

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Propofol-Lipuro 0,5 % (5 mg/ml) injekční/infuzní emulze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml injekční/infuzní emulze obsahuje propofolum 5 mg.

1 ampule s 20 ml obsahuje propofolum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

1 ml 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 0,5 % (5 mg/ml) je krátce působící intravenózní celkové anestetikum pro:

- úvod do celkové anestezie u dospělých a dětí starších 1 měsíce
- úvod do sedace při diagnostických a chirurgických výkonech u dospělých a dětí od 1 měsíce
- krátkodobou sedaci při diagnostických a chirurgických výkonech u dospělých, samostatně nebo v kombinaci s lokální či regionální anestezií.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Obecná doporučení

Propofol-Lipuro musí být podáván pouze v nemocnicích nebo v patřičně vybavených zařízeních ambulantní péče, lékaři vyškolenými v anestezii nebo v péči o pacienty na JIP. Při aplikaci se musí nepřetržitě 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 chirurgických a diagnostických výkonech nesmí Propofol-Lipuro podávat táž osoba, která provádí vlastní chirurgický nebo diagnostický výkon.

Propofol-Lipuro 0,5 % (5 mg/ml) je určen k použití u dětí, dospívajících a dospělých, zvláště u jedinců velmi citlivých na bolest, protože způsobuje menší bolest při podání ve srovnání s vyššími koncentracemi.

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.

- *Úvod do celkové anestezie u dospělých*

K uvedení do anestezie vytitrujte Propofol-Lipuro (20 – 40 mg propofolu každých 10 sekund) podle odezvy pacienta, dokud nejeví klinické známky nástupu anestezie. Většina dospělých pacientů mladších 55 let bude pravděpodobně potřebovat 1,5 až 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Na základě klinických požadavků lze podat injekční bolus opakovaně.

U pacientů starších a u pacientů se stupněm III a IV dle ASA, a zvláště při poškození srdeční funkce, bude požadavek na dávku nižší a celková dávka propofolu může být snížena na minimum 1 mg/kg tělesné hmotnosti. U těchto pacientů má také být přípravek aplikován nižší rychlostí (přibližně 4 ml přípravku Propofol-Lipuro, což odpovídá 20 mg propofolu každých 10 sekund).

- *Úvod do celkové anestezie u dětí starších než 1 měsíc*

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 požadovaná dávka propofolu vyšší (2,5–4 mg/kg tělesné hmotnosti).

Propofol-Lipuro 0,5 % (5 mg/ml) je kontraindikován pro udržování anestezie (viz také bod 4.3)

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

- *Krátkodobá sedace a úvod do 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 propofolu/kg tělesné hmotnosti po dobu 1–5 minut. Udržování sedace na požadované hladině lze zajistit titrací přípravku Propofol-Lipuro za použití např. injekčního dávkovače. Většina pacientů bude vyžadovat 1,5–4,5 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti/h. Infuze může být doplněna podáním 10–20 mg (2–4 ml přípravku Propofol-Lipuro 0,5 % (5 mg/ml)) jako inj. bolusu, je-li požadováno rychlé prohloubení sedace.

Pacienti starší 55 let a pacienti se stupněm III a IV dle ASA mohou vyžadovat nižší dávky přípravku Propofol-Lipuro a je potřebné snížit rychlost podávání.

- *Úvedení do sedace při diagnostických a chirurgických výkonech u dětí starších než 1 měsíc*

Dávky a rychlost podávání se má upravit podle požadované hloubky sedace a klinické odpovědi. Většina pediatrických pacientů vyžaduje k navození sedace dávku 1–2 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti.

U pacientů s ASA III a IV mohou být zapotřebí nižší dávky.

## Způsob a délka podání

- *Způsob podání*

Intravenózní podání

Propofol-Lipuro je podáván neředěný injekcí nebo kontinuální infuzí po naředění roztokem glukosy 50 mg/ml (5%) nebo roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (viz také bod 6.6).

Lahvičky je třeba před použitím protřepat.

Před použitím očistěte hrdlo ampule lékařským lihem (sprejem či tampóny).  
Otevřené lahvičky musí být po použití zlikvidovány.

Přípravek Propofol-Lipuro neobsahuje žádné antimikrobiální látky a podporuje růst mikroorganismů. Proto přípravek Propofol-Lipuro odebírejte asepticky do sterilní stříkačky ihned po otevření ampule. S podáním začněte bez prodlení. Aseptické podmínky musí být zajištěny po celou dobu podávání jak pro zařízení k podávání, tak pro přípravek Propofol-Lipuro.

Obsah ampule s přípravkem Propofol-Lipuro a jakákoli injekční stříkačka obsahující Propofol-Lipuro jsou určeny k jednorázovému použití u jednoho pacienta.

Jakékoli léčivé přípravky či roztoky přidané 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.

#### *Podání neředěného přípravku Propofol-Lipuro*

Při podávání přípravku Propofol-Lipuro kontinuální infuzí má být vždy kontrolována rychlost podání pomocí vhodného zařízení, např. lineární dávkovač/injekční pumpa. Jakékoli množství nepoužitého přípravku Propofol-Lipuro po ukončení podávání musí být zlikvidováno.

