

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Пропофол-Липуро 1% 10 mg/ml емулзија за инјектирање или инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Пропофол-Липуро 10 mg/ml содржи

	во 1 ml	во ампула од 20 ml	во вијала од 50 ml	во вијала од 100 ml
Пропофол	10 mg	200 mg	500 mg	1000 mg

Помошни супстанции со познато дејство:

1 ml емулзија за инјектирање или инфузија содржи
Масло од зрна од соја, рафинирано 50 mg
Натриум 0,03 mg

За целата листа на помошни супстанции, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ДОЗИРАНИ ФОРМИ

Емулзија за инјектирање или инфузија
Млечно бела емулзија на масло во вода

4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

4.1 Терапевтски индикации

Пропофол-Липуро 10 mg/ml е интравенски анестетик за општа анестезија со краткотрајно дејство кој се употребува за

- Индукција и одржување на општа анестезија кај возрасни и деца > 1 месец
- Седација на пациенти со вентилација >16 годишна возраст во единиците за интензивна нега
- Седација при дијагностички и хируршки процедури, сам или во комбинација со локална или регионална анестезија кај возрасни и деца > 1 месец.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Општи упатства

Пропофол-Липуро 10 mg/ml смее да се дава само во болница или во соодветно опремени единици за дневна терапија, од страна на лекари со анестезиолошка обука или во единиците за интензивна нега на пациенти. Циркулаторните и респираторните функции треба постојано да се следат (нпр. ЕКГ, пулсен оскиметар) и за време на целиот третман треба да има моментална достапност на средства за одржување на проодност на дишните патишта, вентилација и други средства за ресусцитација. Кога се употребува за седација за време на хируршки или дијагностички процедури, Пропофол-Липуро 10 mg/ml не смее да се дава од страна на истото лице кое ја врши хируршката или дијагностичката процедура.



Пропофол е контраиндициран кај пациенти на 16 годишна возраст или помлади за седација во интензивна нега (видете го делот 4.3). Безбедноста и ефикасноста кај овие возрастни групи не е докажана.

Како додаток на Пропофол-Липуро 10 mg/ml генерално е потребно да се употребат дополнителни средства за аналгезија.

Дозирање

Пропофол-Липуро 10 mg/ml се дава интравенски. Дозата се прилагодува индивидуално според реакцијата на пациентот.

• Општа анестезија кај возрасни

Индукција на општа анестезија:

При индукција на анестезија Пропофол-Липуро 10 mg/ml треба да се титрира (20-40 mg пропофол на секои 10 секунди) според реакцијата на пациентот сè додека клиничките знаци не укажат на почеток на анестезијата. Кај повеќето пациенти под 55 години потребна е доза од 1,5 до 2,5 mg на пропофол на kg телесна тежина.

Кај пациентите над 55 години и кај пациенти кои се степен 3 и 4 според категоризацијата на ASA, особено кај оние со нарушена срцева функција, потребно е пониско дозирање и целокупната доза на Пропофол-Липуро 10 mg/ml може да се намали до минимум од 1 mg/kg телесна тежина. Кај овие пациенти треба да се примени понизок режим на администрација (околу 2 ml што соодветствува на 20 mg на секои 10 секунди).

Одржување на општа анестезија:

Анестезијата може да се одржува со администрација на Пропофол-Липуро 10 mg/ml со континуирана инфузија или со употреба на повторувачки болус инјекции. Ако се применува техниката со повторувачки болус инјекции, во зависност од клиничките потреби може да се даваат повисоки дози од 25 mg (2,5 ml Пропофол-Липуро 10 mg/ml) до 50 mg (5,0 ml Пропофол-Липуро 10 mg/ml). За одржување на анестезијата со континуирана инфузија потребната доза изнесува помеѓу 4-12 mg/kg телесна тежина/час.

Кај постари пациенти, пациенти со лоша општа состојба, пациенти кои се степен 3 и 4 според категоризацијата на ASA и кај хиповолемични пациенти дозата може дополнително да се редуцира, во зависност од тежината на состојбата на пациентот и применетата техника на анестезија.

• Општа анестезија кај деца постари од 1 месец

Индукција на анестезија:

При индукција на анестезија Пропофол-Липуро 10 mg/ml треба бавно да се титрира според реакцијата на пациентот сè додека клиничките знаци не укажат на почеток на анестезија.

Дозата треба да се прилагоди во согласност со возраста и/или телесната тежина.

