

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulzija za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml emulzije za injekciju/infuziju sadrži 10 mg propofola.

Jedna ampula od 10 ml sadrži 100 mg propofola.

Jedna ampula od 20 ml sadrži 200 mg propofola.

Jedna bočica od 20 ml sadrži 200 mg propofola.

Jedna bočica od 50 ml sadrži 500 mg propofola.

Jedna bočica od 100 ml sadrži 1000 mg propofola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

1 ml emulzije za injekciju/infuziju sadrži 50 mg rafiniranog sojinog ulja i 0,03 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Emulzija za injekciju/infuziju.

Bijela mliječna emulzija ulja u vodi.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Propofol-Lipuro 10 mg/ml je intravenski opći anestetik kratkog djelovanja indiciran za:

- indukciju i održavanje opće anestezije u odraslih i djece starije od mjesec dana
- sedaciju ventiliranih bolesnika starijih od 16 godina u jedinici intenzivnog liječenja
- sedaciju tijekom dijagnostičkih i kirurških postupaka, primijenjen sam ili u kombinaciji s lokalnom ili regionalnom anestezijom u odraslih i djece starije od mjesec dana.

4.2. Doziranje i način primjene

Opće upute

Propofol-Lipuro 10 mg/ml smije se primjenjivati samo u bolnicama ili odgovarajuće opremljenim odjelima za dnevno liječenje. Ovaj lijek moraju primjenjivati anesteziolozi ili liječnici educirani za njegu bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

Bolesnike je potrebno stalno nadzirati, a oprema za održavanje prohodnosti dišnih putova, umjetnu ventilaciju, obogaćivanje kisikom te drugi uređaji za oživljavanje moraju biti stalno dostupni.

Uz ovaj lijek u pravilu je potrebno primjenjivati analgetike.

Doziranje

Propofol-Lipuro 10 mg/ml se primjenjuje intravenski. Doza se prilagođava individualno za svakog bolesnika ovisno o njegovom odgovoru.

Opća anestezija u odraslih

Indukcija anestezije

Za uvođenje u anesteziju potrebno je titrirati Propofol-Lipuro 10 mg/ml (20 – 40 mg propofola svakih 10 sekundi) prema bolesnikovu odgovoru sve dok klinički znakovi ne pokažu nastup anestezije. U

većine odraslih bolesnika mlađih od 55 godina u pravilu se primjenjuje doza od 1,5 do 2,5 mg propofola/kg tjelesne mase.

U bolesnika starijih od 55 godina i u bolesnika ASA stupnja III i IV, a osobito u onih s oštećenom srčanom funkcijom, potrebna je niža doza. Ukupna doza lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml može biti snižena na 1 mg/kg. U ovih bolesnika lijek je potrebno primjenjivati sporije (približno 20 mg propofola svakih 10 sekundi).

Održavanje anestezije

Anestezija se može održavati primjenom lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml kontinuiranom infuzijom ili višekratnim bolus injekcijama. Za održavanje anestezije kontinuiranom infuzijom u pravilu su potrebne doze unutar raspona od 4 do 12 mg/kg/sat.

U slučaju primjene bolus injekcija, primjenjuje se 25 - 50 mg propofola, ovisno o kliničkim zahtjevima.

U starijih bolesnika, u onih lošijeg općeg stanja, u bolesnika ASA stupnja III i IV, u hipovolemičnih bolesnika i u onih s hipoproteinemijom, dozu je potrebno dodatno sniziti, ovisno o ozbiljnosti bolesnikova stanja i primijenjenom anesteziološkom postupku.

U starijih bolesnika ne smije se primjenjivati brza bolus injekcija (jednokratno ili višekratno) jer to može dovesti do kardiorespiratorne depresije.

Opća anestezija u djece starije od mjesec dana

Indukcija anestezije

Za uvođenje u anesteziju Propofol-Lipuro 10 mg/ml je potrebno sporo titrirati prema bolesnikovu odgovoru sve dok klinički znakovi ne pokažu nastup anestezije. Doza se prilagođava prema dobi i/ili tjelesnoj masi.

U većine bolesnika starijih od 8 godina potrebno je primijeniti približno 2,5 mg propofola/kg za indukciju anestezije.

