil vrlo snažno pojačava anestetski učinak propofola. U slučaju istodobne primjene, potrebno je sniziti doze propofola za uvođenje i održavanje anestezije.

Zapažena je potreba za nižim dozama propofola u bolesnika koji uzimaju valproat. U slučaju istodobne primjene, može se razmotriti sniženje doze propofola.

Primijećena je potreba za nižim dozama propofola u bolesnika koji su primali midazolam. Istodobna primjena može rezultirati pojačanom sedacijom i respiratornom depresijom. Potrebno je razmotriti sniženje doze propofola.

Zabilježena je teška hipotenzija nakon primjene propofola tijekom uvođenja u anesteziju bolesnika liječenih rifampicinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Trenutno nema dovoljno podataka o primjeni propofola tijekom trudnoće u kliničkoj praksi. Propofol prolazi placentarnu barijeru i može uzrokovati neonatalnu depresiju.

Propofol MCT Fresenius se ne preporučuje primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje.

Ovaj lijek se može primijeniti tijekom inducirano gubitka pobačaja.

Dojenje

Male količine propofola izlučuju se u majčino mlijeko.

Ne smije se dojit 24 sata nakon primjene lijeka Propofol MCT Fresenius, a izdvojeno mlijeko se mora baciti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Propofol MCT Fresenius značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Tijekom dana u kojem se primjenjuje propofol, ne smije se voziti ili upravljati strojevima. Ako se uz propofol kombiniraju i drugi lijekovi, vožnja se može zabraniti i na duži period.

Učinci propofola u pravilu slabe nakon 12 sati (vidjeti dio 4.4.).

4.8. Nuspojave

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s propofolom navedene su prema klasifikaciji organskog sustava i učestalosti.

Za učestalost se koriste sljedeće definicije:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Anafilaktički šok - može uključivati angioedem (Quinckeov edem), bronhospazam i eritem praćen teškom arterijskom hipotenzijom
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato ⁽¹²⁾	Metabolička acidoza ⁽⁸⁾ , hiperkalijemija ⁽⁸⁾ , hiperlipidemija ⁽⁸⁾
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato ⁽¹²⁾	Euforično raspoloženje ⁽⁹⁾ , zlouporaba ⁽⁹⁾ i ovisnost o propofolu
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja u fazi oporavka
	Rijetko	Epileptiformni pokreti - uključujući konvulzije i opistotonus tijekom uvođenja, održavanja i oporavka
	Vrlo rijetko	Postoperativna nesvijest
	Nepoznato ⁽¹²⁾	Nevoljne kretnje
Srčani poremećaji	Često	Bradikardija ⁽⁵⁾
	Rijetko	Asistola ⁽⁵⁾
	Vrlo rijetko	Edem pluća
	Nepoznato ⁽¹²⁾	Srčana aritmija ^{(8), (10)} , zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Često	Hipotenzija (koja može biti teška ⁽²⁾)
	Rijetko	Trombocitopenija ⁽³⁾
	Vrlo rijetko	Lokalne venske komplikacije na mjestu injiciranja lijeka ⁽⁴⁾
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često	Prolazna apneja tijekom uvođenja u anesteziju

	Nepoznato ⁽¹²⁾	Respiratorna depresija (ovisna o dozi)
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina i povraćanje u fazi oporavka
	Vrlo rijetko	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato ⁽¹²⁾	Hepatomegalija ⁽⁸⁾ Hepatitis ⁽¹⁴⁾ , akutno zatajenje jetre ⁽¹⁴⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo rijetko	Urtikarija ⁽⁷⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	Rabdomioliza ^{(6), (8)}
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Diskoloracija urina nakon dugotrajne primjene propofola
	Nepoznato ⁽¹²⁾	Zatajenje bubrega ⁽⁸⁾
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo rijetko	Seksualna disinhibicija
	Nepoznato ⁽¹²⁾	Prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Bol na mjestu injiciranja ⁽¹⁾
	Vrlo rijetko	Nekroza tkiva ⁽¹³⁾ nakon slučajne ekstravaskularne primjene
	Nepoznato ⁽¹²⁾	Lokalna bol, oticanje nakon slučajne ekstravaskularne primjene
Pretrage	Nepoznato ⁽¹²⁾	Brugadin sindrom ^{(8), (11)}
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Vrlo rijetko	Postoperativna vrućica

