

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Propofol 1% MCT Fresenius, 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju

INN: propofol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL emulzije sadrži 10 mg propofola.

Ampula sa 20 mL emulzije za injekciju/infuziju sadrži 200 mg propofola.

Boca sa 50 mL emulzije za injekciju/infuziju sadrži 500 mg propofola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

1 mL emulzije sadrži:

sojino ulje, prečišćeno	50 mg
natrijum	maksimalno 0,06 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Emulzija za injekciju/infuziju.

Bela homogena emulzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju je kratkodelujući intravenski opšti anestetik za:

- uvođenje (indukciju) i održavanje opšte anestezije kod odraslih, adolescenata i dece starije od 1 meseca
- sedaciju prilikom dijagnostičkih i hirurških procedura, samostalno ili u kombinaciji sa lokalnom ili regionalnom anestezijom kod odraslih, adolescenata i dece starije od 1 meseca
- sedaciju pacijenata na veštačkoj ventilaciji starijih od 16 godina na odeljenju intenzivne nege.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Propofol 1% MCT Fresenius se mora primeniti isključivo u bolnicama ili adekvatno opremljenim jedinicama za dnevno lečenje od strane anesteziologa ili lekara obučenih za negu pacijenata na odeljenju intenzivne nege.

Cirkulatorne i respiratorne funkcije se moraju konstantno pratiti (npr. EKG, pulsna oksimetrija), a oprema za održavanje prohodnosti disajnih puteva pacijenta, veštačku ventilaciju i ostala oprema za reanimaciju treba da bude dostupna u svakom trenutku.

Za sedaciju prilikom hirurških i dijagnostičkih procedura, lek Propofol 1% MCT Fresenius ne sme da daje ista osoba koja sprovodi hiruršku ili dijagnostičku proceduru.

Doza leka Propofol 1% MCT Fresenius se individualno prilagođava prema reakciji pacijenta i primenjenoj premedikaciji.

Uz lek Propofol 1% MCT Fresenius uglavnom je potrebna dodatna primena analgetika.

Doziranje

Opšta anestezija kod odraslih

Uvođenje u anesteziju:

Za uvođenje u anesteziju, lek Propofol 1% MCT Fresenius treba titrirati (približno 20 - 40 mg propofola na svakih 10 sekundi) prema reakciji pacijenta, sve dok klinički znaci ne pokažu početak anestezije.

Većini odraslih pacijenata starosti ispod 55 godina potrebno je 1,5 - 2,5 mg propofola/kg telesne težine.

Kod starijih pacijenata i kod pacijenata koji su po ASA (engl. *American Society of Anesthesiologists*) klasifikaciji III i IV grupa, posebno kod onih sa oštećenom funkcijom srca, uglavnom su potrebne manje doze i ukupna doza leka Propofol 1% MCT Fresenius može biti redukovana na minimum 1 mg propofola/kg telesne težine. Davanje leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju treba biti sporije (približno 2 mL emulzije od 10 mg/mL (20 mg propofola) na svakih 10 sekundi).

Održavanje anestezije:

Anestezija se može održavati davanjem leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju, kontinuiranom infuzijom ili ponovljenim bolus injekcijama.

Za održavanje anestezije, uobičajeno treba da se daju doze od 4 do 12 mg propofola/kg telesne težine/sat. Smanjena doza održavanja od približno 4 mg propofola/kg telesne težine/sat može biti dovoljna tokom manjih hirurških intervencija, kao što je minimalno invazivna hirurgija.

Kod starijih pacijenata, pacijenata sa nestabilnim opštim stanjem, pacijenata sa oštećenom funkcijom srca, pacijenata u hipovolemiji i pacijenata koji su po ASA klasifikaciji III i IV grupa, doza leka Propofol 1% MCT Fresenius može se dodatno smanjiti u zavisnosti od ozbiljnosti stanja pacijenta i tehnike primene anestezije.

Za održavanje anestezije ponovljenom bolus injekcijom leka Propofol 1% MCT Fresenius, potrebno je davati doze od dodatnih 25 do 50 mg propofola (= 2,5 - 5 mL Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju) u skladu sa kliničkim zahtevima.

Brzo davanje bolusa (pojedinačno ili ponovljeno) leka Propofol 1% MCT Fresenius ne sme da se primenjuje kod starijih pacijenata, zato što može dovesti do kardiopulmonalne depresije.

Opšta anestezija kod dece starije od 1 meseca

Uvođenje u anesteziju:

Za uvođenje u anesteziju, lek Propofol 1% MCT Fresenius treba sporo titrirati sve dok klinički znaci ne pokažu početak anestezije. Doziranje se podešava prema godinama i/ili telesnoj težini pacijenta. Za uvođenje u anesteziju većine pacijenata starijih od 8 godina potrebno je približno 2,5 mg leka Propofol 1% MCT Fresenius /kg telesne težine. Kod mlađe dece, posebno uzrasta između 1 meseca i 3 godine, mogu biti potrebne veće doze (2,5 - 4 mg/kg telesne težine).

Održavanje opšte anestezije:

Kako bi se održala adekvatna dubina anestezije lek Propofol 1% MCT Fresenius treba primeniti ili kontinuiranom infuzijom ili ponovljenim bolus injekcijama. Za postizanje zadovoljavajuće anestezije potrebna brzina infuzije značajno varira u zavisnosti od samog pacijenta, ali se uglavnom postiže brzinama u

rasponu 9 - 15 mg/kg/sat. Kod mlađe dece, posebno uzrasta između 1 meseca i 3 godine, mogu biti potrebne veće doze.