U mlađih bolesnika, osobito onih u dobi između navršenog jednog mjeseca i 3 godine, potrebne doze mogu biti više (2,5 – 4 mg/kg).

U bolesnika ASA stupnja III i IV preporučuju se niže doze (vidjeti dio 4.4.).

Održavanje anestezije

Anestezija se može održavati primjenom lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml infuzijom ili višekratnim bolus injekcijama kako bi se održala potrebna dubina anestezije. Za postizanje zadovoljavajuće anestezije potrebna brzina primjene znatno varira između bolesnika, ali se uglavnom postiže dozama u rasponu od 9 do 15 mg/kg/sat. U mlađe djece, osobito one u dobi između navršenih mjesec dana i 3 godine, mogu biti potrebne više doze.

U bolesnika ASA stupnja III i IV preporučuju se niže doze (vidjeti dio 4.4.).

Sedacija ventiliranih bolesnika starijih od 16 godina u jedinici intenzivnog liječenja

Propofol-Lipuro 10 mg/ml kontraindiciran je za sedaciju bolesnika u dobi od 16 godina ili mlađih u jedinici intenzivnog liječenja (vidjeti dio 4.3.).

Primjena lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml sustavom za ciljno vođenu infuziju (engl. *Target Controlled Infusion*, TCI) ne preporučuje se za sedaciju u jedinici intenzivnog liječenja.

Za sedaciju ventiliranih bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja preporučuje se primjena lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml kontinuiranom infuzijom. Brzinu infuzije potrebno je prilagoditi željenoj dubini sedacije. U većine bolesnika zadovoljavajuća sedacija može se postići dozama u rasponu od 0,3 do 4 mg propofola/kg/sat (vidjeti dio 4.4.).

Sedacija tijekom dijagnostičkih i kirurških postupaka u odraslih

Za postizanje sedacije tijekom kirurških i dijagnostičkih postupaka, dozu i brzinu primjene potrebno je prilagoditi s obzirom na klinički odgovor. Za nastup sedacije u većine bolesnika potrebno je primijeniti dozu od 0,5 do 1 mg propofola/kg tijekom 1 - 5 minuta.

Održavanje sedacije može se postići titracijom lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml do željene razine sedacije. U većine bolesnika primjenjuje se doza u rasponu od 1,5 do 4,5 mg/kg/sat. Ako je potrebno brzo povećanje dubine sedacije, infuzija se može dopuniti primjenom bolus injekcije u dozi od 10 do 20 mg.

U bolesnika starijih od 55 godina i u bolesnika ASA stupnja III i IV, mogu biti potrebne niže doze lijeka, a brzinu primjene potrebno je smanjiti.

U starijih bolesnika ne smije se primjenjivati brza bolus injekcija (jednokratno ili višekratno) jer to može dovesti do kardiorespiratorne depresije.

Sedacija tijekom dijagnostičkih i kirurških postupaka u djece starije od mjesec dana

Dozu i brzinu primjene potrebno je prilagoditi ciljanoj dubini sedacije i kliničkom odgovoru. U većine pedijatrijskih bolesnika potrebno je primijeniti dozu od 1 do 2 mg propofola/kg za nastup sedacije.

Održavanje sedacije može se postići titracijom lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml do željene razine sedacije. U većine bolesnika primjenjuje se doza u rasponu od 1,5 do 9 mg/kg/sat. Infuzija se može dopuniti primjenom bolus injekcije u dozi do 1 mg/kg, ako je potrebno brzo povećanje dubine sedacije.

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

Način primjene

Intravenski.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml primjenjuje se nerazrijeđen ili razrijeđen s 5%-tnom otopinom glukoze (50 mg/ml), 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) ili mješavinom 0,18%-tne otopine natrijevog klorida (1,8 mg/ml) i 4%-tne otopine glukoze (40 mg/ml).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Sadržaj jedne ampule ili bočice lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml namijenjen je za **jednokratnu** primjenu **jednom** bolesniku.

Infuzija nerazrijeđenog lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml

Prilikom primjene lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml kontinuiranom infuzijom preporučuje se uvijek kontrolirati brzinu infuzije pomoću birete, brojača kapi, pumpe za štrcaljku ili volumetrijske infuzijske pumpe.