- (1) Bol se može minimizirati primjenom u velike vene podlaktice i udubine lakta. U djece je bol jača nego u odraslih, osobito ako se injekcija daje u malu venu šake ili zapešća, a slabija ako se bira vena u udubini lakta ili podlaktici.
- (2) Vidjeti dio 4.4.
- (3) Kod višekratne primjene, pripisuje se lipidnom vektoru.
- (4) Lokalne venske komplikacije nakon injiciranja su iznimka. Zabilježene slučajne ekstravazacije, kao i ispitivanja na životinjama, pokazala su minimalne reakcije tkiva. Intraarterijska injekcija u životinja nije dovela do komplikacija u tkivu, bilo lokalnih ili na nižim razinama.
- (5) Zabilježeno je nekoliko slučajeva bradikardije (ponekad teških) i asistole.
- (6) Kada je propofol primjenjivan u dozama višim od 4 mg/kg/h za sedaciju u jedinicama intenzivne njege.
- (7) Rizik od reakcija preosjetljivosti zbog prisutnosti pročišćenog sojinog ulja.
- (8) Povezani učinci karakteristični za sindrom infuzije propofola koji se mogu javiti u teških bolesnika s višestrukim faktorima rizika (vidjeti dio 4.4.).
- (9) Zloupotreba propofola, pretežno u zdravstvenih djelatnika.
- (10) Brzo napredujuće zatajenje srca (u nekim slučajevima sa smrtonosnim ishodom) u odraslih osoba koje nije odgovaralo na inotropno suportivno liječenje.
- (11) Brugadin sindrom (povišen ST-segment s kupolastim izgledom na EKG-u).
- (12) Učestalost je nepoznata jer se ne može procijeniti iz raspoloživih podataka.
- (13) Prijavljena je nekroza povezana s oštećenom vijabilnošću tkiva.
- (14) Nakon dugotrajnog ili kratkotrajnog liječenja i u bolesnika koji nemaju čimbenike rizika u podlozi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Slučajno predoziranje može prouzročiti kardiovaskularnu i respiratornu depresiju. Respiratorna depresija se liječi primjenom kisika umjetnom ventilacijom. Pri kardiovaskularnoj depresiji potrebno je spustiti bolesnikovu glavu i, kod ozbiljnih slučajeva, primijeniti plazma ekspandere i kardiovaskularne analeptike.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: anestetici, ostali opći anestetici, ATK oznaka: N01AX10

Mehanizam djelovanja

Propofol (2,6-diisopropilfenol) je opći anestetik kratkotrajnog i brzog početka djelovanja nakon približno 30 sekundi koji omogućuje jednostavnu kontrolu razine anestezije i u pravilu brz oporavak od anestezije. Mehanizam djelovanja slabo je razjašnjen. Međutim, smatra se da propofol ispoljava svoje sedativne/anestetske učinke pozitivnom modulacijom inhibitorne funkcije neurotransmitera GABA putem ligandom kontroliranih GABA_A receptora.

Farmakodinamička svojstva

Općenito, zabilježeno je sniženje sistoličkog i srednje vrijednosti arterijskog tlaka te neznatne promjene srčanoga ritma u slučajevima kada je propofol primijenjen u svrhu uvođenja i održavanja anestezije. Unatoč tome, incidencija neočekivanih štetnih hemodinamičkih promjena tijekom održavanja anestezije je niska.

Propofol smanjuje cerebralni protok krvi, intrakranijalni tlak i moždani metabolizam. Sniženje intrakranijalnog tlaka izraženije je u bolesnika kod kojih su početne vrijednosti intrakranijalnog tlaka bile više.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Oporavak od anestezije u pravilu je brz, bez osjećaja mamurluka.

Pri koncentracijama u kojima se primjenjuje u kliničkoj praksi, propofol ne inhibira sintezu hormona kore nadbubrežne žlijezde.

Pedijatrijska populacija

Ograničena ispitivanja trajanja anestezije inducirane propofolom u djece pokazala su da sigurnost i djelotvornost ostaju nepromijenjene u trajanju do 4 sata. Literaturni podaci upotrebe propofola u djece ne ukazuju na promjene u sigurnosti i djelotvornosti tijekom provođenja produljenih postupaka.

5.2. Farmakokinetička svojstva

GLAVNE FARMAKOKINETIČKE KARAKTERISTIKE

	Volumen distribucije	Klirens iz plazme	T _{1/2} gama
ANESTEZIJA			
Dojenčad	0,95 l/kg	0,049 l/kg/min	320 min
Djeca	0,72 l/kg	0,03 l/kg/min	735 min
Odrasli	18,9 l	1,77 l/min	355 min
SEDACIJA			
Odrasli		2,27 l/min	1353 min

Propofol se opsežno distribuira u organizmu te brzo eliminira (ukupni klirens: 1,5 - 2 l/min). Metabolizam se uglavnom odvija u jetri, gdje ovisi o jetrenom protoku krvi. Propofol se metabolizira u neaktivne konjugate i odgovarajuće derivate kinolona, koji se izlučuju urinom.

