

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 sau perfuzabilă conține:

Ulei de soia, rafinat 50 mg

Sodiu 0,03 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 anesteziec general intravenos cu acțiune de scurtă durată, utilizat pentru :

- inducerea și menținerea anesteziei generale la adulți și copii cu vârsta mai mare de 1 lună ;
- sedare la pacienți ventilați cu vârsta mai mare de 16 ani în unitățile de terapie intensivă ;
- sedare pentru proceduri diagnostice și chirurgicale, ca anesteziec unic sau în asociație cu anestezie locală sau regională la adulți și copii în vârstă de > 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 respiratorie (de exemplu ECG, puls-oximetru) iar dotările pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii, pentru respirație artificială și alte facilități pentru resuscitare trebuie să fie disponibile imediat 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.

Scheme de doza

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:

Pentru inducerea anesteziei, doza de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă se stabilește (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.

La pacienții peste această vârstă și la pacienții de SAA (Societatea Americană de Anestezie) gradul 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. La acești pacienți viteza de administrare trebuie să fie mai mică (aproximativ 2 ml, corespunzător la 20 mg propofol la fiecare 10 secunde).

Mentținerea anesteziei:

Anestezia poate fi menținută prin administrarea de Propofol Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă fie prin perfuzie continuă, fie prin administrare în bolus repetat. În cazul în care se utilizează o tehnică care implică administrarea în bolus repetat, se pot administra doze mai mari, 25 mg propofol (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 SAA gradul III și IV și la pacienții hipovolemici, doza poate fi redusă în continuare în funcție de severitatea stării pacientului și de tehnica de anestezie utilizată.

- *Anestezia generală la copii având vârsta peste 1 lună:*

Inducerea anesteziei:

Pentru inducerea anesteziei cu Propofol Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă, doza trebuie crescută gradat în funcție de răspunsul pacientului până când semnele clinice arată instalarea 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. 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).

Mentținerea anesteziei generale:

Anestezia poate fi menținută administrând Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă în perfuzie sau prin injecție repetată în bolus pentru a menține nivelul necesar de anestezie.

Perfuzie continuă

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.

Injecție repetată în bolus

Dacă este necesară injecția repetată în bolus, cantități de 25 mg (2,5 ml) până la 50 mg (5 ml) pot fi administrate în funcție de necesitățile clinice.

Pentru pacienții cu status clinic ASA grad III și IV dozele trebuie reduse (vezi și pct. 4.4).

Vârstnici

Când Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă este utilizat pentru menținerea anesteziei, rata de perfuzare sau "concentrația țintă" trebuie scăzută. Pacienții cu status clinic ASA grad III și IV necesită o reducere suplimentară a dozelor și o scădere a ratei de perfuzare. Administrarea rapidă în bolus nu este recomandată la această categorie de pacienți deoarece poate produce depresie cardio-respiratorie.

Copii

Nu este recomandată menținerea anesteziei cu Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă la copiii cu vârsta mai mică de 1 lună.

Menținerea anesteziei la copiii cu vârsta mai mică de 1 lună se poate face prin administrare atât prin perfuzie continuă cât și prin injecție în bolus, în funcție de nivelul de anestezie care trebuie obținut.

Rata de administrare variază în funcție de pacient, dar valori între 9-15 mg/kgc/h obțin o anestezie satisfăcătoare.

În cazul copiilor mai mici, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 3 ani, dozele necesare pot fi mai mari.

Sedarea adulților în timpul terapiei intensive:

Adulți

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 pe kg de greutate corporală pe oră. (vezi și pct. 4.4.).

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

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă poate fi dizolvat în soluție glucoză 5%.

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

Se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor serice în cursul tratamentului cu propofol, deoarece există riscul de creștere a acestora. Administrarea Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă trebuie ajustată adecvat dacă monitorizarea nivelului de lipide arată o eliminare inadecvată a acestora din organism. În cazul în care pacientul primește concomitent și alte lipide intravenos, trebuie avută în vedere o reducere a cantității acestora în funcție de cantitatea de lipide conținută de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă: 1 ml Propofol-Lipuro emulsie injectabilă/ perfuzabilă conține 0,1 g lipide.

