

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml), injekční/infuzní emulze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) obsahuje

	v 1 ml	v ampuli nebo lahvičce 20 ml	v lahvičce s 50 ml	v lahvičce se 100 ml
Propofolum	10 mg	200 mg	500 mg	1000 mg

Pomocné látky se známým účinkem:

1 ml injekční/infuzní emulze obsahuje

Čištěný sojový olej 50 mg

Sodík 0,03 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní emulze

Mléčně bílá emulze oleje ve vodě

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) je krátce působící celkové intravenózní anestetikum pro:

- úvod a vedení celkové anestezie u dospělých a dětí starších než 1 měsíc
- sedaci ventilovaných pacientů starších 16-ti let na jednotce intenzivní péče
- sedaci při diagnostických a chirurgických výkonech, s podáním přípravku samotného či v kombinaci s lokální či svodnou anestézií u dospělých a dětí starších než 1 měsíc.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecná doporučení

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) musí být podáván pouze v nemocnicích nebo v adekvátně vybavených zařízeních ambulantní péče lékaři vyškolenými v anestezii nebo v péči o pacienty na JIP. Při aplikaci se musí stále monitorovat oběhové a respirační funkce (např. pomocí EKG a pulzního oxymetru) a být zajištěna neustálá dostupnost zařízení k zajištění průchodnosti dýchacích cest pacienta a umělého dýchání, i ostatní resuscitační pomůcky by měly být vždy okamžitě dostupné. U sedace při diagnostických a chirurgických výkonech nesmí Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) podávat osoba, která provádí vlastní chirurgický nebo diagnostický výkon.

Při podávání přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) je obecně zapotřebí navíc podávat doplňková analgetika.

Dávkování

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) je podáván intravenózně. Dávka se upravuje individuálně podle odezvy pacienta.

- *Celková anestezie u dospělých*

Úvod do anestezie:

K uvedení do anestezie Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) vytitrujte (20 – 40 mg propofolu každých 10 sekund) podle odezvy pacienta, dokud nejeví klinické známky nástupu anestezie. U většiny dospělých pacientů mladších 55 let bude dostačovat 1,5 až 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

U pacientů starších či s klasifikací dle ASA stupně III a IV, a zvláště při poškození srdeční funkce, bude požadavek na dávku nižší a celkovou dávku přípravku lze snížit na 1 mg/kg tělesné hmotnosti nebo nižší. U těchto pacientů by také přípravek měl být aplikován nižší rychlostí (přibližně 2 ml, tj. 20 mg, každých 10 sekund).

Vedení anestezie:

Anestezii udržujte podáváním přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) buď kontinuální infuzí, nebo jako opakovaný injekční bolus. Je-li použita technika podání v podobě opakovaného injekčního bolusu, lze navýšit dávku podle klinických požadavků z 25 mg (2,5 ml Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml)) na 50 mg (5,0 ml Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml)). Pro udržení anestezie pomocí kontinuální infuze je obvyklé dávkování v rozmezí 4 – 12 mg/kg tělesné hmotnosti/hod.

U starších pacientů, pacientů v celkově špatném stavu, pacientů s klasifikací dle ASA III a IV stupně a u hypovolemických pacientů může být nutné dávku dále snížit podle závažnosti stavu a použité anestetické techniky.

- *Celková anestezie u dětí starších než 1 měsíc*

Úvod do anestezie:

K uvedení do anestezie musí být Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) pomalu titrován podle odpovědi pacienta, dokud se neobjeví klinické známky nástupu anestezie. Dávkování by mělo být upraveno podle věku a/nebo tělesné hmotnosti.

Většina pacientů starších 8 let vyžaduje k uvedení do anestezie přibližně 2,5 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti. U mladších dětí, zvláště mezi věkem 1 měsíce a 3 roků, může být potřebná dávka vyšší (2,5 – 4 mg/kg tělesné hmotnosti).

Vedení celkové anestezie:

Anestezie může být udržována podáváním přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) infuzí nebo opakovaným injekčním bolusem, k zachování požadované hloubky anestezie. Požadovaná rychlost podání mezi pacienty značně kolísá, ale uspokojujivá anestezie je dosaženo při rychlosti pohybující se obvykle v rozmezí 9 – 15 mg/kg/h. U mladších dětí, obzvláště ve věku mezi 1 měsícem a 3 roky mohou být požadavky na dávku vyšší.

