REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă conține

	per 1 ml	per fiolă de 20 ml	per flacon de 50 ml	per flacon de 100 ml
Propofol	10 mg	200 mg	500 mg	1000 mg

Excipienți cu efect cunoscut

1 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă conține
Ulei de soia rafinat 50 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Emulsie injectabilă/perfuzabilă
Emulsie lăptoasă de tip ulei în apă, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă este un anestezic general intravenos cu acțiune de scurtă durată, indicat pentru

- inducerea și menținerea anesteziei generale la adulți și copii cu vârsta > 1 lună;
- sedare la pacienți ventilați cu vârsta > 16 ani în unitățile de terapie intensivă;
- sedare pentru proceduri diagnostice și chirurgicale, ca anestezic unic sau în asociere cu anestezie locală sau regională la adulți și copii în vârstă > 1 lună.

4.2 Doze și mod de administrare

Instrucțiuni generale

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă trebuie administrat doar în spitale sau în unități de terapie de zi dotate corespunzător, de către medici specializați în anestezie sau terapie intensivă. Trebuie monitorizate constant funcția circulatorie și cea respiratorie (de exemplu ECG,

pulsoximetru), iar dotările pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii, pentru respirație artificială și alte facilități pentru resuscitare trebuie să fie disponibile imediat și în orice moment. Pentru sedarea în timpul procedurilor chirurgicale sau diagnostice, Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă nu trebuie administrat de aceeași persoană care execută procedura chirurgicală sau diagnostică.

În general, sunt necesare medicamente analgezice în plus față de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.

Doze

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă se administrează intravenos. Doza este adaptată individual în funcție de reacția pacientului.

Anestezia generală la adulți

Inducerea anesteziei generale

Pentru inducerea anesteziei, doza de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă se titrează (20-40 mg propofol la fiecare 10 secunde) în funcție de reacția pacientului, până apar semnele clinice ale instalării anesteziei. Majoritatea pacienților adulți, cu vârsta sub 55 ani, vor necesita probabil 1,5 până la 2,5 mg propofol/kg greutate corporală.
La pacienții peste această vârstă și la pacienții cu gradul ASA (SAA-Societatea Americană de Anestezie) III și IV, mai ales la cei cu funcție cardiacă afectată, doza necesară va fi mai mică și doza totală de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă poate fi redusă la un minimum de 1 mg propofol/kg greutate corporală. La acești pacienți, viteza de administrare trebuie să fie mai mică (aproximativ 2 ml, corespunzător la 20 mg propofol, la fiecare 10 secunde).

Menținerea anesteziei generale

Anestezia poate fi menținută prin administrarea de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă fie prin perfuzie continuă, fie prin administrare repetată în bolus. În cazul în care se utilizează o tehnică care presupune administrarea repetată în bolus, se pot administra doze în incremente de propofol 25 mg (2,5 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă) până la 50 mg (5,0 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă) în funcție de necesitățile clinice. Pentru menținerea anesteziei prin perfuzie continuă, dozele necesare sunt în general cuprinse între 4 și 12 mg/kg greutate corporală/oră.
La pacienții vârstnici, la pacienții cu stare generală alterată, la pacienții cu gradul ASA III și IV, la pacienții hipovolemici și la pacienții cu hipoproteinurie, se poate să fie necesară reducerea suplimentară a dozei, în funcție de severitatea stării pacientului și de tehnica de anestezie utilizată.

Administrarea rapidă în bolus (unică sau repetată) nu trebuie utilizată la persoanele vârstnice, deoarece aceasta poate produce depresie cardio-respiratorie.

Anestezia generală la copii având peste 1 lună

Inducerea anesteziei

Pentru inducerea anesteziei cu Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă, doza trebuie titrată în funcție de reacția pacientului, până apar semnele clinice ale instalării anesteziei. Doza trebuie ajustată în funcție de vârstă și/sau greutate.
Majoritatea pacienților cu vârsta peste 8 ani necesită, pentru inducerea anesteziei, aproximativ 2,5 mg propofol/kg greutate corporală.
La copiii mai mici, mai ales între vârsta de 1 lună și 3 ani, doza necesară poate fi mai mare (2,5-4 mg/kg greutate corporală).