Kod pacijenata koji su po ASA klasifikaciji III i IV grupa preporučuje se smanjenje doze (videti odeljak 4.4).

Sedacija prilikom dijagnostičkih i hirurških procedura kod odraslih pacijenata

Za postizanje sedacije prilikom dijagnostičkih i hirurških procedura, dozu i brzinu infuzije treba prilagoditi kliničkom odgovoru. Kod većine pacijenata će za početak sedacije biti potrebna doza od 0,5 - 1 mg propofola/kg telesne težine koja se daje tokom 1 - 5 minuta. Održavanje sedacije se može postići titriranjem infuzije leka Propofol 1% MCT Fresenius do željenog nivoa sedacije. Kod većine pacijenata će biti potrebna doza od 1,5 - 4,5 mg propofola/kg telesne težine/sat. Infuzija se može nadopuniti bolus primenom od 10 - 20 mg propofola (1 - 2 mL leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL) ako je potrebno brzo povećanje dubine sedacije.

Kod pacijenata starijih od 55 godina i kod pacijenata koji su po ASA klasifikaciji III i IV grupa preporučuje se smanjenje doze leka Propofol 1% MCT Fresenius i može biti potrebno da se smanji brzina primene.

Sedacija prilikom dijagnostičkih i hirurških procedura kod dece starije od 1 meseca

Dozu i brzinu infuzije treba prilagoditi neophodnoj dubini sedacije i kliničkom odgovoru. Kod većine pedijatrijskih pacijenata, za početak sedacije potrebna je doza propofola od 1 - 2 mg/kg telesne težine. Održavanje sedacije može se postići titriranjem infuzije leka Propofol 1% MCT Fresenius do željenog nivoa sedacije. Kod većine pacijenata potrebna je doza od 1,5 - 9 mg/kg/sat propofola. Kod leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju, infuzija se može nadopuniti bolus primenom ne više od 1 mg/kg telesne težine, ako je potrebno brzo povećanje dubine sedacije.

Kod pacijenata koji su po ASA klasifikaciji III i IV grupa, mogu biti potrebne manje doze.

Sedacija kod pacijenata starijih od 16 godina na odeljenju intenzivne nege

Kada se lek Propofol 1% MCT Fresenius koristi za sedaciju pacijenata na veštačkoj ventilaciji u uslovima intenzivne nege, preporučuje se primena kontinuiranom infuzijom. Dozu je potrebno prilagoditi u skladu sa dubinom sedacije. Obično se željena sedacija postiže kada je brzina primene u opsegu 0,3 - 4,0 mg propofola/kg telesne težine/sat. Ne preporučuje se brzina infuzije veća od 4 mg propofola/kg telesne težine/sat (videti odeljak 4.4).

Primena propofola uz pomoć sistema ciljane kontrolisane infuzije (*Target Controlled Infusion* - TCI) nije preporučljiva za sedaciju u jedinicama intenzivne nege.

Dužina primene

Primena ne bi trebalo da bude duža od 7 dana.

Način primene

Za intravensku primenu.

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćenu emulziju treba odbaciti.

Pre upotrebe promućkati.

Ako se nakon mućkanja vide dva sloja, emulzija ne treba da se koristi.

Koristiti samo homogene preparate iz neoštećenog pakovanja.

Lek Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju može se koristiti za infuziju nerazblažen ili razblažen (za informacije o razblaživanju videti odeljak 6.6).

Kada se lek Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju primenjuje putem infuzije, preporučuje se da se uvek koristi oprema kao što su birete, brojač kapi, špric pumpe (uključujući i TCI sisteme) ili pumpe za volumetrijsku infuziju za kontrolu brzine infuzije.

Pre upotrebe, vrat ampule ili gumeni zatvarač treba očistiti alkoholnim sprejom ili vatom natopljenom alkoholom. Nakon upotrebe, odbaciti iskorišćeno pakovanje.

Lek Propofol 1% MCT Fresenius je emulzija masti koja ne sadrži antimikrobne agense i zbog toga može doći do brzog rasta mikroorganizama.

Emulziju treba odmah posle otvaranja ampuleb ili boce u aseptičnim uslovima preneti u sterilan špric ili set za infuziju. Primena mora da se započne bez odlaganja.

Aseptične uslove treba održavati u toku celog perioda infuzije kako za lek Propofol 1% MCT Fresenius tako i za opremu za infuziju. Istovremena primena sa drugim lekovima ili tečnostima koje se dodaju infuziji leka Propofol 1% MCT Fresenius mora se obaviti blizu mesta plasiranja kanile preko Y konektora ili trosmernog ventila. Za uputstva u vezi sa istovremenom primenom leka, videti odeljak 6.6.

Lek Propofol 1% MCT Fresenius se ne sme primenjivati kroz mikrobiološki filter.

Lek Propofol 1% MCT Fresenius i sva oprema za infuziju koja sadrži lek Propofol 1% MCT Fresenius namenjeni su za **jednokratnu** upotrebu kod **pojedinačnog** pacijenta. Nakon upotrebe, preostali rastvor leka Propofol 1% MCT Fresenius se mora odbaciti.

Infuzija nerazblaženog leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju:

Kao što je uobičajeno za emulzije masti, infuzija nerazblaženog leka Propofol 1% MCT Fresenius kroz jedan infuzion set ne sme da traje duže od 12 sati. Posle tog vremena, set za infuziju i rezervoar leka Propofol 1% MCT Fresenius moraju se isprazniti ili ako je potrebno zameniti.