Кај повеќето пациенти постари од 8 години, потребни се околу 2,5 mg/kg телесна тежина на пропофол за индукција на анестезија. Кај помали деца, особено на возраст помеѓу 1 месец и 3 години, режимот на дозирање може да е повисок (2,5-4 mg/kg телесна тежина).

Одржување на општа анестезија:

Анестезијата може да се одржува со администрација на Пропофол-Липуро 10 mg/ml со инфузија или повторувачки болус инјекции за да се одржи длабочината на потребната анестезија. Потребниот режим на администрација значително варира од пациент до пациент, но вредности кои се движат помеѓу 9 -15 mg/kg/час обично постигнуваат задоволителна анестезија. Кај помали деца, особено на возраст помеѓу 1 месец и 3 години, режимот на дозирање може да е повисок.

Кај пациенти кои се степен 3 и 4 според категоризацијата на ASA се препорачуваат пониски дози (видете исто така дел 4.4)



- *Седација на пациенти со вентилација во единиците за интензивна нега*

За седација во текот на интензивната нега се препорачува пропофолот да се администрира со континуирана инфузија. Режимот за инфузија треба да се одреди според длабочината на седација која треба да се постигне. Кај повеќето пациенти може да се постигне доволна седација со доза од 0,3-4 mg/kg/час на пропофол (видете исто така дел 4.4).

Пропофол не е индициран за седација во интензивна нега кај пациенти на возраст од 16 години или помлади (видете дел 4.3).

Администрацијата на пропофол со системот за целна контролирана инфузија (Target Controlled Infusion, TCI) не се препорачува за седација во единиците за интензивна нега.

- *Седација за дијагностички и хируршки процедури кај возрасни пациенти*

За да се обезбеди седација при дијагностички и хируршки процедури, режимот на дозирање и администрација треба да се прилагодат според клиничката реакција. Кај повеќето пациенти потребни се 0,5-1 mg/kg телесна тежина во време од 1 до 5 минути за почеток на седацијата. Одржувањето на седацијата може да се постигне со титрирање на Пропофол-Липуро 10 mg/ml како инфузија до саканото ниво на седација. Кај повеќето пациенти потребни се 1,5-4,5 mg/kg телесна тежина/час. Ако е потребно брзо зголемување на длабочината на седацијата, инфузијата може да се дополни со болус администрација на 10-20 mg (1-2 ml Пропофол-Липуро 10 mg/ml).

Кај пациенти постари од 55 години и пациенти кои се 3 и 4 степен според категоризацијата на ASA може да се потребни пониски дози на Пропофол-Липуро 10 mg/ml и може да е потребно редуцирање на режимот на администрација.

- *Седација за дијагностички и хируршки процедури кај деца постари од 1 месец*

Режимот на дозирање и администрација треба да се прилагоди според потребната длабочина на седацијата и клиничката реакција. Кај повеќето педијатриски пациенти потребни се 1-2 mg/kg телесна тежина на пропофол за почеток на седацијата. Одржувањето на седацијата може да се постигне со титрирање на Пропофол-Липуро 10 mg/ml како инфузија до саканото ниво на седација. Кај повеќето пациенти потребни се 1,5-9 mg/kg/час на пропофол. Ако е потребно брзо зголемување на длабочината на седацијата, инфузијата може да се дополни со болус администрација на најмногу 1 mg/kg телесна тежина.

Кај пациенти кои се 3 и 4 степен според категоризацијата на ASA може да се потребни пониски дози.

Метод и траење на администрација

- *Метод на администрација*

Интравенска употреба

Пропофол-Липуро 10 mg/ml се администрира интравенски со инјекција или континуирана инфузија неразреден или разреден со 5 % w/v глюкозен раствор или 0,9 % w/v раствор на натриум хлорид (видете исто така дел 6.6).

Да се протресе садот пред употреба.

Пред употребата, вратот на ампулата или површината на гумениот затворач од ампулата треба да се исчистат со медицински алкохол (спреј или вата). Отворените садови по употребата мора да се фрлат.



Пропофол-Липуро 10 mg/ml не содржи антимикуробни конзерванси и го поддржува растот на микроорганизмите. Затоа, Пропофол-Липуро 10 mg/ml треба да се повлече асептично во стерилен шприц или сет за инфузија веднаш по отворањето на ампулата или кршењето на затворувачот на вијалата. Администрацијата мора да се започне без одлагање. Асептичноста мора да се одржува и за Пропофол-Липуро 10 mg/ml и за опремата за инфузија во текот на периодот на инфузија.