Menținerea anesteziei generale

Anestezia poate fi menținută administrând Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă prin perfuzie sau prin injecție repetată în bolus, pentru a menține nivelul necesar de anestezie. Viteza de administrare necesară variază considerabil de la pacient la pacient, dar prin dozele cuprinse între 9 și 15 mg/kg/oră se obține, de obicei, o anestezie satisfăcătoare. La copiii mai mici, mai ales între vârsta de 1 lună și 3 ani, doza necesară poate fi mai mare.

Pentru pacienții cu gradul ASA III și IV, se recomandă doze mai mici (vezi și pct. 4.4).

Sedarea pacienților ventilați în cadrul unităților de terapie intensivă

Pentru sedarea în condiții de terapie intensivă, se recomandă ca propofolul să fie administrat în perfuzie continuă. Viteza de perfuzare trebuie ajustată în funcție de cât de profundă trebuie să fie sedarea. La majoritatea pacienților, o sedare suficientă poate fi obținută cu o doză de 0,3-4 mg de propofol per kg de greutate corporală per oră (vezi și pct. 4.4).

Propofolul nu este indicat pentru sedarea pacienților din unitățile de terapie intensivă în vârstă de 16 ani sau mai tineri (vezi pct. 4.3).

Administrarea de propofol în sistem de perfuzie controlată (*Target Controlled Infusion*, TCI) nu este recomandată pentru sedarea pacienților din unitățile de terapie intensivă.

Sedarea pentru proceduri diagnostice și chirurgicale la adulți

Pentru a asigura sedarea în timpul procedurilor chirurgicale și diagnostice, dozele și viteza de administrare trebuie ajustate în funcție de răspunsul clinic. Majoritatea pacienților necesită, pentru instalarea sedării, 0,5 până la 1 mg de propofol per kg de greutate corporală, administrate într-un interval de 1 până la 5 minute. Menținerea sedării poate fi obținută prin titrarea Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă până la obținerea nivelului dorit de sedare. Majoritatea pacienților vor necesita 1,5 până la 4,5 mg de propofol per kg de greutate corporală per oră. Suplimentar față de perfuzie, administrarea unui bolus de 10-20 mg de propofol (1-2 ml de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă) poate determina o creștere rapidă a nivelului de sedare.

La pacienții cu vârsta peste 55 ani și la pacienții cu gradul ASA III și IV, se poate să fie necesare doze mai mici de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă și o viteză de administrare redusă.

Administrarea rapidă în bolus (unică sau repetată) nu trebuie utilizată la persoanele vârstnice, deoarece aceasta poate produce depresie cardio-respiratorie.

Sedarea pentru proceduri diagnostice și chirurgicale la copiii având peste 1 lună

Dozele și viteza de administrare trebuie ajustate în funcție de nivelul de sedare dorit și de răspunsul clinic. Majoritatea pacienților copii și adolescenți necesită, pentru instalarea sedării, 1 până la 2 mg de propofol per kg de greutate corporală. Menținerea sedării poate fi obținută prin titrarea Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă până la obținerea nivelului dorit de sedare. Majoritatea pacienților necesită 1,5 până la 9 mg de propofol per kg de greutate corporală per oră. Suplimentar față de perfuzie, administrarea unui bolus de până la 1 mg per kg de greutate corporală poate determina o creștere rapidă a nivelului de sedare.

La pacienții cu gradul ASA III și IV, se poate să fie necesare doze mai mici.

Mod și durată de administrare

Mod de administrare
Administrare intravenoasă

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă se administrează nediluat prin injecție sau prin perfuzie continuă, fie nediluat, fie diluat cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5% g/v) sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% g/v) sau soluție perfuzabilă mixtă de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18% g/v) și glucoză 40 mg/ml (4% g/v) (vezi și pct. 6.6).

Recipientele trebuie agitate înainte de utilizare.

Înainte de utilizare, gâtul fiolei sau suprafața dopului din cauciuc al flaconului trebuie curățate cu alcool medicinal (spray sau tampoane). După utilizare, recipientele parțial utilizate trebuie aruncate.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă nu conține conservanți antimicrobieni și favorizează creșterea microorganismelor. Prin urmare, Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă trebuie extras în condiții aseptice într-o seringă sterilă sau un set de perfuzie steril, imediat după deschiderea fiolei sau ruperea sigiliului flaconului. Administrarea trebuie să înceapă fără întârziere. Asepsia trebuie menținută atât pentru Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă, cât și pentru echipamentul de perfuzie pe întreaga perioadă de administrare.