Infuzija razblaženog leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju:

Za primenu infuzije razblaženog leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju, treba uvek koristiti birete, brojače kapi ili infuzione pumpe za kontrolu brzine infuzije i da bi se izbegao rizik od slučajne nekontrolisane infuzije većih količina razblaženog leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju. Mora se uzeti u obzir rizik kod odlučivanja o maksimalnom razblaženju u bireti.

U cilju smanjenja bola na mestu primene, može se primeniti injekcija lidokaina neposredno pre primene leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju (videti odeljak 4.4). Alternativno, lek Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju može da se meša, neposredno pre upotrebe, sa injekcijom lidokaina koji ne sadrži konzervanse (20 delova leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju i maksimalno 1 deo 1 % rastvora lidokaina za injekcije) u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima. Mešavina se mora primeniti 6 sati posle pripreme.

Mišićni relaksanti kao atrakurijum i mivakurijum se mogu dati tek nakon ispiranja preko infuzionog mesta koje je upotrebljeno za primenu leka Propofol 1% MCT Fresenius.

Ako se lek Propofol 1% MCT Fresenius ubrizgava u venu pomoću električne pumpe, treba proveriti kompatibilnost.

Ciljana kontrolisana infuzija – primena leka Propofol 1% MCT Fresenius uz pomoć pumpi (samo za plastični špric od 20 mL i 50 mL):

Primena leka Propofol 1% MCT Fresenius ciljano kontrolisanim infuzionim sistemom ograničena je na indukciju i održavanje opšte anestezije kod odraslih. Primena ovog sistema se ne preporučuje za sedaciju u jedinicama intenzivne nege, kao ni sedaciju za hirurške i dijagnostičke procedure.

Lek Propofol 1% MCT Fresenius može biti primenjen preko ciljano kontrolisanog infuzionog sistema koji sadrži odgovarajući softver za ciljanu kontrolisanu infuziju. Korisnik mora biti upoznat sa uputstvom za upotrebu infuzione pumpe i sa primenom leka Propofol 1% MCT Fresenius putem ciljano kontrolisane infuzije.

Sistem omogućava anesteziologu ili intenzivistu da postigne i kontroliše željenu brzinu indukcije i dubinu anestezije podešavanjem i prilagođavanjem ciljane (predviđene) koncentracije propofola u plazmi i/ili koncentracije propofola koja dovodi do dejstva.

Treba uzeti u obzir različite režime kod različitih sistema pumpi, tj. ciljano kontrolisani infuzioni sistem može pretpostaviti da je inicijalna koncentracija propofola u krvi pacijenta jednaka nuli. Zbog toga, kod pacijenata koji su prethodno primili propofol, može biti potrebno da se odabere manja inicijalna ciljana koncentracija pri započinjanju ciljano kontrolisane infuzije. Slično tome, ako je pumpa bila isključena, nije preporučljivo da se odmah nakon toga započne ciljana kontrolisana infuzija.

Vodič za ciljane koncentracije propofola se nalazi u nastavku. U pogledu varijabilnosti u farmakokinetici i farmakodinamici propofola među pacijentima, kako kod onih koji su dobili premedikaciju tako i kod onih koji nisu dobili premedikaciju, ciljana koncentracija propofola bi trebalo da bude titrirana na osnovu odgovora pacijenta kako bi se dostigla željena dubina anestezije.

Indukcija i održavanje opšte anestezije za vreme ciljane kontrolisane infuzije

Kod odraslih pacijenata ispod 55 godina, anestezija obično može biti indukovana sa ciljanim koncentracijama propofola u opsegu 4 - 8 mikrograma/mL. Preporučuje se inicijalna ciljana koncentracija od 4 mikrograma/mL kod pacijenata koji su dobili premedikaciju, dok se kod pacijenata koji nisu dobili premedikaciju savetuje inicijalna ciljana koncentracija od 6 mikrograma/mL. Vreme potrebno za indukciju će se pri primeni ovih ciljanih koncentracija generalno kretati u opsegu 60 - 120 sekundi. Više ciljane koncentracije će omogućiti bržu indukciju anestezije ali mogu biti udružene sa izraženijom hemodinamskom i respiratornom depresijom.

Niže inicijalne ciljane koncentracije treba koristiti kod pacijenata starijih od 55 godina i kod pacijenata koji su po ASA klasifikaciji III i IV grupa. Ciljana koncentracija se tada može postepeno povećavati za po 0,5 - 1,0 mikrogram/mL u intervalima od 1 minuta kako bi se dostigla postepena indukcija anestezije.

Obično je potrebna dopunska analgezija, a od količine primenjene konkomitantne analgezije zavisi do koje granice se može smanjiti koncentracija za održavanje anestezije. Ciljanim koncentracijama propofola u rasponu 3 - 6 mikrograma/mL obično se održava zadovoljavajuća anestezija.

Predviđena koncentracija propofola u momentu buđenja iz anestezije se generalno kreće u opsegu 1,0 - 2,0 mikrograma/mL i na nju će uticati količina analgezije koja je primenjena tokom održavanja.

Sedacija u toku intenzivne nege (ne preporučuje se ciljana kontrolisana infuzija)

Potrebne su ciljane koncentracije propofola u krvi u opsegu 0,2 - 2,0 mikrograma/mL. Primenu treba započeti sa nižim ciljanim koncentracijama koje je potrebno titrirati na osnovu odgovora pacijenata kako bi se postigla željena dubina sedacije.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek Propofol 1% MCT Fresenius sadrži sojino ulje i ne sme se upotrebljavati kod pacijenata koji su preosetljivi na kikiriki ili soju.