Dacă durata sedării depășește 3 zile, monitorizarea lipidelor este obligatorie.

Vârstnici

Când Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă este folosit pentru sedare la acești pacienți, este, de asemenea, necesară reducerea dozelor. Pacienții cu status clinic ASA grad III și IV necesită o reducere suplimentară a dozei și a ratei administrate. Administrarea rapidă, în bolus, nu trebuie folosită la acești pacienți deoarece poate produce depresie cardio-respiratorie.

Copii

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă este contraindicat pentru sedare la copii cu vârsta mai mică de 16 ani, ventilați.

Sedarea pentru proceduri diagnostice și chirurgicale

Adulți

Rata de administrare trebuie individualizată și titrată în funcție de răspunsul clinic. Cea mai mare parte dintre pacienți necesită pentru instalarea sedării 0,5 până la 1 mg/kgc, administrate într-un interval de 1-5 minute.

Menținerea sedării poate fi obținută prin titrarea Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă până la obținerea unui nivel adecvat de sedare. De obicei este necesară o doză în intervalul 1,5-4,5 mg/kgc/h. Suplimentar față de perfuzie, administrarea unui bolus de 10 -20 mg poate obține o creștere rapidă a nivelului de sedare.

Pacienții cu status clinic ASA grad III și IV necesită o reducere suplimentară a dozei și a ratei administrate.

Administrarea de propofol în sistem de perfuzie controlată (Target Controlled Infusion – TCI) nu este recomandată pentru sedarea asociată procedurilor diagnostice sau chirurgicale.

Vârstnici

Când Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă este folosit pentru sedare la acești pacienți, este, de asemenea, necesară reducerea dozelor. Pacienții cu status clinic ASA grad III și IV necesită o reducere suplimentară a dozei și a ratei administrate. Administrarea rapidă, în bolus, nu trebuie folosită la acești pacienți deoarece poate produce depresie cardio-respiratorie.

Copii

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă este contraindicat pentru sedarea în proceduri diagnostice sau chirurgicale la copii cu vârsta mai mică de 1 lună.

La copii cu vârsta mai mare de 1 lună, dozele și rata de administrare trebuie ajustate în funcție de profunzimea sedării și răspunsul clinic. Cei mai mulți pacienți pediatrici necesită o doză de 1-2 mg/kgc pentru instalarea sedării. Menținerea sedării poate fi menținută prin titrarea perfuziei de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă până la obținerea nivelului de sedare dorit. Cei mai mulți pacienți necesită doze de 1,5-9 mg/kgc/h. Perfuzia poate fi suplimentată cu un bolus de 1 mg/kgc dacă este necesară o creștere rapidă a nivelului de sedare.

Pacienții cu un status clinic ASA grad III și IV necesită o reducere a dozelor.

Modul și durata de administrare

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă nu are proprietăți analgezice și în general, dacă este necesar, acestea trebuie administrate adjuvant la propofol.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă poate fi administrat nediluat din flacoane de sticlă, seringi de plastic sau diluat în soluție de glucoză 5%, în flacoane de PVC. Diluarea nu trebuie să fie mai mare de 1 la 5 și se va face în mediu aseptice, imediat înaintea administrării, sau la maxim 6 ore de la preparare.

Este recomandat ca, atunci când este diluat, volumul de glucoză 5% îndepărtat din flacon în timpul diluării să fie înlocuit cu emulsie Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă.

Soluția diluată poate fi administrată printr-o varietate de tehnici de perfuzare. Este recomandată folosirea unei biurete sau a unei pompe volumetrice sau a unui picurător în linia de perfuzare. Riscul unei perfuzări necontrolate de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă trebuie luat în considerare dacă se decide introducerea cantității maxime în biuretă.