Pro pacienty s ASA III a IV jsou doporučeny dávky nižší (viz také bod 4.4).

- *Sedace ventilovaných pacientů na jednotce intenzivní péče*

Pro sedaci během intenzivní péče se doporučuje propofol podávat kontinuální infuzí. Rychlost infuze má být stanovena podle potřebné hloubky sedace. U většiny pacientů lze dostatečné sedace dosáhnout dávkami propofolu 0,3 – 4,0 mg/kg/hod (viz také bod 4.4).

Propofol není indikován k sedaci při intenzivní péči u pacientů ve věku 16 let a mladších (viz bod 4.3).

Při podávání propofolu na jednotce intenzivní péče se nedoporučuje používat systém Diprifusor TCI (Target Controlled Infusion).

- *Sedace při diagnostických a chirurgických výkonech u dospělých*

K zajištění sedace během chirurgických a diagnostických výkonů by dávka a rychlost podání měla být upravena podle klinické odezvy. Většina pacientů vyžaduje k navození sedace 0,5 – 1 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 1 – 5 minut. Udržení sedace lze zajistit titrací infuze přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) na potřebnou intenzitu sedace. Většina pacientů vyžaduje 1,5 – 4,5 mg/kg tělesné hmotnosti/hod. Infuze může být doplněna podáním 10-20 mg (1-2 ml Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml)) jako inj. bolusu, je-li požadováno rychlé prohloubení sedace.

U pacientů starších 55 let a u pacientů s klasifikací dle ASA stupně III a IV mohou být zapotřebí nižší dávky přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) a může být zapotřebí snížit rychlost podávání.

- *Sedace při diagnostických a chirurgických výkonech u dětí starších 1 měsíce věku*

Dávky a rychlost podávání se mají upravit podle požadované hloubky sedace a klinické odpovědi. Většina pediatrických pacientů vyžaduje k navození sedace dávku 1-2 mg/kg tělesné hmotnosti. Udržení sedace může být k dosažení požadované úrovně sedace provázeno titrací přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) během infuze. Většina pacientů vyžaduje 1,5 – 9 mg/kg/h propofolu. Infuze může být doplněna injekčním bolusem až do výše 1 mg/kg tělesné hmotnosti.

V případech požadavku rychlého zvýšení úrovně sedace.

Pacienti s ASA III a IV mohou vyžadovat snížené dávky.

Způsob a délka podání

- *Způsob podání*

Intravenózní podání

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) je podáván intravenózně injekcí nebo kontinuální infuzí buď neředěný nebo naředěný roztokem 5% glukosy nebo 0,9% roztoku chloridu sodného, stejně jako v 0,18% roztoku chloridu sodného s 4% roztokem glukosy (viz také bod 6.6).

Lahvičky je třeba před použitím protřepat.

Před použitím je třeba očistit krček ampule nebo pryžovou zátku injekční lahvičky lékařským lihem (sprejem či tampóny). Otevřené ampule a lahvičky musí být po použití zlikvidovány.

Přípravek Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) neobsahuje žádné antimikrobiální látky a podporuje růst mikroorganismů. Proto přípravek Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) odebírejte do sterilní stříkačky či infuzní soupravy asepticky, ihned po otevření ampule nebo lahvičky. S podáním začněte bez prodlení. Po celou dobu podávání infuze musí být zajištěny aseptické podmínky jak u přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) tak u infuzní soupravy.

Jakékoli léky či roztoky přidávané do probíhající infuze přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10mg/ml) musí být aplikovány blízko vstupu kanyly do těla.

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) nesmí být podáván infuzními soupravami s mikrobiologickými filtry.

Obsah jedné ampulky nebo lahvičky přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) a jakékoli stříkačky obsahující přípravek Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) je určen k **jednorázovému použití** u **jednoho** pacienta.

Infuze neředěného přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml)

Při podávání přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) kontinuální infuzí je nutné vždy kontrolovat rychlost infuze pomocí byrety, čítače kapek, lineárního/injekčního dávkovače či volumetrické infuzní pumpy. Stejně jako při parenterálním podání všech druhů tukových emulzí, ani u tohoto přípravku nesmí doba kontinuální infuze z **jednoho** systému překročit délku 12 hodin. Infuzní linka a komůrka na Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) musí být vyměněna a zlikvidována nejpozději po 12 hodinách. Jakékoli množství přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) zbývající po ukončení infuze či po výměně infuzního systému musí být zlikvidováno.