Propofol se ne sme upotrebljavati kod pacijenata koji imaju 16 godina ili manje, za sedaciju na odeljenju intenzivne nege (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Propofol treba da daje anesteziolog (ili, gde je prikladno, lekari obučeni za negu pacijenata u jedinicama intenzivne nege).

Stanje pacijenta treba konstantno pratiti, a oprema za održavanje prohodnosti disajnih puteva pacijenta, veštačku ventilaciju, snabdevanje kiseonikom i ostala oprema za reanimaciju treba da bude dostupna u svakom trenutku. Propofol ne bi trebalo da daje osoba koja sprovodi dijagnostičku ili hiruršku proceduru.

Prijavljeni su zloupotreba i zavisnost od propofola, pretežno od strane zdravstvenih stručnjaka. Kao i kod ostalih opštih anestetika, primena propofola bez održavanja disajnih puteva, može dovesti do respiratornih komplikacija sa smrtnim ishodom.

Kada se propofol primenjuje za svesnu sedaciju, tokom hirurških i dijagnostičkih procedura, stanje pacijenta treba konstantno pratiti kako bi se uočili rani znaci hipotenzije, opstrukcije disajnih puteva i desaturacije kiseonikom.

Kao i kod drugih sedativa, kada se propofol koristi za sedaciju tokom operativnih procedura, mogu da se jave nevoljni pokreti pacijenata. Tokom procedura koje zahtevaju nepokretnost, ovi pokreti mogu da nanesu štetu operativnom polju.

Potrebno je da prođe određen vremenski period pre otpuštanja pacijenta, da bi se osigurao potpuni oporavak nakon upotrebe propofola. Veoma retko upotreba propofola može biti povezana sa razvojem perioda postoperativne nesvesti, koja može biti udružena sa povećanjem mišićnog tonusa. Ovom stanju može, ali i ne mora, prethoditi period budnosti. Iako je oporavak spontan, treba na odgovarajući način zbrinuti pacijenta bez svesti.

Oštećenja izazvana propofolom, obično se ne otkrivaju nakon 12 sati. Treba uzeti u obzir efekte leka Propofol 1% MCT Fresenius, proceduru, istovremeno primenjene lekove, godine i stanje pacijenta, prilikom savetovanja pacijenta u vezi sledećeg:

- potrebnoj pratnji prilikom napuštanja zdravstvene ustanove u kojoj je primenjivan lek
- preporučenom vremenskom periodu nakon koga može da obavlja zahtevne ili rizične radnje kao što je vožnja
- upotrebi drugih lekova koji mogu da deluju sedativno (npr. benzodiazepini, opijati, alkohol).

Može doći do odloženih epileptiformnih napada čak i kod pacijenata koji nisu oboleli od epilepsije, a period odlaganja može se kretati od nekoliko sati do nekoliko dana.

Posebne grupe pacijenata

Srčana, cirkulatorna ili pulmonalna insuficijencija i hipovolemija

Kao i kod drugih intravenskih anestetika, treba biti posebno oprezan kod pacijenata sa kardiološkim, respiratornim, renalnim ili hepatičnim oštećenjem ili hipovolemičnim ili oslabljenim pacijenata.

Klirens propofola zavisi od cirkulacije, pa će zato istovremeno primenjeni lekovi koji smanjuju srčani volumen smanjiti i klirens propofola.

Srčanu, cirkulatornu ili pulmonalnu insuficijenciju i hipovolemiju treba kompenzovati pre primene propofola.

Propofol ne treba primenjivati kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom ili drugim teškim oboljenjem miokarda, osim uz primenu ekstremnih mera opreza i pažljivo praćenje.

S obzirom na veću dozu kod pacijenata sa težim oblicima gojaznosti, treba uzeti u obzir rizik od hemodinamskih efekata na kardiovaskularni sistem.

Propofol nema vagolitičku aktivnost i povezan je sa bradikardijom (povremeno dubokom) i asistolijom. Treba razmotriti intravensku primenu antiholinergika pre uvođenja ili pri održavanju anestezije, naročito u slučajevima kada vagusni tonus može prevladati ili kada se propofol istovremeno primenjuje sa drugim lekovima koji mogu da izazovu bradikardiju.

Epilepsija

Kada se propofol primenjuje kod pacijenata sa epilepsijom može postojati rizik od nastanka konvulzija.

Kod pacijenata sa epilepsijom može doći do odloženih epileptiformnih napada, a period odlaganja može se kretati od nekoliko sati do nekoliko dana.

Pre uvođenja u anesteziju pacijenta sa epilepsijom, treba proveriti da li je pacijent primio antiepileptike. Iako je u nekoliko studija dokazana efikasnost u terapiji statusa epileptikusa, primena propofola kod pacijenata sa epilepsijom može povećati rizik od epileptičkog napada.

Ne preporučuje se primena propofola sa elektrokonvulzivnom terapijom.

Pacijenti sa poremećajima metabolizma masti

Posebne mere opreza treba primeniti kod pacijenata sa poremećajem metabolizma masti i u drugim stanjima kada se emulzije masti moraju primeniti uz oprez.

Pacijenti sa povišenim intrakranijalnim pritiskom

Kod pacijenata sa povišenim intrakranijalnim pritiskom i niskim srednjim arterijskim pritiskom treba primeniti posebne mere opreza pošto postoji rizik od značajnog smanjenja cerebralnog perfuzionog pritiska.

