

Sp. zn. sukls193326/2021

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

Pomocné látky se známým účinkem:

1 ml injekční/infuzní emulze obsahuje čištěný sójový olej 50 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 let na jednotce intenzivní péče
- sedaci při diagnostických a chirurgických výkonech, s podáním přípravku samotného či v kombinaci s lokální či svodnou anestezii u dospělých a dětí starších než 1 měsíc.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecná doporučení

Propofol-Lipuro 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 mají být vždy okamžitě dostupné. U sedace při diagnostických a chirurgických výkonech nesmí Propofol-Lipuro podávat osoba, která provádí vlastní chirurgický nebo diagnostický výkon.

Při podávání přípravku Propofol-Lipuro je obecně zapotřebí navíc podávat doplňková analgetika.

Dávkování

Propofol-Lipuro je podáván intravenózně. Dávka se upravuje individuálně podle odezvy pacienta.

- *Celková anestezie u dospělých*

Úvod do anestezie:

K uvedení do anestezie Propofol-Lipuro 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 celková dávka přípravku Propofol-Lipuro 1 % (10 mg/ml) může být snížena na minimum 1 mg/kg tělesné hmotnosti. U těchto pacientů má také být přípravek aplikován nižší rychlostí (přibližně 2 ml, tj. 20 mg, každých 10 sekund).

Vedení anestezie:

Anestezii udržujte podáváním přípravku Propofol-Lipuro 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/h.

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

Rychlý bolus (jednorázový nebo opakovaný) se nemá podávat u starších pacientů, protože by to mohlo vést ke kardiorespirační depresi.

- *Celková anestezie u dětí starších než 1 měsíc*

Úvod do anestezie:

K uvedení do anestezie musí být Propofol-Lipuro pomalu titrován podle odpovědi pacienta, dokud se neobjeví klinické známky nástupu anestezie. Dávkování má 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 ve věku mezi 1 měsícem a 3 roky, může být potřebná dávka vyšší (2,5–4 mg/kg tělesné hmotnosti).

Vedení celkové anestezie:

Anestezie může být udržována podáváním přípravku Propofol-Lipuro infuzí nebo opakovaným injekčním bolusem, k zachování požadované hloubky anestezie. Požadovaná rychlost podání mezi pacienty značně kolísá, ale uspokojujivé anestezie je dosaženo při rychlosti pohybující se obvykle v rozmezí 9–15 mg/kg/h. U mladších dětí, zvláště 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/h (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 má být dávka a rychlost podání 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 na potřebnou intenzitu sedace. Většina pacientů vyžaduje 1,5–4,5 mg/kg tělesné hmotnosti/h. 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 a může být zapotřebí snížit rychlost podávání.

Rychlý bolus (jednorázový nebo opakovaný) se nemá podávat u starších pacientů, protože by to mohlo vést ke kardiopulmonální depresi.

- *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 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 případě 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 je podáván neředěný injekcí nebo kontinuální infuzí buď neředěný, nebo naředěný roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo také roztokem chloridu sodného 1,8 mg/ml (0,18%) a roztokem glukosy 40 mg/ml (4%) (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 neobsahuje žádné antimikrobiální látky a podporuje růst mikroorganismů. Proto přípravek Propofol-Lipuro odebírejte do sterilní stříkačky či infuzní soupravy asepticky, ihned po otevření ampule nebo lahvičky. S podáním začněte bez prodlení. Po celou dobu podávání musí být zajištěny aseptické podmínky jak u přípravku Propofol-Lipuro tak u infuzní soupravy.

Jakékoli léčivé přípravky či roztoky přidávané do probíhající infuze s přípravkem Propofol-Lipuro musí být aplikovány v blízkosti místa kanyly. Pokud se používají infuzní sety s filtry, musí být filtry permeabilní pro tuky.