Infuze naředěného přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml)

Při podávání infuze naředěného přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) je nutné vždy kontrolovat rychlost infuze pomocí byrety, čítače kapek, lineárního/injekčního dávkovače či volumetrické infuzní pumpy a vyvarovat se tak riziku podání náhodného nekontrolovaného velkého objemu naředěného přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml).

Maximální naředění nesmí být větší než 1 díl přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) ku 4 dílům 5% roztoku glukosy nebo 0,9% roztoku chloridu sodného nebo 0,18% roztoku chloridu sodného s 4% roztokem glukosy (minimální koncentrace 2 mg propofolu/ml). Směs musí být připravena asepticky bezprostředně před podáním a musí být použita během 6 hodin od přípravy.

Ke snížení bolestivosti při úvodní injekci, Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) může být smísen s 1% injekčním lidokainem bez konzervačních přísad (mísí se 20 dílů přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) s až 1 dílem 1% injekčního lidokainu).

Před následným podáním myorelaxancií atracuria nebo mivacuria po přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) pomocí stejného infuzního setu se doporučuje před jejich podáním set propláchnout.

Propofol lze taky podat pomocí systému TCI. Vzhledem k tomu, že jsou na trhu systémy s rozdílnými algoritmy doporučeného dávkování, nejprve si prostudujte návod k použití od výrobce systému.

- *Délka podávání*

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) lze podávat maximálně po dobu 7 dní.

4.3 Kontraindikace

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na propofol nebo jakékoli pomocné látky.

-

Propofol-Lipuro 1% (10 mg/ml) obsahuje olej ze sojových bobů a nesmí být podáván pacientům s přecitlivělostí na arašidy nebo sóju.

Propofol-Lipuro 1% (10 mg/ml) nesmí být použit u pacientů ve věku 16 let a mladších k sedaci v rámci intenzivní péče. Bezpečnost a účinnost nebyly u těchto věkových skupin prokázány (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Propofol mají podávat osoby proškolené v anestézii (nebo případně lékaři proškolení v oblasti péče o pacienty na jednotce intenzivní péče).

Pacienti mají být nepřetržitě sledováni a mají být vždy připravena zařízení k zajištění průchodnosti dýchacích cest pacienta, umělá plicní ventilace, obohacení kyslíkem a další resuscitační zařízení. Propofol nemá podávat osoba provádějící diagnostický postup nebo chirurgický výkon.

Jsou známy případy zneužívání propofolu a závislosti na propofolu, zvláště u pracovníků ve zdravotnictví. Podání propofolu bez zajištění dýchacích cest může stejně jako u jiných obecných anestetik způsobit fatální dýchací komplikace.

Podává-li se propofol pro sedaci při vědomí, pro chirurgické a diagnostické postupy, je nutno pacienta nepřetržitě sledovat pro případy časných známek hypotenze, obstrukce dýchacích cest a nedostatku kyslíku.

Je-li propofol podán za účelem sedace při chirurgických výkonech, může dojít stejně jako u jiných sedativ k mimovolným pohybům pacienta. Při výkonech vyžadujících nehybnost mohou tyto pohyby ohrozit operované místo.

Před propuštěním pacienta je zapotřebí zajistit odpovídající pooperační dobu do úplného zotavení po podávání propofolu. Podávání propofolu může být velmi vzácně spojováno se vznikem pooperačních stavů bezvědomí, doprovázených případně zvýšeným svalovým tonem. Těmto stavům může, ale nemusí předcházet období nespavosti. Ačkoli je zotavení spontánní, je nutno pacientovi v bezvědomí věnovat odpovídající péči.

Poškození vyvolané propofolem nelze obvykle zjistit po 12 hodinách. Při rozhovoru s pacientem ohledně následujících doporučení je nutno zvážit účinky propofolu, výkon, současné podávání jiných léčivých přípravků, věk a stav pacienta:

- vhodnost doprovodu při opuštění místnosti, kde byl přípravek podán
- plánování odborných či rizikových činností, např. řízení
- užití jiných látek, které mohou účinkovat jako sedativa (např. benzodiazepiny, opiáty, alkohol)

Stejně jako u jiných intravenózních anestetických prostředků je nutno postupovat opatrně u pacientů se srdečním, respiračním, ledvinovým či jaterním poškozením nebo u pacientů hypovolemických či oslabených.