Kao što je utvrđeno za parenteralnu primjenu svih vrsta lipidnih emulzija, trajanje kontinuirane infuzije lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml iz **jednog** infuzijskog sustava ne smije biti dulje od 12 sati. Infuzijsku liniju i spremnik lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml potrebno je baciti i zamijeniti najkasnije nakon 12 sati. Nakon završetka infuzije ili nakon zamjene infuzijskog sustava, preostali sadržaj lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml potrebno je zbrinuti u skladu s važećim propisima.

Istodobna primjena lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml i 5%-tne otopine glukoze ili 0,9%-tne otopine natrijevog klorida ili mješavine 0,18%-tne otopine natrijevog klorida i 4%-tne otopine glukoze može se provesti putem istog infuzijskog sustava, pomoću Y spojnika blizu mjesta injiciranja.

Infuzija razrijeđenog lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml

Prilikom primjene infuzije razrijeđenog lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml mora se kontrolirati brzina infuzije pomoću birete, brojača kapi, pumpe za štrcaljku ili volumetrijske infuzijske pumpe kako bi se spriječila slučajna nekontrolirana infuzija velikih volumena razrijeđenog lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml.

Najveće razrjeđenje ne smije premašiti 1 dio lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml s 4 dijela 5%-tne otopine glukoze ili 0,9%-tne otopine natrijevog klorida ili mješavine 0,18%-tne otopine natrijevog klorida i 4%-tne otopine glukoze (najmanja koncentracija 2 mg propofola/ml). Smjesu je potrebno pripremiti u aseptičnim uvjetima neposredno prije primjene te upotrijebiti unutar 6 sati od pripreme.

Kako bi se umanjila bol na mjestu primjene lijeka, Propofol-Lipuro 10 mg/ml može se pomiješati s injekcijom 1%-tnog lidokaina bez konzervansa (20 dijelova lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml s do 1 dijelom injekcije 1%-tnog lidokaina).

Prije primjene miorelaksansa atrakurija ili mivakurija, koja slijedi nakon primjene lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml kroz istu infuzijsku liniju, potrebno je ispratiti infuzijski sustav.

Ciljno vođena infuzija (engl. Target Controlled Infusion, TCI)

Propofol se može primijeniti putem sustava za ciljno vođenu infuziju (TCI sustavi). S obzirom da je na tržištu dostupno više proizvođača, za preporuke o doziranju potrebno je proučiti upute za uporabu svakog proizvođača uređaja.

Trajanje primjene

Propofol-Lipuro 10 mg/ml može se primjenjivati tijekom najviše 7 dana.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml sadrži sojino ulje te je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na kikiriki ili soju.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml kontraindiciran je u bolesnika u dobi od 16 godina ili mlađih za sedaciju u jedinici intenzivnog liječenja.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Propofol moraju primjenjivati anesteziolozi ili liječnici educirani za njegu bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

Bolesnike je potrebno stalno nadzirati, a oprema za održavanje prohodnosti dišnih putova, umjetnu ventilaciju, obogaćivanje kisikom te drugi uređaji za oživljavanje moraju biti stalno dostupni.

Propofol ne smije primjenjivati ista osoba koja provodi dijagnostičke ili kirurške postupke.

Prijavljena je zlouporaba i ovisnost o propofolu, prvenstveno u zdravstvenih djelatnika. Kao i u slučaju drugih općih anestetika, primjena propofola bez održavanja njege dišnih putova može prouzročiti fatalne respiratorne komplikacije.

Kada se propofol primjenjuje za svjesnu sedaciju kod kirurških i dijagnostičkih postupaka, bolesnike je potrebno neprekidno nadzirati kako bi se uočili rani znakovi hipotenzije, opstrukcije dišnih puteva i desaturacije kisikom.

Kao što je slučaj i s drugim lijekovima za sedaciju, prilikom primjene propofola za sedaciju tijekom kirurških postupaka može doći do nevoljnih pokreta bolesnika. Tijekom postupaka koji zahtijevaju imobilnost, takvi pokreti mogu kompromitirati učinkovitost zahvata.