Obsah jedné ampulky nebo lahvičky přípravku Propofol-Lipuro a jakékoli stříkačky obsahující přípravek Propofol-Lipuro je určen k **jednorázovému použití** u **jednoho** pacienta.

Infuze neředěného přípravku Propofol-Lipuro

Při podávání přípravku Propofol-Lipuro 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 musí být vyměněna a zlikvidována nejpozději po 12 hodinách. Jakékoli množství přípravku Propofol-Lipuro zbývající po ukončení infuze či po výměně infuzního systému musí být zlikvidováno.

Infuze naředěného přípravku Propofol-Lipuro

Při podávání infuze naředěného přípravku Propofol-Lipuro 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. Maximální naředění nesmí být větší než 1 díl přípravku Propofol-Lipuro ku 4 dílům roztoku glukosy 50 mg/ml (5%) nebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku chloridu sodného 1,8 mg/ml (0,18%) s roztokem glukosy 40 mg/ml (4%) (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, může být Propofol-Lipuro smísen s 1% injekčním lidokainem bez konzervačních přísad (mísí se 20 dílů přípravku Propofol-Lipuro s až 1 dílem 1% injekčního lidokainu).

Před následným podáním myorelaxancií atrakuria nebo mivakuria po přípravku Propofol-Lipuro pomocí stejného infuzního setu se doporučuje před jejich podáním set propláchnout.

Propofol může být rovněž podáván pomocí systému TCI (Target Controlled Infusion). 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 lze podávat maximálně po dobu 7 dní.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, sóju, arašidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Propofol-Lipuro 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 opouštění 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 (viz také bod 4.2).

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. Je nutno zvážit intravenózní podání anticholinergika, před uvedením do anestezie nebo v průběhu udržování anestezie 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, může hrozit riziko konvulze.

Náležitá péče má být věnována pacientům s poruchami metabolismu tuků, nebo jinými onemocněními, u nichž musí být lipidové emulze používány opatrně.

Pacienti s hypoproteinemií mohou mít vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků vzhledem k vyššímu podílu nevázaného propofolu. U těchto pacientů se doporučuje snížení dávky (viz také bod 4.2).

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 hlášeny 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 se zdají být hlavními rizikovými faktory pro vznik těchto příhod: snížení zásobování tkání kyslíkem; závažné neurologické poškození a/nebo sepse; vysoké dávky jednoho či více následujících farmakologických agens – vasokonstriktory, steroidy, inotropní látky a/nebo propofol (obvykle v dávkách vyšších než 4 mg/kg/h po dobu delší než 48 hodin).

Předepisující lékaři mají u pacientů s výše uvedenými rizikovými faktory na tyto případy dávat pozor, a okamžitě ukončit podávání propofolu, pokud se výše uvedené příznaky objeví. Veškerá sedativa a terapeutické přípravky používané na jednotce intenzivní péče, včetně propofolu, se mají titrovat pro udržení optimálního zásobování kyslíkem a hemodynamických parametrů. Pacientům se zvýšeným nitrolebním tlakem je během takových změn léčby třeba zajistit vhodnou terapii k podpoření perfuzního tlaku v mozku. Lékařům je třeba zdůraznit, aby pokud možno nepřesáhli dávku 4 mg/kg/h.

Náležitá péči má být věnována 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 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 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.

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 léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 100 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Propofol se používá při spinální a epidurální anestezii a s léčivými přípravky běžně používanými k premedikaci, léčivými přípravky blokujícími neuromuskulární převod, inhalačními léčivými přípravky 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.

Souběžné podávání jiných přípravků s tlumivým účinkem na CNS, jako jsou léčivé přípravky používané k premedikaci, inhalační léčivé přípravky či analgetika, může u propofolu zesilovat sedativní účinky,

anestetické účinky a tlumivé účinky na kardiopulmonální systém. U pacientů léčených rifampicinem byla hlášena po úvodu do anestezie s propofolem těžká hypotenze.