Atunci când Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă este folosit nediluat pentru menținerea anesteziei, este recomandată folosirea unui echipament adecvat pentru controlul ratei de administrare.

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă poate fi administrat printr-un dispozitiv în Y împreună cu următoarele soluții:

- glucoză 5%,

- soluție salină 0,9%,
- glucoză 4% cu soluție salină 0,18%.

Seringile preumplute de sticlă (SPS) au o rezistență la fricțiune mai mică decât dispozitivele de plastic și sunt mult mai ușor de folosit. Prin urmare, dacă Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă este administrat manual printr-o seringă pre-umplută, linia între dispozitiv și pacient nu trebuie lăsată deschisă dacă nu este utilizată.

Pentru a reduce durerea injectării inițiale, Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă poate fi amestecat cu Lidocaină injectabilă 0,5% sau 1%.

Controlul volumului țintă (CVT) – administrarea Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă printr-un sistem CVT la adulți

Administrarea Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă printr-un sistem CVT este restricționată pentru inducerea și menținerea anesteziei generale la adulți. Nu este recomandat pentru sedarea la pacienții aflați în terapie intensivă și nici pentru sedarea pentru procedurile diagnostice sau chirurgicale, precum nici la copii. Ea trebuie făcută printr-un sistem electronic care trebuie să lucreze cu seringi pre-umplute. Astfel de sisteme permit anestezistului sau intervenționistului să obțină și să controleze profunzimea anesteziei prin stabilirea concentrației țintă de propofol în sânge.

Mai jos sunt prezentate indicații privind nivelul țintă de propofol. Pentru a compensa variațiile dintre pacienți de farmacocinetică și farmacodinamică ale propofol, atât în cazul celor premedicați cât și a celor care nu au primit medicație anterior, este necesar ca titrarea să se facă în funcție de răspunsul fiecărui pacient în parte, astfel încât să se obțină nivelul dorit de anestezie.

Inducerea și menținerea anesteziei generale

La adulții cu vârsta mai mică de 55 de ani anestezia poate fi indusă cu o concentrație țintă în intervalul 4-8 micrograme/ml. Este recomandată folosirea unei doze inițiale țintă de 4 micrograme/ml la pacienții pre-medicați și de 6 micrograme/ml la cei care nu au primit nicio medicație anterior. Timpul de inducție la aceste concentrații țintă este în general de 60-120 secunde. Concentrații țintă mai mari pot induce mai rapid anestezia, dar cu deprimare hemodinamică și cardio-respiratorie mai mare.

La pacienții cu vârsta mai mare de 55 ani și la cei cu status clinic ASA grad III și IV este necesară o concentrație țintă inițială mai scăzută. Aceasta poate fi crescută ulterior în trepte de 0,5 – 1 microgram/ml, la intervale de 1 minut, pentru a atinge gradul de anestezie dorit.

Uneori este necesară și obținerea analgeziei, iar reducerea concentrației țintă necesară pentru menținerea anesteziei va fi ajustată și în funcție de cantitatea de analgezic administrată. În general, concentrații țintă de propofol de 3-6 micrograme/ml obțin un nivel satisfăcător de anestezie.

Concentrația de propofol la trezire este în intervalul 1-2 micrograme/ml și trebuie ajustată în funcție de cantitatea de analgezic folosită în timpul menținerii anesteziei.

Sedarea pe durata terapiei intensive

Este necesară obținerea unei concentrații de propofol în sânge de 0,2 – 2 micrograme/ml.

Administrarea trebuie inițiată cu o concentrație minimă și ulterior trebuie titrată în funcție de răspunsul pacientului și profunzimea sedării dorită.