Potreban je određeni period prije otpusta bolesnika kako bi se osigurao potpuni oporavak nakon uporabe propofola. Uporaba propofola vrlo se rijetko povezuje s razvojem postoperativne nesvjestice, koja može biti popraćena porastom mišićnog tonusa i ne ovisi o prethodnoj budnosti bolesnika. Iako se bolesnik iz nesvjesnog stanja oporavlja spontano, potrebna mu je odgovarajuća skrb.

Negativni učinci primjene propofola u pravilu se više ne mogu opaziti nakon 12 sati. Potrebno je uzeti u obzir učinke propofola, provedeni postupak, istodobno primijenjene lijekove, dob i stanje bolesnika kada ga se savjetuje o:

- potrebnoj pratnji prilikom napuštanja zdravstvene ustanove u kojoj je liječen
- vremenu koje treba proteći do ponovnog početka obavljanja složenijih ili odgovornijih zadataka poput vožnje
- uporabi drugih lijekova koji mogu uzrokovati sedaciju (primjerice benzodiazepina, opijata, alkohola)

Kao i s drugim intravenskim anestheticima, potreban je poseban oprez pri primjeni propofola u bolesnika sa srčanim, respiratornim, bubrežnim ili jetrenim oštećenjem te u hipovolemičnih i oslabljenih bolesnika.

Bolesnici s hipoproteinemijom mogu imati povećani rizik od razvoja nuspojava zbog većeg udjela nevezanog propofola. U tih se bolesnika preporučuje sniženje doze propofola (vidjeti dio 4.2.).

Klirens propofola ovisi o protoku krvi, stoga istodobna primjena lijekova koji smanjuju minutni volumen srca, također smanjuje i klirens propofola.

Propofol nema vagolitički učinak te se njegova primjena povezuje sa slučajevima bradikardije (koja je povremeno izražena) i asistolije (srčanog zastoja). Potrebno je razmotriti intravensku primjenu antikolinergika prije uvođenja u anesteziju ili tijekom održavanja anestezije, osobito u slučajevima kada vagalni tonus može prevladati ili kada se Propofol-Lipuro 10 mg/ml primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji mogu izazvati bradikardiju.

Kada se propofol primjenjuje u bolesnika s epilepsijom, postoji rizik od razvoja konvulzija.

Potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza kada se propofol primjenjuje u bolesnika s poremećajem metabolizma lipida te u drugim stanjima u kojima se lipidne emulzije moraju primjenjivati s oprezom.

Preporučuje se praćenje razine lipida u krvi tijekom primjene propofola u bolesnika za koje se smatra da postoji poseban rizik od opterećenja lipidima. Pokaže li se da eliminacija lipida iz organizma nije odgovarajuća, primjenu propofola potrebno je prilagoditi sukladno tome. U bolesnika koji istodobno primaju druge parenteralne lipide, potrebno je uzeti u obzir količinu lipida koja se primjenjuje kao dio formulacije lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml (1,0 ml lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml sadrži 0,1 g masti).

Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s mitohondrijskim bolestima. Ovi bolesnici mogu biti podložniji egzacerbaciji bolesti kada su podvrgnuti anesteziji, operaciji ili intenzivnoj njezi. U takvih se bolesnika preporučuje održavanje normotermije, dovoljna opskrba ugljikohidratima i obilna hidratacija. Rana klinička slika egzacerbacije mitohondrijske bolesti može biti slična sindromu infuzije propofola.

Pedijatrijska populacija

Uporaba propofola ne preporučuje se u novorođenčadi jer djelovanje propofola u ovoj populaciji bolesnika nije dovoljno istraženo. Farmakokinetički podaci (vidjeti dio 5.2.) upućuju na značajno smanjen klirens propofola i vrlo visoku interindividualnu varijabilnost u novorođenčadi. Relativno predoziranje može se pojaviti pri primjeni doza preporučenih za stariju djecu, što može uzrokovati tešku kardiovaskularnu i respiratornu depresiju.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml je kontraindiciran u bolesnika u dobi od 16 godina i mlađih za sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja jer sigurnost i djelotvornost u ovoj dobnoj skupini nisu dokazane (vidjeti dio 4.3.).