Orice medicamente sau lichide adăugate la o perfuzie de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă trebuie administrate aproape de locul canulei. Dacă se utilizează seturi de perfuzie cu filtre, acestea trebuie să fie permeabile la lipide.

Conținutul unei fiole sau unui flacon de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă și al oricărei seringi care conține Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă este de **unică folosință la un singur** pacient.

Perfuzie cu Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă nediluat
Când se administrează Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă prin perfuzie continuă, se recomandă să se folosească întotdeauna biurete, contoare de picături, pompe cu seringi sau pompe volumetrice de perfuzie pentru a controla vitezele de administrare.
Orice cantitate de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă rămasă după terminarea administrării trebuie aruncată.
După cum s-a stabilit pentru administrarea parenterală a tuturor tipurilor de emulsii grase, durata perfuziei continue de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă folosind **aceleași** sistem de perfuzie nu trebuie să depășească 12 ore. Linia de perfuzie și rezervorul de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă trebuie aruncate și înlocuite cel târziu după 12 ore.

Perfuzie cu Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă diluat
Pentru administrarea perfuziei de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă diluat, trebuie să se folosească întotdeauna biurete, contoare de picături, pompe cu seringi sau pompe volumetrice de perfuzie pentru a controla vitezele de administrare și pentru a evita riscul de perfuzie accidentală necontrolată a unor volume mari de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă diluat.
Diluția maximă nu trebuie să depășească 1 parte de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă cu 4 părți soluție de glucoză 50 mg/ml (5% g/v) sau soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% g/v) sau soluție perfuzabilă mixtă de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18% g/v) și glucoză

40 mg/ml (4% g/v) (concentrație minimă 2 mg propofol/ml). Amestecul trebuie preparat în condiții aseptice, imediat înainte de administrare, și trebuie utilizat în decurs de 6 ore de la preparare.

Pentru a reduce durerea la injectarea inițială, Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă poate fi amestecat cu o injecție de lidocaină fără conservanți 1% (se amestecă 20 de părți de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă cu până la 1 parte de injecție de lidocaină 1%).

Înainte de a administra relaxantele musculare atracurium sau mivacurium ulterior Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă prin aceeași linie intravenoasă, se recomandă ca linia să fie clătită înainte de administrare.

Propofolul poate fi utilizat și cu un sistem de perfuzie controlată. Dați fiind diferiții algoritmi disponibili pe piață pentru recomandări privind dozele, vă rugăm să consultați prospectul cu instrucțiuni de utilizare al producătorului dispozitivului.

Durata de administrare

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă poate fi administrat pentru o perioadă de maximum 7 zile.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă este contraindicat la pacienții în vârstă de 16 ani sau mai tineri pentru sedarea în unitățile de terapie intensivă. Siguranța și eficacitatea pentru aceste grupe de vârstă nu au fost demonstrate.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Propofolul trebuie administrat de către persoane specializate în anestezie (sau, atunci când este cazul, medici specializați în tratarea pacienților în unitățile de terapie intensivă).

Pacienții trebuie monitorizați constant și dotările pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii, pentru ventilație artificială, îmbogățirea în oxigen și alte facilități pentru resuscitare trebuie să fie disponibile imediat, în orice moment. Propofolul nu trebuie administrat de aceeași persoană care execută procedura chirurgicală sau diagnostică.

Abuzul și dependența de propofol, în special în rândul profesioniștilor din domeniul sănătății, au fost raportate. Ca și în cazul altor anestezice generale, administrarea de propofol fără a se acorda atenție căilor respiratorii poate cauza complicații respiratorii letale.

Când propofolul se administrează în scopul sedării conștiente, pentru proceduri chirurgicale sau diagnostice, pacienții trebuie monitorizați în mod continuu pentru a detecta semnele timpurii de hipotensiune arterială, obstrucție a căilor respiratorii și desaturare în oxigen.

Ca și în cazul altor agenți sedativi, când propofolul se utilizează în scopul sedării în timpul procedurilor chirurgicale, pacienții pot prezenta mișcări involuntare. În timpul procedurilor care necesită imobilizare, aceste mișcări pot fi periculoase pentru câmpul operator.