Сите медицински производи или течности додадени во тек на инфузија со Пропофол-Липуро 10 mg/ml мора да се администрираат во близина до местото на канилата. Пропофол-Липуро 10 mg/ml не смее да се администрира преку сетови за инфузија со микробиолошки филтри.

Содржината на една ампула или една вијала Пропофол-Липуро 10 mg/ml и било кој шприц што содржи Пропофол-Липуро 10 mg/ml се за **еднократна употреба** кај **еден** пациент.

Инфузија на неразреден Пропофол-Липуро 10 mg/ml

При администрација на Пропофол-Липуро 1% (10 mg/ml) со континуирана инфузија, секогаш треба да се употребуваат бирети, бројач на капки, шприц пумпа или волуметриска инфузиска пумпа за контрола на брзината на инфузијата. Секој дел од Пропофол што останува по администрацијата мора да се отстрани. Како што е утврдено за парентерална администрација на сите видови на масти емулзии, времетраењето на континуирана инфузија на Пропофол-Липуро 10 mg /ml од еден инфузион систем не смее да надминува 12 часа. Линијата на инфузија и резервоарот на Пропофол-Липуро 10 mg /ml мора да се отстранат и да се заменат после 12 часа најдоцна.

Инфузија на разреден Пропофол-Липуро 10 mg/ml

При администрација на инфузија на разреден Пропофол-Липуро 10 mg/ml, секогаш треба да се употребуваат бирети, бројач на капки, шприц пумпа или волуметриска инфузиска пумпа за контрола на брзината на инфузијата и да се избегне ризикот од случајно, неконтролирано внесување инфузија на голем волумен на разреден Пропофол-Липуро 10 mg/ml. Максималната дилуција не смее да биде повеќе од 1 дел на Пропофол-Липуро 10 mg/ml со 4 делови на 5 % w/v глюкозен раствор или 0,9 % w/v раствор на натриум (минимална концентрација е 2 mg пропофол/ml). Мешавината треба да се подготви асептично, непосредно пред администрацијата и мора да се употреби во рок од 6 часа од подготвувањето.

Со цел да се намали болката од инјектирање при првата инјекција, Пропофол-Липуро 10 mg/ml може да се меша заедно со инјекција на 1% лидокаин – без додаток на конзерванси, (се мешаат 20 дела на Пропофол-Липуро 10 mg/ml со најмногу 1 дел инјекција на 1% лидокаин).

Пред да се администрираат средства за релаксација на мускулите како атракуриум или мивакуриум последователно по Пропофол-Липуро 10 mg/ml низ истата венска линија, се препорачува линијата прво да се испере.

Пропофол исто така може да се користи и преку системот за целна контролирана инфузија (ТСИ). Поради различните алгоритми за препораки за дозирање кои се достапни на пазарот, Ве молиме следете ги инструкциите во упатството за употреба на производителот на апаратот.

Овој лек не смее да се меша со други лекови, освен споменатите во делот 6.6.

• *Траење на администрација*

Пропофол-Липуро 10 mg/ml смее да се администрира во период од најмногу 7 дена.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанца или некоја од помошните супстанции спомнати во делот 6.1.



Пропофол-Липуро 10 mg/ml содржи масло од зрна од соја и не треба да се користи кај пациенти кои се преосетливи на кикирики или соја.

Пропофол-Липуро 10 mg/ml не смее да се користи кај пациенти на возраст од 16 години или помлади за седација во интензивна нега (видете го делот 4.4).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Пропофол треба да се дава од страна лица со анестезиолошка обука (или, зависно од условите, лекари со обука во интензивна нега на пациенти).

Пациентите треба постојано да се следат и за време на целиот третман треба да има моментална достапност на средства за одржување на проодност на дишните патишта, вештачка вентилација, кислородна поддршка и други средства за ресусцитација. Пропофол не смее да се администрира од страна на лицето кое ја спроведува хируршката или дијагностичката процедура.

Постојат извештаи за злоупотреба и зависност на пропофол, главно од страна на професионални лица во здравството. Како и кај другите општи анестетици, администрацијата на пропофол без грижа за проодност на дишните патишта може да резултира со фатални респираторни компликации.

При администрација на пропофол за свесна седација, за хируршки и дијагностички процедури, пациентите треба постојано да се следат за рани знаци на хипотензија, опструкција на дишните патишта и кислородна десатурација.

Како и кај другите седативни средства, при употребата на пропофол за седација во текот на оперативни процедури, може да дојде до ненамерни движења кај пациентот. За време на процедурите кај кои е потребна неподвижност, овие движења можат да претставуваат опасност за оперативното место.