Preporuke za primjenu u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)

Primjena propofola za sedaciju u JIL-u povezana je s pojavom metaboličkih poremećaja i zatajenja organskih sustava, što može dovesti do smrti. Postoje izvješća o kombinaciji sljedećih nuspojava: metabolička acidoza, rabdomioliza, hiperkalijemija, hepatomegalija, zatajenje bubrega, hiperlipidemija, srčana aritmija, EKG tipa Brugade (povišeni ST segment i obrnuti T-val) te brzo napredujuće zatajenje srca koje uglavnom ne reagira na potpuno liječenje inotropnim lijekovima. Kombinacija ovih štetnih događaja naziva se **sindromom infuzije propofola**. Ovi su događaji uglavnom uočeni u bolesnika s teškim ozljedama glave i u djece s infekcijama dišnog sustava koja su primila doze više od onih preporučenih u odraslih za sedaciju u jedinici intenzivnog liječenja.

Glavni čimbenici rizika za razvoj ovih događaja su: smanjena oksigenacija tkiva, teške neurološke ozljede i/ili sepsa, visoke doze jednog ili više navedenih lijekova – vazokonstriktora, steroida, inotropnih lijekova i/ili propofola (uglavnom pri dozama višim od 4 mg/kg/sat tijekom razdoblja duljeg od 48 sati).

Liječnici koji propisuju propofol moraju biti svjesni mogućih nuspojava u bolesnika s navedenim čimbenicima rizika te u trenutku pojave navedenih znakova odmah prekinuti primjenu propofola. Sve sedative i lijekove koji se primjenjuju u jedinicama intenzivnog liječenja potrebno je titrirati kako bi se održala optimalna opskrba kisikom i hemodinamski parametri. Bolesnicima s povišenim intrakranijalnim tlakom potrebna je odgovarajuća skrb kako bi se održala prokrvljenost mozga tijekom ovih promjena u liječenju. Preporučuje se odgovornim liječnicima da doza propofola ne premaši 4 mg/kg/sat.

Dodatne mjere opreza

Propofol-Lipuro 10 mg/ml ne sadrži antimikrobne konzervanse i podržava rast mikroorganizama. Ovaj lijek potrebno je uvući na aseptični način u sterilnu štrcaljku ili sustav za infuziju odmah nakon otvaranja ampule ili bočice. Primjena mora započeti bez odgode. Tijekom cijelog trajanja primjene moraju se održavati aseptični uvjeti i za sam lijek, i za sustav za infuziju.

Spremnike je potrebno protresti prije uporabe.

Prije uporabe vrat ampule ili površinu gumenog čepa bočice potrebno je očistiti medicinskim alkoholom (raspršivačem ili vatom). Nakon uporabe zatvorene spremnike potrebno je zbrinuti u skladu s važećim propisima.

Druge lijekove ili otopine koji se dodaju za vrijeme trajanja infuzije potrebno je primijeniti blizu mjesta kanile. Propofol-Lipuro 10 mg/ml se ne smije primijeniti putem sustava za infuziju s mikrobiološkim filterima.

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 rafiniranog sojinog ulja po 1 ml.

Primjena lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml kontraindicirana je u bolesnika preosjetljivih na kikiriki ili soju (vidjeti dio 4.3.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Propofol je primjenjivan u kombinaciji s premedikacijskim lijekovima, neuromuskularnim blokatorima, inhalacijskim i lokalnim anestheticima te analgeticima, pri čemu nije uočena farmakološka inkompatibilnost. Istodobna primjena potencijalno može dovesti do pojačanog učinka na sniženje krvnog tlaka ili respiratornu depresiju.

Niže doze propofola mogu biti potrebne kada se primjenjuje kao pomoćno sredstvo kod tehnika regionalne anestezije.

U bolesnika liječenih rifampicinom zabilježena je izražena hipotenzija nakon primjene propofola tijekom uvođenja u anesteziju.

Produljena apneja može biti uočena prilikom premedikacije opijatima.

Zapažena je potreba za nižim dozama propofola u bolesnika koji uzimaju valproat. Kod 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.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene propofola tijekom trudnoće nije utvrđena.

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

Propofol-Lipuro 10 mg/ml se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje.

Propofol prolazi kroz posteljicu i može uzrokovati neonatalnu depresiju.