Înainte de externarea pacientului, trebuie să treacă o perioadă de timp adecvată pentru a se asigura recuperarea completă a pacientului după utilizarea propofolului. În cazuri foarte rare, utilizarea propofolului poate fi asociată cu apariția unei perioade de inconștiență postoperatorie care poate fi acompaniată de un tonus muscular crescut. Aceasta poate fi precedată sau nu de o perioadă de trezire. Cu toate că recuperarea este spontană, pacienții inconștienți trebuie supravegheați în mod adecvat.

În general, tulburările induse de propofol nu se mai observă după un interval de 12 ore. Efectele propofolului, procedura, medicațiile concomitente, vârsta și starea pacientului trebuie luate în considerare atunci când pacienții sunt sfătuiți în ceea ce privește:

- recomandarea de a fi însoțiți când părăsesc locul de administrare
- momentul de reluare a activităților calificate sau periculoase, cum ar fi condusul vehiculelor
- utilizarea altor agenți care pot seda (de exemplu, benzodiazepine, opioizi, alcool).

Ca și în cazul altor medicamente anestezice intravenoase, trebuie exercitată precauție la pacienții cu afectare cardiacă, respiratorie, renală sau hepatică sau la pacienții hipovolemici sau debilitați (vezi și pct. 4.2).

Clearance-ul propofolului este dependent de circulația sanguină și, prin urmare, medicația concomitentă care reduce debitul cardiac va reduce, de asemenea, clearance-ul propofolului.

Propofolul este lipsit de acțiune vagolitică și s-au raportat asocieri ale acestuia cu bradicardia (ocazional, profundă), precum și cu asistolia. Administrarea intravenoasă a unui agent anticolinergic, înainte de inducerea anesteziei sau în timpul menținerii acesteia, trebuie luată în considerare, mai ales în situații în care este probabil ca tonusul vagal să predomine sau când propofolul este folosit în asociere cu alți agenți care pot să determine probabil bradicardie.

Când propofolul este administrat la un pacient epileptic, poate exista un risc de convulsii.

Trebuie acordată atenție în cazul pacienților cu tulburări ale metabolismului lipidelor și în cazul altor afecțiuni în care emulsiile lipidice trebuie utilizate cu precauție.

Pacienții cu hipoproteinemie pot fi expuși unui risc mai mare de reacții adverse pe baza unei fracțiuni mai mari de propofol nelegat. Se recomandă reducerea dozei la acești pacienți (vezi și pct. 4.2).

Utilizarea Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă nu este recomandată la pacienții care sunt hipersensibili la arahide sau soia, deoarece produsul conține ulei de boabe de soia.

Copii și adolescenți

Utilizarea propofolului nu se recomandă la nou-născuți, deoarece această grupă de pacienți nu a fost studiată în întregime. Datele farmacocinetice (vezi pct. 5.2) indică, la nou-născuți, un clearance considerabil redus și o variabilitate între indivizi foarte ridicată. La administrarea de doze recomandate pentru copiii mai mari poate surveni o supradozare relativă care cauzează o deprimare cardiovasculară gravă.

Propofolul nu trebuie utilizat la pacienți în vârstă de 16 ani sau mai mici pentru sedarea în terapie intensivă, deoarece siguranța și eficacitatea propofolului pentru sedare la această grupă de vârstă nu au fost demonstrate (vezi pct. 4.3).

Recomandări privind terapia în unitățile de terapie intensivă

Utilizarea propofolului pentru sedarea în unitățile de terapie intensivă a fost asociată cu o constelație de tulburări metabolice și insuficiență sistemică de organe care poate cauza decesul. S-au raportat următoarele asocieri: acidoză metabolică, rabdomioliză, hiperkaliemie, hepatomegalie, insuficiență renală, hiperlipidemie, aritmie cardiacă, modificări ale ECG de tip Brugada (supradenivelarea segmentului ST și unda T concavă) și insuficiență cardiacă cu progresie rapidă, care de obicei nu răspunde la tratamentul inotrop de susținere. Asocieri ale acestor evenimente au fost cunoscute sub numele de **sindromul de perfuzie a propofolului**.

Aceste evenimente au fost observate mai ales la pacienții cu leziuni cerebrale grave și la copiii cu infecții ale tractului respirator cărora li s-au administrat doze mai mari decât cele recomandate la adulți, pentru sedare în unitatea de terapie intensivă.