Eliminacija propofola, praćena smanjenjem koncentracije u plazmi ima 3 faze, koje zapravo odgovaraju trima poluvremenima:

- odrasli (prosječne vrijednosti), doza propofola = 3,0 mg/kg

*T _{1/2} alfa:	2,8 min
*T _{1/2} beta:	31 min
*T _{1/2} gama:	355 min

- djeca (prosječne vrijednosti), doza propofola = 2,5 mg/kg

*T _{1/2} alfa:	4,1 min
*T _{1/2} beta:	56 min
*T _{1/2} gama:	735 min

- dojenčad (prosječne vrijednosti), doza propofola = 4,0 mg/kg

*T _{1/2} alfa:	4,1 min
*T _{1/2} beta:	25 min
*T _{1/2} gama:	320 min

Pedijatrijska populacija

Nakon jednokratne intravenske doze od 3 mg/kg propofola, klirens se povećao s dobi na sljedeći način:

medijan klirensa bio je značajno manji u novorođenčadi mlađe od 1 mjeseca (n=25) (20 ml/kg/min), u usporedbi sa starijom djecom (n=36, raspon dobi: 4 mjeseca - 7 godina). Također, u obzir je uzeta interindividualna varijabilnost u novorođenčadi (3,7 - 78 ml/kg/min). Budući da ograničeni podaci iz ovog kliničkog ispitivanja pokazuju visoku interindividualnu varijabilnost, nije moguće dati preporuke o doziranju za ovu dobnu skupinu.

Medijan klirensa propofola u starije djece nakon jednokratne intravenske doze od 3 mg/kg iznosio je:

- 37,5 ml/kg/min (4 - 24 mjeseca) (n = 8),
- 38,7 ml/kg/min (11 - 43 mjeseca) (n = 6),
- 48 ml/kg/min (1 - 3 godine) (n = 12),
- 28,2 ml/kg/min (4 - 7 godina) (n = 10),

u usporedbi s 23,6 ml/kg/min u odraslih (n = 6).

Kod operacija koje traju dulje od 1 sata, moguć je rizik od nakupljanja lijeka, praćen produljenim sedativnim i anestetskim učincima.

Razine propofola u krvi mogu biti više u prisutnosti fentanila.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Objavljena ispitivanja na životinjama (uključujući primata) pokazala su da primjena anesthetika, u dozama koje rezultiraju blagom do umjerenom anestezijom, dovodi do gubitka moždanih stanica tijekom razdoblja brzog rasta mozga ili sinaptogeneze, što može biti povezano s dugotrajnim kognitivnim oštećenjima.

Klinički značaj ovih nekliničkih podataka nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sojino ulje, pročišćeno
Trigliceridi, srednje duljine lanca
Fosfatidi jaja, pročišćeni
Glicerol
Oleatna kiselina
Natrijev hidroksid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

Rok valjanosti lijeka u originalnom pakiranju je 3 godine.

Infuzijski sustav primjene nerazrijeđenog lijeka Propofol MCT Fresenius mora se zamijeniti nakon 12h.

Razrjeđenja s 5%-tnom otopinom glukoze, 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida ili 1%-tnom otopinom lidokaina bez konzervansa, moraju se pripremiti aseptično (u kontroliranim i validiranim uvjetima) neposredno prije primjene i upotrijebiti u roku od 6 sati nakon razrjeđenja.

Nakon otvaranja, lijek se mora odmah primijeniti. Ukoliko se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja u primjeni su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena ampula (tipa I) volumena 20 ml.

Bezbojna staklena bočica (tipa II) volumena 50 ml s bromobutil gumenim čepom.

Bezbojna staklena boca (tipa II) volumena 100 ml s bromobutil gumenim čepom.

Pakiranje sadrži 5 staklenih ampula s 20 ml emulzije.

Pakiranje sadrži 10 staklenih bočica s 50 ml emulzije.

Pakiranje sadrži 10 staklenih boca sa 100 ml emulzije.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

5%-tna otopina za infuziju glukoze, 0,9%-tna otopina za infuziju natrijevog klorida ili 0,18%-tna otopina za infuziju natrijevog klorida i 4%-tna otopina za infuziju glukoze mogu se primijeniti istovremeno s lijekom Propofol MCT Fresenius putem istog infuzijskog sustava, koristeći Y konektor blizu kanile.

Propofol 10 mg/ml MCT Fresenius se ne smije miješati prije primjene s drugim injekcijskim ili infuzijskim otopinama, osim s 5%-tnom otopinom za infuziju glukoze, 0,9%-tnom otopinom za infuziju natrijevog klorida ili 1%-tnom otopinom za injekciju lidokaina bez konzervansa (vidjeti dio 4.2.).

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišteni lijek mora se baciti.

Spremnike je potrebno promućkati prije upotrebe.

Ako su nakon mućkanja vidljiva dva sloja, emulzija se ne smije upotrijebiti.

Upotrijebiti samo homogene emulzije iz neoštećenih spremnika.

Prije upotrebe vrat ampule ili gumeni čep bočice/boce potrebno je očistiti alkoholnim sprejem ili vatom namočenom u alkohol.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-289447943

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. rujan 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. prosinac 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01. kolovoza 2024.