Diluții și coadministrarea Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă cu alte medicamente

Tehnici de coadministrare	Aditivi și diluanți	Preparare	Precauții
Pre - mixare	Glucoză 5% Perfuzie	Amestecați o parte Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă cu	A se prepara aseptice, imediat înaintea

	intravenoasă	până la 4 părți glucoză 5%, fie în saci PVC sau în flacoane de sticlă. Când diluția se face în saci PVC este recomandată eliminarea unei cantități de diluant și înlocuirea acestuia cu emulsie Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.	administrării. Amestecul este stabil maxim 6 ore.
	Lidocaină clorhidrat injectabilă (0,5% or 1%)	Amestecați 20 părți Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă cu o parte lidocaină clorhidrat soluție injectabilă 0,5% sau 1%.	Amestecul trebuie preparat aseptice și administrat imediat înaintea administrării. Folosit numai pentru inducție.
	Alfentanil soluție injectabilă (500 micrograme/ml).	Amestecați Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă cu alfentanil soluție injectabilă într-un raport de 20:1 până la 50:1 v/v.	Amestecul trebuie preparat aseptice și administrat la un interval de maxim 6 ore de la preparare.
Co-administrare printr-un dispozitiv în Y	glucoză 5% perfuzie intravenoasă	Co-administrare printr-un dispozitiv în Y	Plasați dispozitivul în Y în apropierea locului de injectare.
	Ser fiziologic 0,9% perfuzie intravenoasă	Ca mai sus	Ca mai sus
	glucoză 4% cu soluție salină 0,18% perfuzie intravenoasă	Ca mai sus	Ca mai sus

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Propofol Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă conține ulei de soia și nu trebuie să fie folosit la pacienții care sunt alergici la arahide sau la soia.
- Propofol Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/perfuzabilă nu trebuie să fie folosit 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 (vezi pct. 4.4).

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 terapia 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 de către profesioniștii din domeniul sănătății, a fost raportat. 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 se scurgă 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, medicația concomitentă, vârsta și starea pacientului trebuie luate în considerare atunci când pacienții sunt sfătuiți asupra:

- recomandării să fie însoțiți când părăsesc locul de administrare
- momentului de reluare a activităților calificate sau periculoase cum ar fi condusul de vehicule
- utilizării altor agenți care pot seda (de exemplu benzodiazepine, opioide, 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.

Clearance-ul propofolului este dependent de circulația sanguină, ca atare, 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 (ocasional profundă) și de asemenea 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 predomină 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.

Populația pediatrică

Utilizarea propofolului nu se recomandă la nou-născuți, deoarece această grupă de pacienți nu a fost studiată în întregime. Datele de farmacocinetică (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 să cauzeze o deprimare cardiovasculară gravă.

Propofol 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 în acest grup de vârstă nu a fost demonstrată (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 tulburări 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 copii cu infecții ale tractului respirator care au primit 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 tulburări: scăderea aportului de oxigen către țesuturi; leziuni neurologice grave sau sepsis; doze ridicate ale unuia sau mai multora dintre următorii agenți farmacologici - vasoconstrictoare, steroizi, inotrope și/sau propofol (la viteze de administrare mai mari de 4 mg/kg/oră pentru mai mult de 48 de ore).

Medicii prescriptori trebuie să fie alertați la aceste efecte la pacienții cu riscurile descrise mai sus și prompt să întrerupă imediat administrarea de propofol la prima apariție a simptomelor. Toți agenții sedativi și terapeutici utilizați în unitățile de terapie intensivă (UTI), 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.

O atenție specială ar trebui să fie aplicată la pacienții cu tulburări ale metabolismului lipidic și în alte condiții în care emulsiile lipidice trebuie utilizate cu precauție.

Se recomandă ca nivelul lipidelor din sânge să fie monitorizate în cazul în care propofolul este administrat pacienților care ar putea prezenta un risc particular de supraîncărcare lipidică. Administrarea de propofol ar trebui să fie ajustată în mod corespunzător în cazul în care monitorizarea indică faptul că grăsimea este eliminată din organism inadecvat. În cazul în care pacientului i se administrează intravenos lipidele concomitent, o reducere a cantității ar trebui făcută pentru a se ține seama de cantitatea de lipide infuzate ca parte a formulării de propofol; 1,0 ml de Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă conține aproximativ 0,1 g de grăsime.