Următoarele condiții par să constituie factorii de risc principali pentru apariția acestor evenimente: scăderea aportului de oxigen către țesuturi; leziuni neurologice grave și/sau sepsis; doze ridicate ale unuia sau mai multora dintre următorii agenți farmacologici – vasoconstrictoare, steroizi, inotrope și/sau propofol (de obicei, la viteze de administrare mai mari de 4 mg/kg/oră pentru mai mult de 48 de ore).

Medicii prescriptori trebuie să fie vigilenți la aceste evenimente care ar putea avea loc la pacienții cu factorii de risc descriși mai sus și trebuie să înceteze imediat administrarea de propofol la prima apariție a acestor semne. Toți agenții sedativi și terapeutici utilizați în unitățile de terapie intensivă (ATI), trebuie titrați pentru a menține aportul de oxigen și parametrii hemodinamici la valori optime. Pacienților cu presiune intracraniană crescută (PIC) trebuie să li se ofere tratament adecvat pentru a susține presiunea de perfuzie intracerebrală în timpul acestor modificări ale tratamentului. Medicilor curanți li se reamintește, dacă este posibil, să nu depășească doza de 4 mg/kg/oră.

O atenție specială trebuie să fie acordată pacienților cu tulburări ale metabolismului lipidic și cu alte afecțiuni în care emulsiile lipidice trebuie utilizate cu precauție.
Se recomandă ca nivelul lipidelor din sânge să fie monitorizat în cazul în care propofolul este administrat pacienților care ar putea prezenta un risc deosebit de supraîncărcare lipidică.
Administrarea de propofol trebuie să fie ajustată în mod corespunzător în cazul în care monitorizarea indică faptul că lipidele sunt eliminate din organism în mod inadecvat. În cazul în care pacientului i se administrează concomitent lipide intravenos, trebuie efectuată o reducere a cantității pentru a se ține seama de cantitatea de lipide perfuzate ca parte a formulării de propofol; 1,0 ml de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă conține aproximativ 0,1 g de lipide.

Precauții suplimentare

Trebuie luate măsuri de precauție în cazul tratării pacienților cu boli mitocondriale. Acești pacienți pot fi susceptibili la exacerbarea tulburării lor, atunci când sunt supuși anesteziei, procedurilor chirurgicale și îngrijirii la ATI. Se recomandă menținerea normotermiei, furnizarea de carbohidrați și o bună hidratare pentru astfel de pacienți. Manifestările timpurii ale exacerbării bolii mitocondriale și ale „sindromului de perfuzie a propofolului” pot fi similare.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă nu conține conservanți antimicrobieni și favorizează creșterea microorganismelor.

Când se aspiră propofolul, acesta trebuie aspirat aseptic într-o seringă sterilă sau set de administrare steril, imediat după deschiderea fiolei sau ruperea sigiliului flaconului. Administrarea trebuie începută fără întârziere. Asepsia trebuie menținută atât pentru propofol, cât și pentru echipamentul de perfuzie pe toată durata perfuziei.

Propofolul și orice seringă care conține propofol sunt de unică folosință la un singur pacient. Conform recomandărilor consacrate referitoare la alte emulsii de lipide, o perfuzie unică de propofol nu trebuie să depășească 12 ore. La sfârșitul procedurii sau după 12 ore, oricare dintre acestea survine mai devreme, atât recipientul de propofol, cât și linia de perfuzie trebuie eliminate și înlocuite în mod adecvat.

Atenționări/precauții speciale privind excipienții

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) în 100 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Propofolul a fost utilizat în asociere cu anestezia spinală și epidurală și cu premedicații utilizate în mod obișnuit, medicamente blocante neuromusculare, medicamente inhalatorii și medicamente analgezice; nu s-a evidențiat nicio incompatibilitate farmacologică. Poate fi necesară scăderea dozei de propofol în cazurile în care anestezia generală sau sedarea este utilizată suplimentar tehnicilor de anestezie regionale.

Administrarea concomitentă a altor medicamente care deprimă SNC, cum ar fi medicamentele folosite ca premedicație, medicamentele inhalatorii, medicamentele analgezice, poate spori efectele sedative, anestezice și depresive cardiorespiratorii ale propofolului. Au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială profundă după inducerea anesteziei cu propofol la pacienții tratați cu rifampicină.