Пред да се отпушти пациентот, потребен е соодветен период за да се осигура целосно опоравување по користењето на пропофол. Многу ретко употребата на пропофол може да се поврзе со појава на период на постоперативен губиток на свеста, што може да биде проследено со зголемен мускулен тонус. На ова може, но не мора, да му претходи период на будност. Иако опоравувањето е спонтано, треба да се пружи соодветна грижа за пациентите кои сеуште не се свесни.

Онеспособувањето индуцирано со пропофол генерално не може да се открие по 12 часа. Треба да се земат предвид дејството на пропофол, процедурата, истовременото земање на други лекови, возраста и состојбата на пациентот кога пациентот се советува во врска со:

- Препорачливост на придружба при напуштање на местото на администрација
- Времето за повторна способност за бавење со стручни или опасни задачи како што е возењето
- Употребата на други средства кои можат да делуваат седативно (нпр. бензодиазепини, опијати, алкохол).

Како и кај другите интравенски анестетски средства, потребна е претпазливост кај пациенти со срцеви, респираторни, ренални или хепатални пореметувања или хиповолемични или изнемоштени пациенти (видете го делот 4.2).

Клиреност на пропофол зависи од крвниот проток, затоа истовременото земање на лек кој го намалува минутниот волумен на срцето ќе го намали и клиренсот на пропофол.



Пропофол нема ваголитичко дејство и се поврзува со извештаи за појава на брадикардија (повремено длабока) и исто така асистолија. Треба да се земе предвид интравенската администрација на антихолинергично средство пред индукција или за време на одржување на анестезијата, особено во ситуации во кои е веројатно дека вагалниот тонус ќе доминира или кога пропофол се употребува заедно со други средства за кои е веројатно дека предизвикуваат брадикардија.

Кога пропофол се администрира кај епилептичен пациент, постои ризик од конвулзија. Пред анестезија на епилептичен пациент, треба да се провери дали пациентот ја примил антиепилептичната терапија.

Треба да се пружи соодветна нега кај пациенти со нарушен метаболизам на масните и други состојки во кои липидните емулзии мора да се употребуваат претпазливо.

Педијатриска популација

Не се препорачува употребата на пропофол кај новороденчиња бидејќи нема доволно испитувања кај оваа популација на пациенти. Фармакокинетичките податоци (видете дел 5.2) укажуваат на тоа дека клиренсот значително е редуциран кај новородени и има многу висока интериндивидуална варијабилност. Релативното предозирање може да се јави при администрација на дози препорачани за постари деца и да резултира со сериозна кардиоваскуларна депресија.

Пропофол не смее да се користи кај пациенти на 16 годишна возраст или помлади за седација во интензивна нега, бидејќи безбедноста и ефикасноста на пропофолот за седација кај овие возрастни групи не се докажани (види дел 4.3).

Советодавни напомени за менаџмент на единиците за интензивна нега

Употребата на Пропофол за седација во интензивна нега е поврзана со констелација на метаболички нарушувања и откажување на системски органи што може да резултира со смрт. Пријавени се комбинации на следните појави: метаболна ацидоза, рабдомиолиза, хиперкалемија, хепатомегалија, затајување на бубрезите, хиперлипидемија, срцева аритмија, Бругада тип ЕКГ (елевација на СТ-сегмент и негативен Т-бран) и брза прогресија на затајување на срцето, обично нереспонсивна на третмани за инотропна поддршка. Комбинации на овие настани се познати како **синдром на пропофол инфузија**.

Овие состојки најчесто се јавуваат кај пациенти со сериозни повреди на главата и кај деца со респираторни инфекции кои примиле дози повисоки од оние препорачаните за возрастни за седација во единиците за интензивна нега.

Следните фактори се јавуваат како главни ризични фактори за развојот на овие настани: намалена испорака на кислород до ткивата; сериозна невролошка повреда и/или сепса; високи дози на едно или повеќе од следните фармаколошки средства – вазоконстриктори, стероиди, инотропи и/или пропофол (вообичаено со дози поголеми од 4mg/kg/час во период подолг од 48 часа).