Pedijatrijska populacija

Upotreba propofola se ne preporučuje kod novorođenčadi, zato što primena propofola kod ove populacije pacijenata nije dovoljno ispitana. Farmakokinetički podaci (videti odeljak 5.2) ukazuju na to da je klirens značajno snižen kod novorođenčadi i da postoji velika interindividualna varijabilnost. Relativno predoziranje može da se javi pri primeni doza preporučenih za stariju decu i da dovede do teške kardiovaskularne depresije.

Lek Propofol 1% MCT Fresenius 10mg/mL se ne preporučuje za opštu anesteziju kod dece mlađe od 1 meseca.

Zbog ograničenih raspoloživih podataka, ne može se preporučiti primena ciljane kontrolisane infuzije (TCI) kod pedijatrijske populacije mlađe od 2 godine.

Propofol ne sme da se upotrebljava kod pacijenata koji imaju 16 godina ili manje, za sedaciju na odeljenju intenzivne nege, zato što nije potvrđena bezbednost i efikasnost primene propofola za sedaciju kod ove starosne grupe (videti odeljak 4.3).

Saveti za primenu u jedinicama intenzivne nege

Primena infuzija emulzije propofola za sedaciju u jedinicama intenzivne nege povezana je sa grupom metaboličkih poremećaja i multiorganskih insuficijencija koje mogu imati smrtni ishod. Primljeni su izveštaji o kombinaciji sledećih stanja: metaboličke acidoze, rabdomiolize, hiperkalemije, hepatomegalije, insuficijencije bubrega, hiperlipidemije, srčane aritmije, Brugada promene na EKG-u (povećan ST-segment i negativan T-talas) i progresivne srčane insuficijencije, koja obično ne reaguje na inotropnu suportivnu terapiju. Kombinacija ovih događaja definisana je kao sindrom infuzije propofola. Ovi događaji su najčešće

bili primećeni kod pacijenata sa teškim povredama glave i dece sa infekcijama respiratornog trakta koja su primila veće doze od onih koje se preporučuju za sedaciju odraslih u jedinicama intenzivne nege.

Faktori rizika koji se smatraju najznačajnijim za razvoj ovih događaja su sledeći: smanjeno snabdevanje tkiva kiseonikom; teška neurološka oštećenja i/ili sepsa; visoke doze jednog ili više farmakoloških agenasa – vazokonstriktora, steroida, inotropnih lekova i/ili propofola (obično nakon produžene primene doza većih od 4 mg/kg/sat duže od 48 sati).

Lekari koji propisuju ovaj lek treba da obrate posebnu pažnju na ove događaje kod pacijenata sa pomenutim faktorima rizika i da odmah prekinu primenu propofola pri prvoj pojavi neželjenih simptoma. Svi sedativi i lekovi koji se koriste u terapiji u jedinici intenzivne nege, trebalo bi da budu titrirani tako da održavaju optimalno snabdevanje kiseonikom i hemodinamske parametre. Kod pacijenata sa povišenim intrakranijalnim pritiskom treba primeniti odgovarajuću terapiju za održavanje cerebralnog perfuzionog pritiska prilikom modifikacije terapije.

Lekarima se napominje da, ukoliko je moguće, ne prekorače dozu od 4 mg/kg/sat.

Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente sa poremećajem metabolizma masti i u drugim stanjima kada se emulzije masti moraju primeniti uz oprez.

Preporučuje se praćenje nivoa lipida u krvi ako se propofol primenjuje kod pacijenata kod kojih postoji poseban rizik od preopterećenja mastima. Primenu propofola treba adekvatno prilagoditi ako monitoring ukaže na to da se masnoće ne eliminišu iz tela na odgovarajući način. Ako pacijent istovremeno prima druge intravenske lipide, količinu leka treba smanjiti, uzimajući u obzir količinu lipida primenjenu kao deo propofol formulacije; 1,0 mL leka Propofol 1% MCT Fresenius sadrži približno 0,1 g masti.

Dodatne mere opreza

Potreban je oprez kod pacijenata sa bolešću mitohondrija. Kod ovih pacijenata može doći do pogoršanja bolesti kada su pod anestezijom, tokom operacije i intenzivne nege. Za ove pacijente preporučuje se održavanje normotermije, unos ugljenih hidrata i dobra hidratacija. Rani simptomi pogoršanja bolesti mitohondrija i sindroma infuzije propofola mogu biti slični.

Lek Propofol 1% MCT Fresenius ne sadrži antimikrobne agense i podržava razvoj mikroorganizama.

Kada treba izvući propofol, to mora da bude izvedeno u aseptičnim uslovima, sterilnim špricom i setom za primenu, odmah nakon otvaranja ampule ili boce. Primena mora da se započne bez odlaganja. Za vreme trajanja infuzije moraju se održati aseptični uslovi kako za propofol tako i za infuzionu opremu. Bilo koja infuziona tečnost koja se dodaje liniji propofola mora se primeniti blizu mesta plasiranja kanile. Propofol se ne sme primenjivati kroz mikrobiološki filter.

Propofol i bilo koji špric sa propofolom namenjeni su za jednokratnu upotrebu za individualnog pacijenta. Prema smernicama utvrđenim za primenu drugih emulzija masti, trajanje jedne infuzije propofola ne sme da prelazi 12 sati. Na kraju procedure ili nakon 12 sati, u zavisnosti od toga šta nastupi ranije, boca propofola i infuziona linija moraju se odbaciti i zameniti na adekvatan način.