Clearance propofolu závisí na krevním průtoku, proto souběžná léčba, snižující srdeční výkon bude také snižovat clearance propofolu.

Propofol nemá vagolytickou aktivitu a je spojován s případy zjištěné bradykardie (příležitostně závažné) a také asystoly. Před uvedením nebo během udržování anestezie je nutno zvážit intravenózní podání anticholinergika, zvláště v situacích, kdy pravděpodobně převládá tonus vagu, nebo pokud je propofol použit v kombinaci s jinými látkami, které mohou způsobit bradykardii.

Podává-li se propofol pacientům s epilepsií, mohlo by hrozit riziko konvulze.

Pacientům s poruchou metabolismu tuků nebo jinými stavy, kdy je nutno podávat tukové emulze uváženě je nutno věnovat odpovídající péči.

Pediatrická populace

Použití propofolu se nedoporučuje u novorozenců, protože tato skupina nebyla plně klinicky hodnocena. Farmakokinetická data (viz bod 5.2) ukazují, že clearance je u novorozenců zřetelně snižena a má velkou interindividuální variabilitu. Podávání doporučených dávek starším dětem může vyvolat relativní předávkování a vést k těžké kardiovaskulární depresi.

Propofol se u pacientů ve věku 16 let a mladších nesmí používat k sedaci při intenzivní péči, protože účinnost a bezpečnost propofolu jako sedativa nebyly v této věkové skupině prokázány (viz bod 4.3).

Doporučující ustanovení pro léčbu na jednotce intenzivní péče

Použití propofolu jako sedativa na jednotce intenzivní péče je spojováno se vznikem závažných metabolických poruch a se selháním orgánových systémů, která mohou vést k úmrtí. Byly uváděny kombinace těchto stavů: metabolická acidóza, rhabdomyolýza, hyperkalemie, hepatomegalie, selhání ledvin, hyperlipidemie, srdeční arytmie, EKG změny typické pro syndrom Brugada (elevace ST úseků a změna morfologie vlny T) a rychle progredující srdeční selhání, obvykle nereagující na inotropní podpůrnou léčbu. Kombinace těchto případů

byla nazvána **syndrom propofolové infuze**. Tyto případy byly pozorovány hlavně u pacientů se závažnými úrazy hlavy a u dětí s infekcí dýchacích cest, kterým byly podány dávky vyšší než dávky doporučené pro dospělé k sedaci na jednotce intenzivní péče.

Následující stavy jsou zřejmě hlavními rizikovými faktory pro vznik těchto případů: snížení zásobování tkání kyslíkem; závažné neurologické poškození a/nebo sepse; vysoké dávky jednoho či více následujících farmakologických agens – vazokonstriktory, steroidy, inotropy a/nebo propofol (obvykle při dávkách větších než 4 mg/kg/h po dobu delší než 48 hodin).

Předepisující lékař si musí být u pacientů s výše uvedenými rizikovými faktory vědom těchto případů, a jakmile se výše uvedené známky vyvinou, musí okamžitě zvážit snížení dávky nebo vysazení propofolu. Veškerá sedativa a terapeutické přípravky používané na jednotce intenzivní péče, včetně propofolu, by se měly titrovat na udržení optimálního podávání kyslíku a hemodynamických parametrů. Pacientům se zvýšeným nitrolebním tlakem je během takových změn léčby poskytnuta vhodná terapie k podpoření perfuzního tlaku v mozku. Ošetřujícím lékařům je třeba zdůraznit, aby pokud možno nepřesáhli dávku 4 mg/kg/h.

Náležitou péčí je nutno věnovat pacientům s poruchami metabolismu tuků a s jinými onemocněními, u nichž musí být lipidové emulze používány opatrně.

Pokud se propofol podává pacientům, u nichž se předpokládá zvýšené riziko přetížení tuky, doporučuje se monitorování hladin lipidů v krvi. Pokud se při sledování pacienta prokáže, že tuk není z těla dostatečně odstraňován, musí být podávání propofolu patřičně upraveno. Pokud pacient dostává současně další lipidy intravenózně, je nutné snížit jejich množství s přihlédnutím k množství lipidů infundovaných jako součást propofolu; 1,0 ml přípravku Propofol-Lipuro 1% (10 mg/ml) obsahuje přibližně 0,1 g tuků.