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 sub anestezie, proceduri chirurgicale și îngrijire ATI. Menținerea normotermiei, furnizarea de carbohidrați și o bună hidratare sunt recomandate pentru astfel de pacienți. Manifestări timpurii de exacerbare a bolii mitocondriale și ale "sindromului de infuzie de propofol" 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 aseptice într-o seringă sau set de administrare sterile, imediat după deschiderea fiolei sau ruperea sigiliului flaconului. Administrarea trebuie începută fără întârziere. Asepsia trebuie menținută atât pentru propofol cât și pentru aparatura de perfuzie pe toată durata perfuziei. Orice soluții perfuzate adăugate prin linia de perfuzie pentru propofol trebuie

administrare în apropierea canulei. Dacă vor fi folosite seturi de perfuzie cu filtre, acestea trebuie să fie permeabile la lipide.

Propofolul și orice seringă conținând propofol sunt de unică folosință la un pacient. Conform recomandărilor recunoscute 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.

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

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă conține ulei de soia.

Un ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă conține 0,03 mg sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă a fost utilizat în asociere cu anestezia spinală și epidurală și cu premedicații utilizate în mod obișnuit, blocante neuromusculare, agenți de inhalare și 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. Au fost raportate cazuri de hipotensiune profundă după inducerea anesteziei cu propofol la pacienții tratați cu rifampicină.

S-a raportat că utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor, agenților parasimpatici sau anesteziilor inhalate prelungeste anestezia și reduce frecvența respiratorie.

După o premedicație adițională cu opioide poate exista o incidență mai mare și o durată mai lungă a apneei.

Bradycardia și stopul cardiac pot să apară după tratamentul cu suxametoniu sau neostigmină.

Trebuie luat în considerare faptul că utilizarea concomitentă a propofolului cu alte medicamente pentru premedicație, agenți inhalatori sau agenți analgezici poate potența anestezia și reacțiile adverse cardiovasculare. Utilizarea concomitentă a deprimantelor sistemului nervos central, cum ar fi alcoolul etilic, anesteziile generale, anesteziile opioide va avea ca efect intensificarea efectelor sedative.

După administrarea de fentanil, concentrațiile plasmatice ale propofolului pot fi crescute temporar.

S-a raportat leucoencefalopatie în cazul administrării de emulsii lipidice, cum este propofolul, la pacienții care sunt tratați cu ciclosporină.

La pacienții cărora li s-a administrat valproat s-a observat necesitatea utilizării unor doze mai mici de propofol. Când se utilizează concomitent, se poate lua în considerare reducerea dozei de propofol.

Poate fi necesară scăderea dozei de propofol atunci când este utilizat suplimentar anesteziei locale.

Pacienții trebuie să evite consumul de alcool etilic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Siguranța propofol în timpul sarcinii nu a fost stabilită.

Studiile la animale au arătat toxicitate reproductivă (vezi punctul 5.3).

Propofol-Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă nu va fi dat femeilor gravide, cu excepția situațiilor când este absolut necesar. El poate fi totuși folosit în cazul unui avort indus.

Obstetrică

Propofol traversează placenta și poate cauza depresie neonatală. Nu trebuie folosit în anestezia din obstetrică decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

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

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

Pacienții trebuie avertizați privind periclitarea posibilă a capacității de a efectua sarcini specializate, cum ar fi conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje, pe un anumit timp după utilizarea de propofol.

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

4.8 Reacții adverse

Inducerea și menținerea anesteziei sau sedării cu propofol este în general ușoară, cu simptome minime de excitare. Cele mai frecvent observate reacții adverse (RA) sunt efecte secundare previzibile farmacologic ale unui agent anestezic/sedativ, cum ar fi hipotensiunea arterială. Natura, gravitatea și incidența reacțiilor adverse observate la pacienții la care s-a administrat propofol pot fi asociate cu starea pacienților și cu procedurile chirurgicale sau terapeutice efectuate.