Стручните лица кои го припишуваат пропофол кај пациенти со претходно наведените ризик фактори треба да бидат свесни за овие настани и веднаш да го прекинат пропофолот кога претходно наведените знаци ќе се развијат. Сите седативни и терапевтски средства користени во единиците за интензивна нега, вклучувајќи го и пропофолот, треба да се титрираат за да се одржи оптимална испорака на кислород и хемодинамички параметри. Пациентите со зголемен интракранијален притисок (ICP) треба да примат соодветен третман за поддршка на церебралниот перфузиски притисок за време на овие модификации на третманот. Лекарите кои го вршат третманот се потсетуваат да не ја надминуваат дозата од 4 mg/kg/час доколку за тоа постои можност.



Соодветна грижа треба да се применува кај пациенти со нарушувања на метаболизмот на мастите и во други состојби каде липидните емулзии мора да се користат претпазливо. Препорачливо е нивото на масти во крвта да се следи ако пропофол се дава кај пациенти за кои се смета дека се изложени на посебен ризик од преоптоварување со масти. Администрацијата на пропофол треба соодветно да се прилагоди доколку мониторингот укажува дека мастите неадекватно се отстрануваат од телото. Ако пациентот истовремено, прима и други интравенски липиди, намалување на количеството треба да се направи со цел да се земе во предвид количината на инфузирани липиди како дел од формулацијата на пропофол; 1,0 мл Пропофол-Липуро 10 mg/ml содржи 0,1 г масти.

Дополнителни мерки на претпазливост

Претпазливост е потребна при третман на пациенти со митохондријална болест. Кај овие пациенти може да се јави егзацербација на нивните нарушувања кога се подложени на анестезија, операција и во интензивна нега. Одржување на нормална телесна температура, обезбедување на јаглехидрати и добра хидратација се препорачани кај овие пациенти. Раните појавувања на митохондријалната егзацербација на болеста и на "пропофол инфузија синдром" може да бидат слични.

Пропофол-Липуро 10 mg/ml не содржи антимикуробни конзерванси и го фаворизира растот на микроорганизмите.

Кога пропофол треба да се аспирира, тој мора да се извлече асептично во стерилен шприц или прибор за апликација веднаш по отворањето на ампулата или кршењето на затвораот на вијалата. Администрацијата треба да се изврши без одложување. Асептичните услови мора да се одржат за пропофол и за опремата за инфузија за време на целиот период на инфундирање. Сите инфузиски течности кои се додаваат на пропофол линијата мора да се администрираат блиску до убодното место на канилата. Ако се користат инфузиони сетови со филтри, тие мора да бидат липидно-пропустливи.

Пропофол и секој шприц кој содржи пропофол се за еднократна употреба кај еден пациент. Во согласност со важечките упатства за други липидни емулзии, поединечната инфузија на пропофол не смее да надмине 12 часа. На крајот на процедурата или по 12 часа, она кое порано ќе заврши, и резервоарот на пропофол и инфузиската линија мора да се фрлат и сменат по потреба.

Посебни предупредувања во однос на ексципиентите

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во 100 ml, т.е. суштински е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракции

Пропофол е користен со спинална и епидурална анестезија и со често употребувани средства за премедикација, лекови за невромускулна блокада, инхалациски средства и аналгетички средства; не е сретната фармаколошка некомпатибилност. Пониски дози на пропофол може да се потребни кога се користат општа анестезија или седација дополнително на регионалните анестезиолошки техники.

Истовремената употреба на други ЦНС депресиви како што се лекови дадени за припрема пред анестезија, инхалациони агенси, аналгетици можат да допринесат за седативниот, анестетички и кардиореспираторен депресивен ефект на пропофолот. Пријавена е длабока хипотензија по анестетичка индукција со пропофол кај пациенти третирани со рифампицин.

Потреб од помала доза на пропофол е забележана кај пациенти кои примаат валпроат. Кога се користи истовремено, може да се земе предвид намалување на дозата на пропофол.



4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Безбедноста на пропофол за време на бременоста не е докажана.

Студиите кај животните покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Пропофол не треба да се употребува кај бремени жени, освен во случај кога тоа е апсолутно неопходно. Пропофол преминува преку плацентата и може да предизвика неонатална депресија. Меѓутоа, пропофол може да се користи за време на индуциран абортус.

Доење

Испитувањата извршени кај доилки покажаа дека пропофол се излачува во мали количини преку млекото. Оттука жените не треба да дојат во период од 24 часа по администрација на пропофол. Млекото настанато во овој период треба да се фрли.

Плодност

Нема податоци.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Пациентите се советуваат дека за извесно време по употребата на пропофол може да се онеспособени за вршење на задачи што бараат умешност, како на пример, возењето и управувањето со машини.

Онеспособеноста индуцирана со пропофол генерално не може да се констатира 12 часа подоцна (Ве молиме видете дел 4.4).