S-a observat nevoia de reducere a dozei de propofol la pacienții care iau valproat. Când acesta este utilizat concomitent, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de propofol.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța propofolului în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).
Propofolul nu trebuie administrat femeilor gravide, cu excepția situațiilor când este absolut necesar. Propofolul traversează placenta și poate cauza depresie neonatală. Propofolul poate fi totuși folosit în cazul unui avort indus.

Alăptarea

Studiile efectuate la femeile care alăptează au arătat că mici cantități de propofol se excretă în laptele uman. Femeile nu trebuie să alăpteze timp de 24 de ore după administrarea de propofol. Laptele produs în acest interval de timp trebuie aruncat.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibila periclitare a capacității de a efectua sarcini specializate, cum ar fi conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje, pentru o perioadă după utilizarea de propofol.

În general, tulburările induse de propofol nu se mai observă după un interval de 12 ore (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Inducerea și menținerea anesteziei sau sedării cu propofol se desfășoară în general lin, cu simptome minime de excitare. Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent sunt efecte secundare previzibile farmacologic ale unui agent anestezic/sedativ, cum ar fi hipotensiunea arterială. Aceste efecte depind de doza de propofol administrată, dar și de tipul de premedicație și alte medicamente concomitente. Natura, severitatea și incidența evenimentelor adverse observate la pacienții la care s-a administrat propofol pot fi asociate cu starea pacienților și cu procedurile chirurgicale sau terapeutice efectuate.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvența lor, după cum urmează:
Foarte frecvente (≥ 1/10)
Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)
Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)
Foarte rare (< 1/10 000)
Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Aparate, sisteme și organe	**Frecvență**	**Reacții adverse**
Tulburări ale sistemului imunitar:	Foarte rare	Anafilaxie care poate include angioedemul, bronhospasmul, eritemul și hipotensiunea arterială
Tulburări metabolice și de nutriție:	Cu frecvență necunoscută (9)	Acidoză metabolică (5), hiperkaliemie (5), hiperlipidemie (5)
Tulburări psihice:	Foarte rare	Dezinhibiție sexuală
	Cu frecvență necunoscută (9)	Dispoziție euforică, abuz și dependență medicamentoasă (8)
Tulburări ale sistemului nervos:	Frecvente	Cefalee în timpul fazei de recuperare
	Rare	Mișcări epileptiforme incluzând convulsii și opistotonus, în timpul inducerii, menținerii și recuperării
	Foarte rare	Inconștiență postoperatorie
	Cu frecvență necunoscută (9)	Mișcări involuntare
Tulburări cardiace:	Frecvente	Bradicardie (1)
	Foarte rare	Edem pulmonar
	Cu frecvență necunoscută (9)	Aritmie cardiacă (5), stop cardiac, insuficiență cardiacă (5), (7), cardiomiopatie de stres
Tulburări vasculare:	Frecvente	Hipotensiune arterială (2)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	Frecvente	Apnee tranzitorie în timpul inducerii
	Cu frecvență necunoscută (9)	Deprimare respiratorie (dependentă de doză)
Tulburări gastro-intestinale:	Frecvente	Greață și vărsături în timpul fazei de recuperare
	Foarte rare	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare:	Cu frecvență necunoscută (9)	Hepatomegalie (5) Hepatită (12), insuficiență hepatică acută (12)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:	Cu frecvență necunoscută (9)	Rabdomioliză (3), (5)
Tulburări ale aparatului genital și sânului:	Cu frecvență necunoscută (9)	Priapism

Tulburări renale și ale căilor urinare:	Foarte rare	Schimbarea la culoare a urinei în urma administrării prelungite
	Cu frecvență necunoscută [9]	Insuficiență renală [5]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	Foarte frecvente	Durere locală la inducere [4]
	Mai puțin frecvente	Tromboză la locul injecției și flebită la locul injecției
	Foarte rare	Necroză tisulară [10] după administrarea extravasculară accidentală [11]
	Cu frecvență necunoscută [9]	Durere locală, edem și inflamație după administrarea extravasculară accidentală [11]
Investigații diagnostice:	Cu frecvență necunoscută [9]	ECG de tip Brugada [5], [6]
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate:	Foarte rare	Febră postoperatorie