Ovaj lijek može se primjenjivati tijekom induciranog pobačaja.

Dojenje

Ispitivanja na dojiljama pokazala su da se male količine propofola izlučuju u majčino mlijeko.

Ne smije se dojiti 24 sata nakon primjene lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml. Mlijeko nastalo tijekom ovog razdoblja mora se baciti.

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Propofol-Lipuro 10 mg/ml značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima je potrebno objasniti da obavljanje složenih zadataka poput vožnje i rada sa strojevima može biti otežano određeno vrijeme nakon primjene propofola.

Negativni učinci propofola u pravilu se više ne mogu opaziti nakon 12 sati (vidjeti dio 4.4.).

4.8. Nuspojave

Uvođenje i održavanje anestezije te sedacija propofolom u pravilu protječu bez nuspojava, uz minimalnu ekscitaciju. Većinu najčešće prijavljenih nuspojava čine farmakološki predvidljive nuspojave anestetika/sedativa, kao što je hipotenzija. Priroda, težina i učestalost nuspojava opaženih u bolesnika koji uzimaju propofol povezane su sa stanjem bolesnika i operativnim ili terapijskim postupkom koji se provodi.

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 | Anafilaktička reakcija (do anafilaktičkog šoka) – može uključivati angioedem, bronhospazam, eritem i hipotenziju |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Metabolička acidoza ⁽⁵⁾ , hiperkalijemija ⁽⁵⁾ , hiperlipidemija ⁽⁵⁾ |
| Psihijatrijski poremećaji | Vrlo rijetko | Seksualna disinhibicija |
| | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Euforično raspoloženje tijekom oporavka, zlouporaba i ovisnost o lijeku ⁽⁸⁾ |
| Poremećaji živčanog sustava | Često | Glavobolja tijekom oporavka |
| | Rijetko | Epileptiformni pokreti - uključujući konvulzije i opistotonus tijekom uvođenja, održavanja i oporavka |
| | Vrlo rijetko | Postoperativni gubitak svijesti |
| | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Nevoljni pokreti |
| Srčani poremećaji | Često | Bradikardija ⁽¹⁾ |
| | Vrlo rijetko | Edem pluća |
| | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Srčana aritmija ⁽⁵⁾ , srčani zastoj, zatajenje srca ^{(5) (7)} , stres kardiomiopatija (Tako-tsubo kardiomiopatija) |
| Krvožilni poremećaji | Često | Hipotenzija ⁽²⁾ |
| Poremećaji dišnog sustava, | Često | Prolazna apneja tijekom uvođenja |

| | | |
|--|--------------------------|--|
| prishišta i sredoprsja | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Respiratorna depresija (ovisna o dozi) |
| Poremećaji probavnog sustava | Često | Mučnina i povraćanje tijekom oporavka |
| | Vrlo rijetko | Pankreatitis |
| Poremećaji jetre i žuči | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Hepatomegalija ⁽⁵⁾ |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Rabdomioliza ^{(3) (5)} |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Prijapizam |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Vrlo rijetko | Promjena boje mokraće nakon produljene primjene |
| | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Zatajenje bubrega ⁽⁵⁾ |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Vrlo često | Lokalna bol na mjestu primjene ⁽⁴⁾ |
| | Manje često | Tromboza i flebitis na mjestu primjene |
| | Vrlo rijetko | Nekroza tkiva ⁽¹⁰⁾ nakon slučajne ekstravaskularne primjene ⁽¹¹⁾ |
| | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Lokalna bol, oticanje i upala nakon slučajne ekstravaskularne primjene ⁽¹¹⁾ |
| Pretrage | Nepoznato ⁽⁹⁾ | Brugada obrazac u EKG-u ^{(5) (6)} |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | Vrlo rijetko | Postoperativna vrućica |

⁽¹⁾ Teške bradikardije su rijetke. Postoje izolirana izvješća o napredovanju do asistolije.

⁽²⁾ Povremeno hipotenzija može zahtijevati intravensku nadoknadu tekućine i sporiju primjenu propofola.

⁽³⁾ Vrlo rijetka izvješća o rabdomiolizi zaprimljena su u slučaju primjene propofola u dozama višim od 4 mg/kg/sat za sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja.