Další bezpečnostní opatření

Při léčbě pacientů s mitochondriálním onemocněním je nutná opatrnost. Tito pacienti mohou mít při anestezii, operaci a léčbě na jednotce intenzivní péče sklon k exacerbaci stávající poruchy. U takových pacientů se doporučuje udržování normotermie, dodávání sacharidů a dobrá hydratace. Časné známky exacerbace mitochondriálního onemocnění a „syndromu propofolové infuze“ mohou být podobné.

Propofol-Lipuro 1% (10 mg/ml) neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační látky a podporuje růst mikroorganismů.

Je-li nutno propofol nasát, musí být okamžitě po otevření ampule nebo uzávěru injekční lahvičky asepticky natažen do sterilní stříkačky nebo podávací soupravy. Podávání je nutno zahájit neprodleně. Po celou dobu infuze je nutno zachovat aseptiku jak u propofolu, tak infuzního zařízení. Veškeré infuzní kapaliny přidané do hadičky propofolu je nutno podávat v blízkosti místa kanyly. Pokud se mají používat infuzní sety s filtrem, musí být filtry prostupné pro lipidy.

Propofol a každá stříkačka obsahující propofol jsou určeny pro jednorázové použití u jednoho pacienta. Podle stanovených směrnic pro jiné tukové emulze nesmí jedna infuze propofolu přesáhnout 12 hodin. Na konci postupu nebo po 12 hodinách podle toho, který případ nastane dříve, je nutno zlikvidovat a příslušně nahradit jak nádobu s propofolem, tak infuzní hadičku.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 100 ml, tj. je prakticky „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Propofol se používá při spinální a epidurální anestézii a s běžně používanými premedikacemi, látkami blokujícími neuromuskulární převod, inhalačními látkami a analgetiky, přičemž nebyla zjištěna žádná farmakologická nekompatibilita. V případech, kdy se provádí celková anestézie nebo sedace k doplnění

lokálních anestetických metod, mohou postačit nižší dávky propofolu. U pacientů léčených rifampicinem byla hlášena po úvodu do anestezie s propofolem těžká hypotenze.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost použití propofolu během těhotenství nebyla dosud stanovena. Propofol by neměl být podáván těhotným ženám, pokud to není nezbytně nutné. Propofol prochází placentou a může vyvolat novorozeneckou depresi. Propofol lze však využít u vyvolaného potratu.

Kojení

Studie kojících matek prokázaly, že se malé množství propofolu vylučuje do mateřského mléka. Ženy by tudíž neměly po dobu 24 hodin po podání propofolu kojit. Mléko získané v této době by se mělo likvidovat.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno informovat, že schopnost provádět odborné činnosti, jako např. řízení a obsluha strojů, může být po nějakou dobu po podání propofolu narušena.

Poškození vyvolané propofolem nelze obvykle zjistit po 12 hodinách (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Navození a udržování anestézie nebo sedace podáváním propofolu je většinou bezproblémové s minimálním výskytem podráždění. Nejčastěji běžně uváděnými nežádoucími účinky jsou farmakologicky předvídatelné nežádoucí účinky anestetik/sedativ, jako např. hypotenze. Povaha, závažnost a výskyt nežádoucích účinků zjištěných u pacientů, jimž je podáván propofol, může souviset se zdravotním stavem těchto příjemců a s prováděnými chirurgickými či terapeutickými výkony.

Tabulka nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	Velmi vzácné (<1/10 000)	Anafylaxe – může zahrnovat angioedém, bronchospasmus, erytém a hypotenzi
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	Četnost není známa (9)	Metabolická acidóza (5), hyperkalemie (5), hyperlipidemie (5)
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	Četnost není známa (9)	Euforie, zneužívání návykových látek a léková závislost (8)
<i>Poruchy nervového systému:</i>	Časté ($\geq 1/100$ až <1/10)	Bolest hlavy v období zotavení
	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až <1/10 000)	Epileptické pohyby, včetně křečí a opistotonu během zahájení, udržování a zotavení pacienta
	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Pooperační ztráta vědomí
	Četnost není známa (9)	Mimovolní pohyby
<i>Srdeční poruchy:</i>	Časté ($> 1/100$ až <1/10)	Bradykardie (1)
	Velmi vzácné ($\geq 1/10\ 000$)	Plicní edém