(1) Bradicardiile grave sunt rare. Au existat rapoarte izolate de progresie la asistolie.
(2) În mod ocazional, hipotensiunea arterială poate necesita administrarea de lichide intravenos și reducerea vitezei de administrare a propofolului.
(3) Au fost primite rapoarte foarte rare de rabdomioliză, în cazuri în care propofolul a fost administrat la doze mai mari de 4 mg/kg/oră pentru sedarea în ATI.
(4) Poate fi scăzută la minimum utilizând venele mai groase ale antebrațului și fosei antecubitale. La administrarea de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă, durerea locală poate fi, de asemenea, redusă la minimum prin administrarea concomitentă de lidocaină.
(5) Asocieri ale acestor evenimente, raportate sub numele de „sindromul de perfuzie a propofolului”, pot fi observate la pacienții grav bolnavi care de multe ori prezintă factori de risc multipli pentru apariția evenimentelor respective, vezi pct. 4.4.
(6) ECG de tip Brugada - segment ST supradenivelat și undă T concavă pe ECG.
(7) Insuficiență cardiacă cu progresie rapidă (în unele cazuri cu sfârșit letal) la adulți. Insuficiența cardiacă în astfel de cazuri a fost de obicei refractară la tratamentul inotrop de susținere.
(8) Abuz și dependență medicamentoasă de propofol, mai ales la profesioniștii din domeniul sănătății.
(9) Cu frecvență necunoscută, deoarece nu poate fi estimată din datele disponibile din studiile clinice.
(10) Necroza a fost raportată în cazurile în care viabilitatea tisulară a fost afectată.
(11) Tratamentul este simptomatic și poate include imobilizarea și, dacă este posibil, ridicarea, răcirea și observarea atentă a membrului afectat și consultarea chirurgului dacă este necesar.
(12) Atât după tratamentul de lungă durată, cât și după cel de scurtă durată, precum și la pacienții fără factori de risc preexistenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478 - RO
E-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul accidental este probabil să determine deprimarea cardio-respiratorie.

Tratament

Deprimarea respiratorie trebuie tratată prin ventilație artificială cu oxigen. Deprimarea cardiovasculară poate necesita o așezare mai joasă a capului pacientului și, dacă este severă, administrarea de substituenți de plasmă și agenți presori.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte anestezice generale, codul ATC: N01AX10.

Mecanism de acțiune, efect farmacodinamic

După injectarea intravenoasă de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă, instalarea efectului hipnotic este rapidă. În funcție de viteza de injectare, timpul până la inducerea anesteziei este cuprins între 30 și 40 de secunde. Durata de acțiune după o singură administrare în bolus este scurtă, ca urmare a metabolizării și excreției rapide (4-6 minute).

Folosind schema de dozare recomandată, după injectare repetată în bolus sau după perfuzie nu s-a observat o acumulare relevantă clinic de propofol.

Pacienții își recapătă rapid conștiența.

Bradicardia și hipotensiunea arterială apar ocazional în timpul inducerii anesteziei, probabil din cauza lipsei activității vagolitice. Situația cardiovasculară se normalizează, de obicei, în timpul menținerii anesteziei.

Formularea propofolului în emulsie sub formă de amestec de trigliceride cu catenă medie și lungă determină concentrații mai scăzute de medicament liber în fază apoasă în comparație cu emulsiile care conțin numai trigliceride cu catenă lungă. Această diferență poate explica frecvența și intensitatea redusă a durerii observate cu formulările de Propofol-Lipuro în studiile clinice comparative, datorită concentrației foarte scăzute de propofol liber.

Copii și adolescenți

Studiile limitate asupra duratei anesteziei bazate pe propofol la copii indică faptul că siguranța și eficacitatea nu se modifică până la o durată de 4 ore. Datele din literatură referitoare la utilizarea la copii documentează utilizarea pentru proceduri cu durată prelungită fără modificări ale siguranței și eficacității.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea intravenoasă, aproximativ 98% din propofol se leagă de proteinele plasmatice.

Distribuție

După administrarea intravenoasă în bolus, concentrația sanguină inițială de propofol scade rapid, ca urmare a distribuției rapide în diferite compartimente (faza α). Timpul de înjumătățire prin distribuție a fost calculat a fi de 2-4 minute.

În timpul eliminării, scăderea concentrației sanguine este mai lentă. Timpul de înjumătățire prin eliminare în timpul fazei β este cuprins între 30 și 60 de minute. Apoi, un al treilea compartiment profund devine aparent, reprezentând redistribuirea propofolului din țesuturi slab perfuzate.