#### *Infuze ředěného přípravku Propofol-Lipuro*

Při podávání infuze ředěného přípravku Propofol-Lipuro je nutné vždy kontrolovat rychlost infuze pomocí byrety, čítače kapek, lineárního dávkovače či volumetrické infuzní pumpy a vyvarovat se tak riziku podání náhodného nekontrolovaného velkého objemu ředěného přípravku Propofol-Lipuro.

Maximální ředění nesmí být větší než 1 díl přípravku Propofol-Lipuro ku 4 dílům roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) nebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (minimální koncentrace je 1 mg propofolu/ml).

Směs musí být připravena asepticky bezprostředně před podáním.

Bolest úvodní injekce může být snížena přidáním lidokainu k přípravku Propofol-Lipuro. Jeden díl 1% injekčního lidokainu 10 mg/ml (1%) bez konzervačních přísad může být přidán ke 40 dílům přípravku Propofol-Lipuro.

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

#### • *Délka podávání*

Propofol-Lipuro 0,5 % (5 mg/ml) lze podávat maximálně po dobu 1 hodiny.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Propofol-Lipuro 0,5 % (5 mg/ml) je kontraindikován:

- k udržování celkové anestezie
- k udržování sedace při diagnostických a chirurgických výkonech u dětí
- k sedaci v rámci intenzivní péče

Bezpečnost a účinnost nebyla pro tyto indikace prokázána.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Propofol mají podávat osoby proškolené v anestezii (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.

V případě opakovaných injekčních bolusů při úvodu do anestezie maximální podání tuků nemá přesáhnout 150 mg tuku/kg/hodinu, což odpovídá 1,5 ml/kg/hodinu u přípravku Propofol-Lipuro.

Je-li propofol podán za účelem krátkodobé 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 anestetik 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, 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.

## 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 snížena 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

Použití propofolu jako sedativa na jednotce intenzivní péče (viz bod 4.3) 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 u dospělých. Kombinace těchto případů byla nazvána **syndrom propofolové infuze**.

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.

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

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 0,5 % (5 mg/ml) obsahuje 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 asepticky natažen do sterilní stříkačky nebo podávací soupravy okamžitě po otevření ampule. Podávání je nutno zahájit neprodleně. Po celou dobu infuze je nutno zachovat aseptiku jak u propofolu, tak infuzního zařízení.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve 20 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 anestezie 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 používat v průběhu vyvolaného potratu.

##### Kojení

Studie u 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 zlikvidovat.

##### 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**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<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 ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Bradykardie (1)
	Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )	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 $< 1/10$ )	Nauzea a zvracení během doby zotavení
	Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )	Pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	Četnost není známa (9)	Hepatomegalie (5), hepatitida (12), akutní selhání jater (12)
<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. Ojediněle 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 může být sníženo využitím větších žil na předloktí a v loketní jamce. 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.
- (12) Po dlouhodobé i krátkodobé léčbě a u pacientů bez souvisejících rizikových faktorů.

#### 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: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](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 expandérů 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.

Smyslem vývoje Propofol-Lipuro 0,5 % (5 mg/ml) bylo snížení bolesti v místě vpichu; to bylo jasně prokázáno ve dvou klinických studiích, jedné u dětí a jedné u dospělých.

Složení propofolu jako emulze ze směsi středních a dlouhých triglyceridových řetězců má za následek nižší koncentraci volného propofolu ve vodní fázi ve srovnání s emulzemi obsahujícími triglyceridy pouze s dlouhými řetězci. Tento rozdíl může vysvětlit snížení četnosti a intenzity bolesti pozorované u



přípravků Propofol-Lipuro ve srovnávacích klinických studiích, zvláště s přípravkem Propofol-Lipuro 0,5 % (5 mg/ml), kvůli jeho velmi nízké koncentraci volného propofolu.

#### Pediatrická populace

Omezené studie u dětí o délce anestezie založené na propofolu ukazují, že bezpečnost a účinnost se nemění při délce trvání do 4 hodin. 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 ( $\alpha$ -fáze). Distribuční poločas byl vypočítán na 2–4 minuty.

Během eliminace je pokles krevních hladin pomalejší. Poločas eliminace během  $\beta$ -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, se zvyšuje 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 farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie kancerogenity 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 měly intramuskulární injekce za následek 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: Podávání 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**

Tento výrobek je dodáván ve skleněných ampulích obsahující 20 ml.

Skleněné ampule jsou z bezbarvého skla (typ I) podle Ph. Eur.

Velikost balení:  
skleněné ampule: 5 x 20 ml

### **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 mají být před použitím protřepány.

Pouze k jednorázovému použití u jednoho pacienta. Jakýkoli zbývající obsah musí být po prvním použití zlikvidován.

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

Propofol-Lipuro smí být mísen pouze s následujícími přípravky: infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%), infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a injekčním roztokem lidokainu 10 mg/ml (1%) bez konzervačních přísad (viz bod 4.2 „Infuze naředěného přípravku Propofol-Lipuro“).

Současné podávání přípravku Propofol-Lipuro spolu s infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%) nebo infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) 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**

05/419/08-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. 7. 2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. 8. 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

07.2024