4.8 Несакани дејства

Индукцијата и одржувањето на анестезија или седација со пропофол главно е без проблеми со минимални наоди на екситација. Најчесто пријавените несакани реакции се фармаколошки предвидливи несакани дејства на анестетичко/седативно средство, како на пример, хипотензија. Овие ефекти зависат од администрираната доза на пропофол, но и од типот на лековите кои се даваат пред анестезијата и од други лекови кои се даваат истовремено. Природата, тежината и зачестеноста на несаканите настани утврдени кај пациентите кои примиле пропофол може да се поврзани со состојбата на примателите и спроведените оперативни и терапевтски процедури.

Табела на несакани реакции на лекот

Несаканите ефекти се поделени според нивната фреквенција:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

Многу ретки ($< 1/10,000$)

Непозната фреквенција

Систем Орган Класа	Зачестеност	Несакани дејства
Пореметувања на имунолошкиот систем:	Многу ретко	Анафилакса до анафилактичен шок– може да вклучува ангиоедем, бронхоспазми, еритем и хипотензија



<i>Пореметувања на метаболизмот и исхраната:</i>	Нема податоци за зачестеноста (9)	Метаболна ацидоза (5), хиперкалемија (5), хиперлипидемија (5)
<i>Психијатриски пореметувања:</i>	Нема податоци за зачестеноста (9)	Еуфорично расположение, злоупотреба на лекот и зависност од лекот (8)
<i>Пореметувања на нервен систем:</i>	Често	Главоболка за време на фазата на опоравување
	Ретко	Епилептиформни движења, вклучувајќи конвулзии и опистотонис за време на индукција, одржување и опоравување
	Многу ретко	Постоперативно губење на свеста
	Нема податоци за зачестеноста (9)	Ненамерни движења
<i>Пореметувања на срцевата функција:</i>	Често	Брадикардија (1)
	Многу ретко	Пулмонарен едем
	Нема податоци за зачестеноста (9)	Срцева аритмија (5), срцево затајување (5), (7)
<i>Васкуларни пореметувања:</i>	Често	Хипотензија (2)
<i>Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања:</i>	Често	Транзиентна апнеа за време на индукција
	Нема податоци за зачестеноста (9)	Респираторна депресија (во зависност од дозата)
<i>Гастроинтестинални пореметувања:</i>	Често	Мачнина и повраќање во фазата на опоравување
	Многу ретко	Панкреатитис
<i>Хепатобилијарни пореметувања</i>	Нема податоци за зачестеноста (9)	Хепатомегалија (5)
<i>Мускулоскелетални пореметувања и пореметувања на сврзното ткиво:</i>	Нема податоци за зачестеноста (9)	Рабдомиолиза (3), (5)
<i>Ренални и уринарни пореметувања</i>	Многу ретко	Дисколорација на урината по пролонгирана администрација
	Нема податоци за зачестеноста (9)	Затајување на бубрежите (5)
<i>Репродуктивен систем и гради</i>	Многу ретко	Сексуална дисинхибиција



<i>Опити пореметувања и реакции на местото на апликација:</i>	Многу често	Локална болка при индукција (4)
	Невообичаени	Тромбоза и флебит на местото на инјектирање
	Многу ретко	Некроза на ткивото (10) по случајна екстравакуларна администрација (11)
	Нема податоци за зачестеноста (9)	Локална болка, отекување и воспаление по случајна екстравакуларна администрација (11)
<i>Испитувања</i>	Нема податоци за зачестеноста (9)	Бругада тип ЕКГ (5), (6)
<i>Повреди, труење и процедурални компликации:</i>	Многу ретко	Постоперативна треска