Volumul central de distribuție este cuprins în intervalul 0,2-0,79 l/kg greutate corporală, volumul de distribuție la starea de echilibru este cuprins între 1,8 și 5,3 l/kg greutate corporală.

Metabolizare

Propofolul este metabolizat mai ales la nivelul ficatului, unde se formează glucuronide de propofol și glucuronide și sulfați conjugați ai chinolului corespunzător. Toți metaboliții sunt inactivi.

Eliminare

Propofolul este eliminat rapid din organism (clearance-ul total este de aproximativ 2 l/min). Clearance-ul se face prin metabolizare, mai ales la nivelul ficatului, unde este dependent de circulația sanguină. Clearance-ul este mai mare la copii și adolescenți decât la adulți. Aproximativ 88% dintr-o doză administrată se excretă prin urină sub formă de metaboliți. Doar 0,3% se excretă nemodificată în urină.

Copii și adolescenți

După o singură doză de 3 mg/kg intravenos, clearance-ul propofolului/kg greutate corporală a crescut în funcție de vârstă după cum urmează: clearance-ul median a fost considerabil mai scăzut la nou-născuții cu vârsta < 1 lună (n = 25) (20 ml/kg/min), în comparație cu copiii mai mari (n = 36, interval de vârstă cuprins între 4 luni și 7 ani). În plus, variabilitatea între indivizi a fost considerabilă la nou-născuți (interval cuprins între 3,7 și 78 ml/kg/min). Deoarece aceste date limitate provenite din studii indică o mare variabilitate, nu se pot face recomandări de doză pentru această grupă de vârstă.

Clearance-ul median al propofolului la copiii mai mari, după o singură doză de 3 mg/kg în bolus, a fost de 37,5 ml/min/kg (4-24 luni) (n = 8), 38,7 ml/min/kg (11-43 luni) (n = 6), 48 ml/min/kg (1-3 ani) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4-7 ani) (n = 10), în comparație cu 23,6 ml/min/kg la adulți (n = 6).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc specific pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea la doze repetate sau genotoxicitatea. Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea.

Studiile publicate la animale (inclusiv primate) la doze care au condus la anestezie ușoară până la moderată demonstrează că utilizarea agenților anestezici în perioada dezvoltării rapide a creierului sau a sinaptogenezei are ca rezultat pierderea celulelor în creierul în curs de dezvoltare care poate fi asociată cu deficiențe cognitive prelungite. Semnificația clinică a acestor constatări non-clinice nu este cunoscută.
Nu s-au observat efecte teratogene.

În studiile de toleranță locală, injecția intramusculară a condus la leziuni tisulare din jurul locului injecției.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ulei rafinat de soia
Trigliceride cu catenă medie
Glicerol
Fosfolipide din ou pentru preparate injectabile
Oleat de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj nedeschis

2 ani

După prima deschidere

A se folosi imediat.

După diluare conform instrucțiunilor

Administrarea diluțiilor trebuie să înceapă imediat după preparare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră a câte 20 ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă.
Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc bromobutilic tip I, sigilat cu capsă din Al şi capac din PP, conţinând 50 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.
Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc bromobutilic tip I, sigilat cu capsă din Al şi capac din PP, conţinând 100 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.
Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc bromobutilic tip I, sigilat cu capsă din Al şi capac din PP, a câte 50 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.
Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc bromobutilic tip I, sigilat cu capsă din Al şi capac din PP, a câte 100 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Recipientele trebuie agitate înainte de utilizare.

Numai de unică folosință. Orice cantitate rămasă după utilizare trebuie aruncată, vezi pct. 4.2.

În cazul în care după agitarea emulsiei se pot vedea două faze, medicamentul nu trebuie utilizat.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă trebuie să fie amestecat numai cu următoarele produse: soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5% g/v), soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% g/v) sau soluție perfuzabilă mixtă de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18% g/v) și soluție de glucoză 40 mg/ml (4% g/v) sau soluție injectabilă de lidocaină fără conservanți 1% (vezi pct. 4.2 „Mod și durată de administrare", „Perfuzie cu Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă diluat").

Administrarea concomitentă de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5% g/v) sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9% g/v) cu ajutorul unui conector în formă de Y în apropierea locului injecției este posibilă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

B.Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11069/2018/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025