⁽⁴⁾ Može se svesti na najmanju mjeru primjenom lijeka u veće vene podlaktice ili lakatne jame. Bol je moguće smanjiti i istodobnom primjenom lidokaina.

⁽⁵⁾ Kombinacija štetnih događaja, koja se naziva sindromom infuzije propofola, može se uočiti u teških bolesnika koji često imaju više čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4.).

⁽⁶⁾ Brugada obrazac u EKG-u: povišeni ST segment i obrnuti T-val.

⁽⁷⁾ Brzo napredujuće zatajenje srca (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom) u odraslih, uglavnom bez odgovora na potporno liječenje inotropnim lijekovima.

⁽⁸⁾ Zloupotreba i ovisnost o propofolu, prvenstveno u zdravstvenih djelatnika.

⁽⁹⁾ Nije poznato jer se ne može procijeniti iz dostupnih podataka kliničkih ispitivanja.

⁽¹⁰⁾ Nekroza je zabilježena na mjestima na kojima je održivost tkiva bila ugrožena.

⁽¹¹⁾ Potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka. Liječenje je simptomatsko i može uključivati analgeziju, podizanje zahvaćenog ekstremiteta, toplinske obloge (hlađenje ili zagrijavanje), pažljivo promatranje, konzultacije kirurga.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

Simptomi

Slučajno predoziranje može uzrokovati kardiorespiratornu depresiju.

Liječenje

Respiratornu depresiju potrebno je liječiti umjetnom ventilacijom uz primjenu kisika. Kardiovaskularna depresija može zahtijevati spuštanje bolesnikove glave na niži položaj te u težim slučajevima primjenu plazma ekspandera i sredstva za povišenje tlaka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Kao i kod ostalih općih anestetika, mehanizam djelovanja nije u potpunosti poznat. Međutim, smatra se da propofol ispoljava svoje sedativne/anestetske učinke pozitivnom modulacijom inhibitorne funkcije neurotransmitera GABA putem ligandom kontroliranih GABA_A receptora.

Nakon intravenske primjene propofola, anestetski učinak nastupa vrlo brzo. Ovisno o brzini primjene, vrijeme potrebno za uvođenje u anesteziju je između 30 i 40 sekundi. Djelovanje je kratko zbog ubrzane biotransformacije i eliminacije (4 - 6 minuta).

Prilikom primjene prema preporučenom doziranju, nije primijećeno klinički značajno nakupljanje propofola nakon višekratnih bolus injekcija ili infuzije. Vraćanje bolesnika u svjesno stanje je vrlo brzo.

Bradikardija i hipotenzija koje se povremeno javljaju tijekom uvođenja u anesteziju, vjerojatno su posljedica manjka vagolitičke aktivnosti. Kardiovaskularni sustav u pravilu se normalizira tijekom održavanja anestezije.

Pedijatrijska populacija

Ograničene studije o trajanju učinka anestezije propofolom u djece ukazuju na to da su sigurnost i djelotvornost nepromijenjene kod primjene u trajanju do 4 sata. Prema literaturnim podacima, dulja primjena propofola u djece ne izaziva promjene u sigurnosti i djelotvornosti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske primjene, približno 98% propofola veže se za proteine plazme.

Nakon intravenske primjene, početna razina propofola u krvi vrlo brzo se smanjuje zbog brze distribucije u tijelu (α -faza). Poluvrijeme distribucijske faze iznosi 2 – 4 minute.

Za vrijeme eliminacijske faze (β -faza), razina propofola u krvi se sporije smanjuje. Poluvrijeme eliminacije tijekom β -faze kreće se u rasponu 30 - 60 minuta.

Treća faza (γ -faza) predstavlja preraspodjelu propofola iz slabo prokrvljenog tkiva i javlja se tijekom produljenog opservacijskog perioda. Poluvrijeme ove faze iznosi 200 – 400 minuta.

Srednja vrijednost volumena distribucije kreće se u rasponu 0,2 – 0,79 l/kg, a volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu 1,8 - 5,3 l/kg.

Propofol se uglavnom metabolizira u jetri, gdje se ovisno o protoku krvi stvaraju glukuronidi propofola te glukuronidi i sulfatni konjugati kinola. Svi metaboliti su neaktivni.