- (1) Ретки се сериозни брадикардии. Постојат изолирани известувања за прогресија кон асистолија.
- (2) Повремено, хипотензијата може да бара употреба на интравенски флуиди и намалување на брзината на администрација на пропофол.
- (3) Многу ретко се примени известувања за рабдомиолоза каде пропофол е аплициран во дози поголеми од 4 mg/kg/час за седација во единиците за интензивна нега.
- (4) Може да се минимизира со примена во поголемите вени на подлактицата и антекубиталната јама. Со Пропофол-Липуро 1% (10 mg/ml) локалната болка исто така може да се минимизира со коадминистрација на лидокаин.
- (5) Комбинации од овие настани, пријавени како „синдром на пропофол инфузија“, можат да се забележат кај сериозно болни пациенти кои често имаат повеќе ризични фактори за развојот на овие настани, видете дел 4.4.
- (6) Бругада тип ЕКГ – елевација на СТ-сегмент и негативен Т-бран во ЕКГ.
- (7) Брза прогресија на затајување на срцето (во некои случаи со летален исход) кај возрасни. Во тие случаи затајувањето на срцето беше нереспонсивно на третман за инотропна поддршка.
- (8) Злоупотреба и зависност од пропфол, предоминантно од страна на професионални лица во здравството.
- (9) Не е познато бидејќи не може да се процени врз основа на достапните податоци од клиничките студии.
- (10) Некроза е пријавено таму каде е нарушена одржливоста на ткивото
- (11) Третманот е симптоматски и може да вклучи имобилизација и ако е можно подигнување на погодената нога, ладење, внимателна опсервација и консултација со хирург доколку е потребно.

Пријавување на можни несакани дејства

Пријавувањето на можните несакани дејства по добивањето на одобреното за ставање на промет на лекот е важно. Тоа овозможува постојано следење на односот корист/ризик на медицинскиот производ.

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Случајното предозирање веројатно ќе предизвика кардиореспираторна депресија.

Респираторната депресија треба да се третира со вештачка вентилација со кислород. За кардиоваскуларната депресија може да е потребно да се постави пониско главата на пациентот



и во сериозни случаи, да се користат плазма експандери и средства за регулирање на притисокот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: други општи анестетици, АТС-код: N01AX10.

Механизам на делување, фармакодинамички дејства

По интравенска инјекција на Пропофол-Липуро 10 mg/ml, брзо настапува хипнотичкото дејство. Зависно од режимот на инјектирање, времето на индукција на анестезијата е помеѓу 30 и 40 секунди. Траењето на дејството по единечна болус администрација е кратко заради брзиот метаболизам и екскреција (4-6 минути).

Не е забележана клинички значајна акумулација на пропофол по примена на повторувачка болус инјекција или по инфузија според препорачаниот распоред на дозирање.

Пациентот брзо ја повратува свеста.

Брадикардијата и хипотензијата повремено се јавуваат за време на индукцијата на анестезија веројатно поради недостаток на ваголитичкото делување. Кардиоциркуларната состојба обично се нормализира за време на одржување на анестезијата.

Формулацијата на пропофол во мешана емулзија на триглицериди со средни и долги ланци води кон пониски концентрации на слободниот медицински производ во водена фаза во споредба со чистите емулзии со триглицериди со долги ланци. Оваа разлика може да ја објасни намената зачестеност и интензитетот на болката забележани кај формулациите на Пропофол-Липуро во компаративните клинички студии, заради многу ниската концентрација на слободен пропофол.

Педијатриска популација

Ограничени студии за траењето на анестезијата кај децата базирана врз пропофол покажуваат дека безбедноста и ефикасноста се непроменети во траење од најмногу 4 часа. Во литературата постојат докази за употреба кај децата кои документираат употреба за пролонгирани процедури без промени во безбедноста или ефикасноста.

5.2 Фармакокинетички својства

Дистрибуција

По интравенска администрација околу 98 % на пропофол се врзуваат за протеините од плазмата.

По интравенска болус администрација, почетната концентрација на пропофол во крвта нагло се намалува заради брзата дистрибуција во различните компартмани (α -фаза). Полувремето на дистрибуција е пресметано дека изнесува 2-4 минути.

При елиминација на лекот побавно се намалува неговата концентрација во крвта. Полувремето на елиминација во β -фазата е од 30 до 60 минути. Последователно станува видлив трет длабок компартман кој ја претставува редистрибуцијата на пропофол од слабо перфундираните ткива.

Централниот волумен на дистрибуција е во спектарот од 0,2-0,79 l/kg телесна тежина, волуменот на дистрибуција во стабилна состојба во спектарот од 1,8- 5,3 l/kg телесна тежина.

Биотрансформација



Пропофол главно се метаболизира во црниот дроб за формирање глукурониди од пропофолот и глукурониди и сулфатни коњугати од неговиот кореспондентен хинол. Сите метаболити се неактивни.

Елиминација

Пропофол брзо се елиминира од организмот (вкупен клиренс околу 2 l/мин.). Клиренсот се врши преку метаболизмот, главно во црниот дроб, каде што зависи од крвниот проток. Клиренсот е повисок кај децата во споредба со возрасните. Околу 88% од администрираната доза се излачува во форма на метаболити преку урината. Само 0,3% се излачува непроменет преку урината.