Bol na mestu primene

Kako bi se smanjio bol na mestu primene injekcije prilikom uvođenja u anesteziju lekom Propofol 1% MCT Fresenius, može se primeniti injekcija lidokaina pre emulzije propofola (videti odeljak 4.2). Intravenski lidokain ne sme da se primenjuje kod pacijenata sa naslednom akutnom porfirijom.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma na 100 mL, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Propofol se koristi u kombinaciji sa spinalnom i epiduralnom anestezijom, kao i sa lekovima koji se često koriste u premedikaciji, neuromuskularnim blokatorima, inhalacionim agensima i analgeticima; nije uočena farmakološka inkompatibilnost. Manje doze propofola mogu biti potrebne kada se opšta anestezija ili sedacija koristi kao dodatak regionalne anestezije.

Prijavljena je izražena hipotenzija nakon uvođenja u anesteziju propofolom kod pacijenata koji su na terapiji rifampicinom.

Prijavljeno je da istovremena primena sa benzodiazepinima, parasimpatoliticima ili inhalacionim anestheticima produžava anesteziju i smanjuje frekvenciju disanja.

Uočena je potreba za manjim dozama propofola kod pacijenata koji uzimaju midazolam. Istovremena primena propofola sa midazolamom verovatno će dovesti do pojačane sedacije i respiratorne depresije. Kada se koristi istovremeno, treba razmotriti smanjenje doze propofola.

Nakon dodatne premedikacije opioidima, sedativno dejstvo propofola može biti pojačano i produženo, i može doći do veće učestalosti i dužeg trajanja apneje.

Treba uzeti u obzir da istovremena primena propofola i lekova koji se koriste u premedikaciji, inhalacionih lekova i analgetika, može pojačati neželjena dejstva anestezije i kardiovaskularna neželjena dejstva. Istovremena primena sa depresorima centralnog nervnog sistema (npr. alkohol, opšti anestetici, analgetici narkotičkog delovanja) dovodi do pojačavanja njihovog sedativnog dejstva. Kada se lek Propofol 1% MCT Fresenius kombinuje sa pareneteralno primenjenim depresorima centralnog nervnog sistema može doći do izrazite kardiovaskularne i respiratorne depresije.

Posle primene fentanila, može doći do privremenog povećanja nivoa propofola u krvi praćenog povećanjem učestalosti apneje.

Može doći do bradikardije i srčanog zastoja nakon primene suksametonijuma ili neostigmina.

Kod primene emulzija masti kao emulzije koje se koriste za lek Propofol 1% MCT Fresenius kod pacijenata koji primaju ciklosporin prijavljena je leukoencefalopatija.

Kod pacijenata koji primenjuju valproat uočena je potreba za manjom dozom propofola. Kada se primenjuju istovremeno, može se uzeti u obzir smanjenje doze propofola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost upotrebe propofola tokom trudnoće nije potvrđena. Propofol ne sme da se daje trudnicama, osim kada je to apsolutno neophodno. Propofol prolazi placentu i može uzrokovati neonatalnu depresiju. Propofol se, međutim, može primeniti u proceduri prekida trudnoće.

Treba izbegavati visoke doze (više od 2,5 mg propofola/kg telesne mase za indukciju ili 6 mg propofola/kg telesne mase/sat za održavanje anestezije).

Studije na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Studije kod dojilja su pokazale da se mala količina propofola izlučuje u humano mleko. Zato žene ne treba da doje 24 sata nakon primene propofola. Mleko koje se produkuje u tom periodu treba odbaciti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijenti treba da budu obavešteni da sposobnost izvođenja zahtevnih radnji, kao što je upravljanje vozilima i rukovanje mašinama može biti smanjena neko vreme nakon korišćenja propofola.

Nakon primene leka Propofol 1% MCT Fresenius, pacijent treba da bude pod nadzorom tokom odgovarajućeg vremenskog perioda. Pacijentu treba saopštiti da ne vozi, ne rukuje mašinama niti da radi u potencijalno opasnim uslovima. Pacijentu ne treba dozvoliti da ode kući bez pratnje i posavetovati ga da izbegava konzumiranje alkohola.

Oštećenje ovih sposobnosti izazvano lekom Propofol 1% MCT Fresenius se generalno ne primećuje nakon perioda od 12 sati (videti odeljak 4.4).

4.8. Neželjena dejstva

Uvođenje i održavanje anestezije ili sedacija propofolom obično je postepeno sa minimalnim pokazateljima ekscitacije. Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek su farmakološki predvidive neželjene reakcije anestetika/sedativa, kao što je hipotenzija. Priroda, ozbiljnost i učestalost prijavljenih neželjenih reakcija na lek kod pacijenata koji primaju propofol mogu biti povezane sa stanjem pacijenta i operativnom ili terapijskom procedurom koja je primenjena.

Neželjene reakcije su prema učestalosti javljanja definisane na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela neželjenih dejstava

Sistem organa	Učestalost	Neželjena dejstva
<i>Poremećaji imunskog sistema:</i>	Veoma retko	Anafilaksa – može da uključi angioedem, bronhospazam, eritem i hipotenziju
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane:</i>	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Metabolička acidoza ⁽⁵⁾ , hiperkalemija ⁽⁵⁾ , hiperlipidemija ⁽⁵⁾
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Euforično raspoloženje, seksualna disinhibicija. Zloupotreba leka i zavisnost od leka ⁽⁸⁾
<i>Poremećaji nervnog sistema:</i>	Često	Glavobolja tokom faze oporavka
	Retko	Epileptiformni pokreti, uključujući konvulzije i opistotonus tokom faze uvođenja, održavanja i oporavka. Vertigo, drhtanje i osećaj hladnoće tokom oporavka
	Veoma retko	Postoperativno stanje bez svesti
	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Nevoljni pokreti
<i>Kardiološki poremećaji:</i>	Često	Bradikardija ⁽¹⁾ i tahikardija za vreme uvođenja u anesteziju