	Četnost není známa (9)	Srdeční arytmie (5), srdeční selhání (5), (7)
<i>Cévní poruchy:</i>	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Hypotenze (2)
	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Trombóza a flebitida v místě vpichu
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Přechodná apnoe během navození anestezie
	Četnost není známa (9)	Respirační deprese (závislá na dávce)
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Nevolnost či zvracení během doby zotavení
	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)	Pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Četnost není známa (9)	Hepatomegalie (5)
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	Četnost není známa (9)	Rhabdomyolysis (3), (5)
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)	Změny barvy moči po dlouhodobém podávání
	Četnost není známa (9)	Selhání ledvin (5)
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)	Ztráta sexuálních zábran
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Místní bolest při zavádění infuze (4)
	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)	Tkáňová nekróza (10) po náhodném extravaskulárním podání
	Četnost není známa (9)	Lokální bolest, otok po náhodném extravaskulárním podání
<i>Vyšetření:</i>	Četnost není známa (9)	EKG typ Brugada (5), (6)
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace:</i>	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)	Pooperační horečka

- (1) Závažné bradykardie jsou vzácné. Ojedinele došlo k progresi asystoly.
- (2) Hypotenze příležitostně může vyžadovat použití intravenózních kapalin a snížení rychlosti podání propofolu.
- (3) Velmi vzácně byla hlášena rbdomyolýza, kdy byl propofol podáván ve vyšších dávkách než 4 mg/kg/h u sedace na jednotce intenzivní péče.
- (4) Riziko lze pravděpodobně snížit využitím větších žil na předloktí a loketní jamky. Místní bolest vyvolanou přípravkem Propofol-Lipuro 1% (10 mg/ml) lze rovněž zmírnit současným podáním lidokainu.
- (5) Kombinací těchto případů, uváděných jako „Syndrom propofolové infuze“ lze sledovat u vážně nemocných pacientů, majících více rizikových faktorů pro vznik takových případů, viz bod 4.4.
- (6) EKG typu Brugada - elevace ST úseků a změna morfolgie vlny T v EKG.
- (7) Rychle progredující srdeční selhávání (v některých případech s fatálním důsledkem) u dospělých. Srdeční selhávání v těchto případech obvykle nereagovala na inotropní podpůrnou léčbu.

- (8) Zneužívání návykových látek a léková závislost na propofolu, převážně u pracovníků ve zdravotnictví.
- (9) Není známo, neboť nelze určit z dostupných údajů klinických zkoušek.
- (10) Nekróza byla hlášena u tkání s porušenou životaschopností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Náhodné předávkování patrně způsobí kardiopulmonální depresi. Respirační deprese by se měla upravit umělou ventilací kyslíkem. Kardiiovaskulární deprese si může vyžádat snížení hlavy pacienta a v závažných případech podání plazma expanderů a vasopresiv.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná celková anestetika, ATC kód: N01AX10

Mechanismus účinku, farmakodynamické účinky

Nástup hypnotického účinku po i.v. injekci přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) je rychlý. Podle rychlosti aplikace trvá úvod do anestezie 30 až 40 sekund. Po podání jednotlivého injekčního bolusu je doba působení krátká vzhledem k rychlému metabolismu a vylučování (4 – 6 minut).

Po opakované injekci bolusu či infuzi nebyla při doporučeném dávkovacím schématu zjištěna klinicky relevantní akumulace propofolu.

Pacienti nabývají vědomí rychle.

Během úvodu do anestezie se občas vyskytne bradykardie a hypotenze, patrně vzhledem k absenci vagolytické aktivity. Stav srdce i oběhového systému se obvykle během anestezie normalizuje.

Pediatrická populace

Omezené studie u dětí o délce anestezie založené na propofolu ukazují, že bezpečnost a účinnost se při délce trvání do 4 hodin nemění. Použití při prodloužených výkonech u dětí, podle údajů uváděných v literatuře, nevede ke změnám bezpečnosti a účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po i.v. podání je asi 98 % propofolu vázáno na plazmatické bílkoviny.

Po i.v. podání v podobě bolusu počáteční krevní hladina propofolu rychle klesá vzhledem k rychlé distribuci do různých kompartmentů (α -fáze). Distribuční poločas byl vypočítán na 2 – 4 minuty.

Během eliminace je pokles krevních hladin pomalejší. Poločas eliminace během β -fáze je v rozmezí 30 – 60 minut. Následně se projeví třetí hluboký kompartment, který odpovídá redistribuci propofolu ze slabě prokrvených tkání.