V případě pacientů užívajících valproát byla zaznamenána potřeba nižší dávky propofolu. Jsou-li užívány souběžně, je možno zvážit snížení dávky propofolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost použití propofolu během těhotenství nebyla dosud stanovena.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Propofol nemá být podáván těhotným ženám, pokud to není nezbytně nutné. Propofol prochází placentou a může vyvolat novorozeneckou depresi. Propofol však lze použít v průběhu vyvolaného potratu.

Kojení

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

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje.

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 anestezie 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 až anafylaktický šok – 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>	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Ztráta sexuálních zábran
	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 $< 1/1\ 000$)	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 zástava, srdeční selhání (5), (7)
<i>Cévní poruchy:</i>	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Hypotenze (2)
<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)	Rhabdomyolýza (3), (5)
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu:</i>	Četnost není známa (9)	Priapismus
<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>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Místní bolest při zavádění infuze (4)
	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Trombóza a flebitida v místě injekce
	Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)	Tkáňová nekróza (10) po náhodném extravaskulárním podání (11)
	Četnost není známa (9)	Lokální bolest, otok a zánět po náhodném extravaskulárním podání (11)
<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 byly hlášeny případy progresu do asystolie.

- (2) Hypotenze může příležitostně vyžadovat použití intravenózních kapalin a snížení rychlosti podání propofolu.
- (3) Velmi vzácně byla hlášena rhabdomyolýza, 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 lze rovněž zmírnit současným podáním lidokainu.
- (5) Kombinace těchto případů, uváděných jako „Syndrom propofolové infuze“ je možné pozorovat u vážně nemocných pacientů, u kterých se často vyskytuje více rizikových faktorů pro vznik takových případů, viz bod 4.4.
- (6) EKG typ Brugada – elevace ST úseků a změna morfologie 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.
- (11) Léčba je symptomatická a může zahrnovat imobilizaci a pokud možno elevaci postižené končetiny, chlazení, pečlivé sledování a v případě potřeby konzultaci chirurga.

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

Příznaky

Náhodné předávkování patrně způsobí kardiorespirační depresi.

Léčba

Respirační deprese se má upravit umělou ventilací kyslíkem. Kardiovaskulární 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 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

Absorpce

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

Distribuce

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 pediatrických pacientů. 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 až 7 let). 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 roky) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4–7 let) (n = 10) ve srovnání s 23,6 ml/min/kg u dospělých (n = 6).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Publikované studie na zvířatech (včetně primátů) v dávkách vedoucích k lehké až středně silné anestezii prokázaly, že použití anestetik v období rychlého růstu mozku nebo synaptogeneze vedlo ke ztrátám buněk ve vyvíjejícím se mozku, což může být spojeno s dlouhodobými kognitivními poruchami. Klinický význam těchto preklinických zjištění není znám.

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 sójový olej,
triacylglyceroly se středním řetězcem,
glycerol,
vaječné fosfolipidy pro injekci,
natrium-oleát,
voda pro 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

2 roky.

Po prvním otevření: Ihned spotřebujte.

Po naředění podle návodu: Podání přípravku musí být zahájeno okamžitě po naředění.

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) obsahující 10 nebo 20 ml emulze.

Skleněné injekční lahvičky z bezbarvého skla (typ II) uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým krytem obsahující 20 ml, 50 ml nebo 100 ml emulze.

Velikost balení:

skleněné ampule:	10 x 10 ml, 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 léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ampule a lahvičky mají být před použitím protřepány.

Pouze k jednorázovému použití. Jakýkoli zbývající obsah musí být po prvním použití zlikvidován, viz bod 4.2.

Přípravek nesmí být použit, jestliže jsou po protřepání přípravku viditelné dvě vrstvy.

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

Současné podávání přípravku Propofol-Lipuro spolu s infuzním roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) nebo infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem chloridu sodného 1,8 mg/ml (0,18%) a glukosy 40 mg/ml (4%) 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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

10. 3. 2022