	Veoma retko	Edem pluća
	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Srčana aritmija ⁽⁵⁾ , srčana insuficijencija ^{(5), (7)}
<i>Vaskularni poremećaji:</i>	Često	Hipotenzija ⁽²⁾
	Povremeno	Tromboza i flebitis
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:</i>	Često	Prolazna apneja, kašalj i singultus za vreme uvođenja u anesteziju
	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Respiratorna depresija (dozno zavisna)
<i>Gastrointestinalni poremećaji:</i>	Često	Mučnina i povraćanje tokom faze oporavka
	Veoma retko	Pankreatitis
<i>Hepatobilijarni poremećaji:</i>	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Hepatomegalija ⁽⁵⁾ Hepatitis (11), akutna insuficijencija jetre (11)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:</i>	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Rabdomioliza ^{(3), (5)}
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:</i>	Veoma retko	Promena boje urina nakon produžene primene
	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Bubrežna insuficijencija ⁽⁵⁾
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Prijapizam
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:</i>	Veoma često	Bol na mestu primene ⁽⁴⁾
	Veoma retko	Nekroza tkiva ⁽¹⁰⁾ nakon slučajne ekstravaskularne primene
	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	Lokalizovani bol, otok, nakon slučajne ekstravaskularne primene
<i>Ispitivanja:</i>	Nepoznata učestalost ⁽⁹⁾	EKG tipičan za sindrom Brugada ^{(5), (6)}
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije:</i>	Veoma retko	Postoperativna groznica

⁽¹⁾ Teške bradikardije su retke. Prijavljeni su izolovani slučajevi progresije do asistolije.

⁽²⁾ Povremeno, hipotenzija može zahtevati intravensku primenu tečnosti i sporiju primenu propofola.

⁽³⁾ Veoma retki slučajevi rabdomiolize prijavljeni su kada je propofol primenjen u dozama većim od 4 mg/kg/sat za sedaciju u jedinici intenzivne nege.

⁽⁴⁾ Može da se smanji na minimum primenom u veće vene podlaktice i pregiba lakta. Lokalni bol može da se smanji na minimum istovremenom primenom lidokaina sa propofolom 1%.

⁽⁵⁾ Kombinacija ovih događaja, prijavljena kao „Sindrom infuzije propofola“ može da se javi kod ozbiljno obolelih pacijenata, koji često imaju više faktora rizika za razvoj ovih događaja, videti odeljak 4.4.

⁽⁶⁾ Promene na EKG-u tipične za sindroma Brugada – povećani ST-segment i negativan T-talas na EKG-u.

⁽⁷⁾ Progresivna srčana insuficijencija (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom) kod odraslih, koja obično ne odgovara na inotropnu, suportivnu terapiju.

⁽⁸⁾ Zloupotreba leka i zavisnost od leka, uglavnom od strane zdravstvenih radnika.

⁽⁹⁾ Nepoznato, s obzirom na to da se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka iz kliničkih ispitivanja.

⁽¹⁰⁾ Nekroza je prijavljena u slučajevima kada je bila oslabljena vijabilnost tkiva.

⁽¹¹⁾ Nakon dugotrajne, ali i kratkotrajne terapije i u pacijenata bez postojećih faktora rizika.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Slučajno predoziranje može prouzrokovati kardiorespiratornu depresiju. Respiratornu depresiju treba lečiti veštačkom ventilacijom kiseonikom. Kardiovaskularna depresija može zahtevati spuštanje glave pacijenta i u težim slučajevima primenu ekspandera plazme i lekova za povećanje pritiska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anestetici; ostali opšti anestetici

ATC šifra: N01AX10

Mehanizam delovanja/Farmakodinamski efekti

Propofol (2,6-diizopropilfenol) je kratkododelujući opšti anestetik sa brzim početkom dejstva. U zavisnosti od brzine injekcije, vreme potrebno za uvođenje u anesteziju je između 30 i 40 sekundi. Trajanje anestezije nakon pojedinačne bolus injekcije je kratko i traje, u zavisnosti od metabolizma i eliminacije, 4 do 6 minuta.

Klinička efikasnost i bezbednost

Sa uobičajenim režimom doziranja nije zabeležena značajnija akumulacija ni posle ponovljenih injekcija niti posle primene infuzije. Buđenje iz anestezije je obično brzo.

Bradikardija i hipotenzija koje su zabeležene kod uvođenja u anesteziju mogu biti izazvane cerebralnim vagotoničnim efektom ili inhibicijom simpatičke aktivnosti. Međutim, hemodinamika se vraća na normalu u toku održavanja anestezije.

Pedijatrijska populacija

Ograničene studije o trajanju anestezije izazvane propofolom kod dece pokazuju da je bezbednost i efikasnost nepromenjena u trajanju anestezije do 4 sata. Prema dokazima iz literature o primeni leka kod dece, dokumentovana je primena tokom produženih procedura bez promena u bezbednosti ili efikasnosti.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Propofol se 98% vezuje za proteine plazme. Posle intravenske primene, farmakokinetika propofola se može opisati troprostornim modelom.

Distribucija/biotransformacija/eliminacija

Propofol se ekstenzivno distribuira i brzo izlučuje iz organizma (totalni klirens: 1,5 - 2 litra/minut). Eliminacija se odvija preko metaboličkih procesa, najvećim delom u jetri **gde je zavisna od protoka krvi**, gradeći neaktivne konjugate propofola i njemu odgovarajućeg kvinola koji se ekskretnu urinom.