Педијатриска популација

По единечна доза на 3 mg/kg интравенски, клиренсот на пропофол/kg телесна тежина се зголеми со возраста и тоа: просечниот клиренс беше значително понизок кај новороденчиња < 1 месец старост (n = 25) (20 ml/kg/мин.) во споредба со постари деца (n = 36, возрасна група од 4 месеци до 7 години). Дополнително интериндивидуалната варијабилност беше значително изразена кај новороденчиња (спектар 3,7 – 78 ml/kg/мин.). Поради овие ограничени студиски податоци кои покажуваат голема варијабилност, за оваа возрасна група не може да се дадат препораки за дозирање.

Просечниот клиренс на пропофол кај постари деца по единечен 3 mg/kg болус беше 37,5 ml/мин/kg (4-24 месеци) (n = 8), 38,7 ml/мин./kg (11-43 месеци) (n = 6), 48 ml/мин./kg (1-3 години) (n = 12), 28,2 ml/мин./kg (4-7 години) (n = 10) во споредба со 23,6 ml/мин./kg кај возрасни (n = 6).

5.3 Претклинички податоци за безбедност на лекот

Претклиничките податоци добиени врз база на конвенционални студии за токсичноста на повторувачка доза и генотоксичноста не укажуваат на посебни опасности за луѓето. Не се спроведени студии за карциногеноста.

Објавените студии кај животни (вклучително и примати) во дози што резултираат во лесна до умерена анестезија, покажуваат дека употребата на средства за анестезија за време на периодот на брз раст на мозокот или синаптогенезата, резултира со загуба на клетки кај мозокот во развој, што може да биде поврзано со пролонгирани когнитивни недостатоци. Клиничкото значење на овие не-клинички наоди не е познато.

Не се забележани тератогени дејства.

Во студии за локална подносливост, интрамускулната инјекција резултираше со оштетувања на ткивото околу местото на инјектирање.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ НА ЛЕКОТ

6.1 Помошни супстанции

масло од зрна од соја, рафинирани,
триглицериди со средни ланци,
глицерол,
лецитин од јајце,
натриум олеат,
вода за инјекции.



6.2 Некомпатибилности

Овој медицински производ не смее да се меша со други производи, освен со оние спомнати во дел 6.6.

6.3 Рок на употреба

Неотворено:

2 години.

По првото отворање:

Да се употреби веднаш.

По дилуција според упатствата:

Администрацијата на дилуцијата мора да почне веднаш по подготовката.

6.4 Чување

Да не се чува на температура над 25°C.

Да не се замрзнува.

6.5 Пакување

Ампули во безбојно стакло тип I кои содржат 10 ml или 20 ml емулзија.

Вијали во безбојно стакло тип II запечатени со бромобутил гумени затворачи кои содржат 50 ml или 100 ml емулзија.

Големина на пакување:

Стаклени ампули: 10 x 10 ml, 5 x 20 ml

Стаклени вијали 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Може да не се во промет сите големини на пакувања.

6.6 Инструкции за употреба, ракување и отстранување на отпадот

Секој неупотребен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните одредби.

Садовите треба да се протресат пред употреба.

Само за еднократна употреба. Делови од содржината кои ќе останат по првата употреба мора да се отстранат, видете дел 4.2.

Откако ќе се протресе, ако забележите појава на два слоја, медицинскиот производ не треба да се употребува.

Пропофол-Липуро 10 mg/ml треба да се меша само со следните производи: глюкозен раствор за инфузија 50 mg/ml (5 % w/v), раствор на натриум хлорид за инфузија 9 mg/ml (0,9 % w/v) и 1 % лидокаин раствор за инфузија без конзерванси (видете дел 4.2 „Метод и траење на администрација“ „Инфузија на разреден Пропофол-Липуро 10 mg/ml“).

Можна е коадминистрација на Пропофол-Липуро 10 mg/ml заедно со глюкозен раствор за инфузија 50 mg/ml (5 % w/v) или раствор на натриум хлорид за инфузија 9 mg/ml (0,9 % w/v), со помош на Y катетер во близина на местото на инјектирање.



7 ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ

Б.Браун Адриа д.о.о. Загреб – Претставништво Скопје
Скупи 3, бр. 55, 1000 Скопје, Македонија

8 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-6440/14

15-6440/2-14

**9 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ/ОБНОВУВАЊЕ НА
ОДОБРЕНИЕТО**

Датум на првото одобрение: 01.11.2004

Датум на последното обновување: 15.12.2014

10 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2019г.