Centrální distribuční objem je v rozmezí 0,2 – 0,79 l/kg tělesné hmotnosti, ustálený distribuční objem pak v rozmezí 1,8 – 5,3 l/kg tělesné hmotnosti.

Biotransformace

Propofol se metabolizuje hlavně v játrech, vytvářejí se glukuronidy propofolu a glukuronidové a sulfátové konjugáty s odpovídajícím chinolem. Všechny metabolity jsou neúčinné.

Eliminace

Propofol je z těla rychle odstraňován (totální clearance přibližně 2 l/ min.). Clearance probíhá prostřednictvím metabolismu, hlavně v játrech, kde je závislá na průtoku krve. Clearance je ve srovnání s dospělými vyšší u dětí. Asi 88 % podané dávky je vyloučeno močí, ve formě metabolitů. Pouze 0,3 % je močí vyloučeno v nezměněné formě.

Pediatrická populace

Po jednotlivé dávce 3 mg/kg intravenózně, zvyšuje se clearance propofolu/kg tělesné hmotnosti v závislosti s věkem následujícím způsobem: medián clearance je podstatně nižší než u novorozenců < 1 měsíce věku (n = 25) (20 ml/kg/min) ve srovnání se staršími dětmi (n = 36, věkové rozmezí 4 měsíce – 7 roků). Navíc u novorozenců je podstatně větší interindividuální variabilita (rozmezí 3,7 – 78 ml/kg/min). Na základě těchto omezených údajů z klinických hodnocení, které ukazují širokou variabilitu, nebylo pro tuto věkovou skupinu ustanoveno žádné doporučené dávkování.

Medián clearance propofolu u starších dětí, po jednotlivé dávce 3 mg/kg v podobě injekční bolusu, byl 37,5 ml/min/kg (4 – 24 měsíců) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11 – 43 měsíců) (n=6), 48 ml/min/kg (1 – 3 roků) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4 – 7 roků) (n = 10) ve srovnání s 23,6 ml/min/kg u dospělých (n=6).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity a genotoxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné konkrétní riziko pro člověka. Studie karcinogenity nebyly provedeny.

Studie reprodukční toxicity prokázaly účinky související s farmakodynamickými vlastnostmi propofolu, avšak pouze ve vysokých dávkách. Teratogenní účinky nebyly zjištěny.

Ve studiích lokální tolerance došlo po intramuskulární injekci k poškození tkáně kolem místa vpichu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Čištěný sojový olej, střední nasycené triacylglyceroly, glycerol, vaječný lecithin, natrium-oleát, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 2 roky.

Po prvním otevření: ihned spotřebujte.

Po naředění podle návodu:

Podání musí následovat ihned po přípravě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněné ampule z bezbarvého skla (typ I) podle Pharm. Eu. Obsahují 20 ml emulze.

Skleněná injekční lahvičky z bezbarvého skla (typ II) podle Pharm. Eur. Jsou uzavřeny brombutylovou pryžovou zátkou s hliníkovým krytem, obsahují 20, 50 nebo 100 ml emulze.

Velikost balení:

skleněné ampule: 5 x 20 ml

skleněné injekční lahvičky: 10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ampule a lahvičky je třeba před použitím protřepat.

Pouze k jednorázovému použití.

Jakékoli zbytky po použití musí být zlikvidovány, viz bod 4.2.

Přípravek nesmí být použit, jestliže po protřepání je obsah rozdělen na dvě vrstvy.

Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) smí být mísen pouze s následujícími přípravky: roztokem 50 mg/ml (5%) glukosy, roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného nebo roztokem 1,8 mg/ml (0,18%) chloridu sodného a 40 mg/ml (4%) glukosy a injekčním roztokem lidokainu 10 mg/ml (1%) neobsahujícím konzervační činidla (viz bod 4.2 „Způsob a délka podávání“ „Infuze naředěného přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml)“).

Současné podávání přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) spolu s roztokem 50 mg/ml (5%) glukosy nebo roztokem 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného nebo roztokem 1,8 mg/ml (0,18%) chloridu sodného a 40 mg/ml (4%) glukosy pomocí Y-konektoru v blízkosti místa podání je možné.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen, Německo

Poštovní adresa:

34209 Melsungen, Německo

Telefon: +49/5661/71-0

Fax: +49/5661/71-4567

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

05/111/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5.3.2008

Datum posledního prodloužení registrace: 8.5.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

9.5.2016