Propofol se vrlo brzo eliminira iz tijela (ukupni klirens približno 2 l/min). Eliminacija je veća u djece nego u odraslih.

Približno 88% primijenjene doze izlučuje se u obliku metabolita urinom, dok se približno 0,3% izlučuje stolicom.

Pedijatrijska populacija

Nakon jednokratne intravenske doze od 3 mg/kg, klirens propofola po kilogramu tjelesne mase povećavao se s dobi djeteta: srednja vrijednost klirensa bila je znatno manja u novorođenčadi mlađe od mjesec dana (n = 25) (20 ml/kg/min), u usporedbi sa starijom djecom (n = 36, dob od 4 mjeseca do

7 godina). Nadalje, u novorođenčadi su prisutne značajne interindividualne varijabilnosti (raspon klirensa 3,7 – 78 ml/kg/min). Na temelju ograničenih rezultata ispitivanja koji pokazuju veliku varijabilnost, ne mogu se dati preporuke o doziranju za ovu dobnu skupinu.

U starije djece, srednje vrijednosti klirensa propofola nakon jednokratne doze od 3 mg/kg iznosile su: 37,5 ml/kg/min (dob od 4 do 24 mjeseca) (n = 8); 38,7 ml/kg/min (dob od 11 do 43 mjeseca) (n = 6); 48 ml/kg/min (dob od 1 do 3 godine) (n = 12); 28,2 ml/kg/min (dob od 4 do 7 godina) (n = 10); u usporedbi s 23,6 ml/kg/min u odraslih (n = 6).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ili genotoksičnosti ponovljenih doza. Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena.

Objavljena ispitivanja na životinjama (uključujući primat), pri dozama koje rezultiraju blagom ili umjerenom anestezijom, pokazuju da upotreba anestetika tijekom razdoblja brzog rasta mozga ili sinaptogeneze rezultira gubitkom moždanih stanica, što može biti povezano s produljenim kognitivnim poremećajima. Klinički značaj ovih nekliničkih nalaza nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

sojino ulje, rafinirano
trigliceridi, srednje duljine lanca
glicerol
fosfolipidi jaja za injekcije
natrijev oleat
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

2 godine.

Nakon prvog otvaranja:

Lijek se mora primijeniti odmah.

Infuzijski sustav primjene nerazrijeđenog lijeka mora se zamijeniti najkasnije nakon 12 sati.

Nakon razrjeđivanja prema uputama:

Lijek se mora primijeniti odmah.

Razrijeđeni lijek se mora upotrijebiti u roku od 6 sati nakon pripreme.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ne zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojne ampule od stakla tip I koje sadrže 10 ml ili 20 ml emulzije.

Bezbojne bočice od stakla tip II zatvorene bromobutilnim gumenim čepovima koje sadrže 20 ml, 50 ml ili 100 ml emulzije.

Veličine pakiranja:

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

staklene bočice: 10 x 20 ml, 10 x 50 ml, 10 x 100 ml

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Istodobna primjena lijeka Propofol-Lipuro 10 mg/ml i 5%-tne otopine glukoze ili 0,9%-tne otopine natrijevog klorida ili mješavine 0,18%-tne otopine natrijevog klorida i 4%-tne otopine glukoze može se provesti putem istog infuzijskog sustava, pomoću Y spojnika blizu mjesta injiciranja.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml se ne smije miješati prije primjene s drugim injekcijskim ili infuzijskim otopinama, osim s 5%-tnom otopinom glukoze (50 mg/ml), 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml), mješavinom 0,18%-tne otopine natrijevog klorida (1,8 mg/ml) i 4%-tne otopine glukoze (40 mg/ml) ili 1%-tnom injekcijom lidokaina bez konzervansa (10 mg/ml) (vidjeti dio 4.2.).

Samo za jednokratnu uporabu.

Spremnike je potrebno protresti prije uporabe.

Ako su nakon protresanja vidljiva dva sloja, lijek se ne smije upotrijebiti.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

B. Braun Adria d.o.o.

Hondlova 2/9

10000 Zagreb

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

HR-H-120079233

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. veljače 2023.