Nakon pojedinačne doze od 3 mg/kg intravenski, klirens propofola/kg telesne mase se povećava sa godinama na sledeći način:

Medijana klirensa je bila znatno niža kod novorođenčadi < 1 meseca starosti (n=25) (20 mL/kg/min) u poređenju sa starijom decom (n=36, godište 4 meseca - 7 godina). Takođe, interindividualne razlike su bile značajne kod novorođenčadi (3,7 - 78 mL/kg/min). Zbog ovih podataka koji su ograničeni i ukazuju na veliku varijabilnost, nema preporuka za doziranje koje se mogu dati za ovu starosnu grupu.

Medijana klirensa propofola kod starije dece posle 3 mg/kg bolusa je bila 37,5 mL/min/kg (4 - 24 meseca) (n=8), 38,7 mL/min/kg (11 - 43 meseca) (n=6), 48 mL/min/kg (1 - 3 godine) (n=12), 28,2 mL/min/kg (4 - 7 godina) (n=10) u poređenju sa 23,6 mL/min/kg kod odraslih (n=6).

Zbog ograničenih raspoloživih podataka, ne može se preporučiti primena ciljane kontrolisane infuzije (TCI) kod pedijatrijske populacije mlađe od 2 godine.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na uobičajenim studijama toksičnosti ili genotoksičnosti nisu otkrili nikakvu posebnu opasnost za ljude kod ponovljenog doziranja. Studije karcinogenosti nisu sprovedene. Teratogeni efekti nisu uočeni. U studijama lokalne podnošljivosti, intramuskularna injekcija je dovela do oštećenja tkiva blizu mesta uboda, dok su paravenska i supkutana injekcija indukovala histološke reakcije koje karakterišu inflamatorna infiltracija i fokalna fibroza.

Objavljene studije na životinjama (uključujući primare) u dozama koje rezultiraju lakom do umerenom anestezijom pokazuju da upotreba anestetičkih sredstava tokom perioda brzog rasta mozga ili sinaptogeneze dovodi do gubitka ćelija u mozgu u razvoju što može biti povezano sa produženim kognitivnim nedostacima. Klinički značaj ovih nekliničkih nalaza nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sojino ulje, prečišćeno
Trigliceridi, srednje dužine lanca
Fosfatidi jajeta, prečišćeni
Glicerol
Oleinska kiselina
Natrijum hidroksid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim sa onim navedenim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: Lek se mora upotrebiti odmah nakon prvog otvaranja.

Sistemi za primenu nerazblaženog leka Propofol 1% MCT Fresenius treba da budu zamenjeni nakon 12 sati.

Rok upotrebe nakon razblaživanja: Lek se mora upotrebiti odmah nakon razblaživanja. Primena treba da bude izvršena u roku od 6 sati nakon razlaživanja.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Propofol 1% MCT Fresenius, 5 x 20 mL:

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena ampula (staklo tip I) od 20 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 staklenih ampula sa 20 mL emulzije i Uputstvo za lek.

Propofol 1% MCT Fresenius, 10 x 50 mL:

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena boca (staklo tip II) od 50 mL sa čepom od bromobutil gume i aluminijumskim zatvaračem sa plastičnim poklopcem plave boje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih boca sa 50 mL emulzije i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Lek Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju, ne bi trebalo pre primene mešati sa drugim rastvorima za injekciju ili infuziju, osim sa rastvorom glukoze za injekciju 50 mg/mL (5 %) ili rastvorom natrijum hlorida za injekciju 9 mg/mL (0,9 %) ili rastvorom lidokaina bez konzervansa za injekciju 10 mg/mL (1 %). Maksimalno razblaženje ne sme preći odnos 1 deo leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju sa 4 dela rastvora glukoze za injekciju 50 mg/mL (5 %) ili 4 dela rastvora natrijum hlorida za injekciju 9 mg/mL (0,9 %) (minimalna koncentracija 2 g propofola/mL) ili 20 delova leka Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju sa 1 delom 1 % rastvora lidokaina za injekciju 10 mg/mL (1 %). Mešavinu treba pripremiti aseptično (u kontrolisanim i validiranim uslovima) neposredno pre upotrebe i treba se primeniti u roku od 6 sati nakon pripreme (videti odeljak 4.2).

Finalna koncentracija propofola ne sme biti manja od 2 mg/mL.

Istovremena primena rastvora glukoze za injekciju 50 mg/mL (5 %) ili rastvora natrijum hlorida za injekciju 9 mg/mL ili rastvora natrijum hlorida za injekciju 1,8 mg/mL (0,18 %) i rastvora glukoze za injekciju 40 mg/mL (4 %) sa lekom Propofol 1% MCT Fresenius 10 mg/mL, emulzija za injekciju/infuziju dozvoljena je preko Y-konektora blizu mesta primene.

Pre upotrebe vrat ampule ili gumeni zatvarač treba očistiti alkoholnim sprejom ili vatom natopljenom alkoholom. Nakon upotrebe, odbaciti iskorišćeno pakovanje.

7. NOSILAC DOZVOLE

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD,

Omladinskih brigada 88 b, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Propofol 1% MCT Fresenius, 5 x 20 mL: 000457715 2023

Propofol 1% MCT Fresenius, 10 x 50 mL: 000457716 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 30.05.2019

Datum poslednje obnove dozvole: 30.10.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2024.