Tabel de reacții adverse ale medicamentului

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	Foarte rare ($<1/10000$)	Anafilaxie – poate include angioedemul, bronhospasmul, eritemul și hipotensiunea arterială
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Acidoză metabolică ⁽⁵⁾ , hiperkaliemie ⁽⁵⁾ , hiperlipidemie ⁽⁵⁾
<i>Tulburări psihice:</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Euforie, abuz și dependență medicamentoasă ⁽⁸⁾
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	Frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$)	Cefalee în timpul perioadei de recuperare
	Rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$)	Mișcări epileptiforme incluzând convulsii și opistotonus, în timpul inducerii, menținerii și recuperării
	Foarte rare ($< 1/10000$)	Inconștiență postoperatorie
	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Mișcări involuntare
<i>Tulburări cardiace:</i>	Frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$)	Bradicardie ⁽¹⁾
	Foarte rare ($< 1/10000$)	Edem pulmonar
	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Aritmie cardiacă ⁽⁵⁾ , insuficiență cardiacă ^{(5), (7)}
<i>Tulburări vasculare:</i>	Frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$)	Hipotensiune arterială ⁽²⁾
	Mai puțin frecvente ($> 1/1.000, < 1/100$)	Tromboză la locul de injectare și flebită
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</i>	Frecvente ($\geq 1/100, < 1/10$)	Apnee tranzitorie în timpul inducerii

	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Deprimare respiratorie (dependentă de doză)
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Greață și vărsături în timpul fazei de recuperare
	Foarte rare ($< 1/10000$)	Pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Hepatomegalie ⁽⁵⁾
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Rabdomioliză ^{(3), (5)}
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	Foarte rare ($< 1/10000$)	Schimbarea la culoare a urinei în urma administrării prelungite
	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Insuficiență renală ⁽⁵⁾
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui:</i>	Foarte rare ($< 1/10000$)	Dezinhibiție sexuală
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	Foarte frecvente ($> 1/10$)	Durere locală la inducere ⁽⁴⁾
	Foarte rare ($< 1/10000$)	Necroză tisulară ⁽¹⁰⁾ după administrarea accidentală extravasculară
	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	Durere locală, edem, după administrarea accidentală extravasculară
<i>Investigații diagnostice:</i>	Cu frecvență necunoscută ⁽⁹⁾	ECG de tip Brugada ^{(5), (6)}
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate:</i>	Foarte rare ($< 1/10000$)	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 recepționate rapoarte foarte rare de rabdomioliză, în cazuri în care propofolul a fost administrat la doze mai mari de 4 mg/kg/oră pentru sedarea pe UTI.
- (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 (1%) durerea locală poate fi, de asemenea, redusă la minimum prin coadministrarea de lidocaină.
- (5) Asociații 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 de susținere inotropic.
- (8) Abuz și dependență medicamentoasă, 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.

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 <http://www.anm.ro/>.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul accidental este probabil să determine deprimarea cardio-respiratorie.

Deprimarea respiratorie trebuie tratată prin ventilație artificială cu oxigen.

Deprimarea cardiovasculară poate necesita o așezare mai joasă a capului pacientului și dacă este gravă, administrarea de substituenți de plasmă și agenți presori.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice generale, alte anestezice, 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 între 30 și 40 de secunde. Durata de acțiune după o singură administrare în bolus este scurtă datorită 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.

Bradycardia și hipotensiunea arterială apar ocazional în timpul inducerii anesteziei, probabil datorită 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.

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distributie

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

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

În timpul eliminării scăderea concentrației plasmatice este mai lentă. Timpul de înjumătățire prin eliminare în timpul fazei β este cuprins între 30 și 60 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 între 1,8 și 5,3 l/kg greutate corporală.

Biotransformare

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

Propofol este eliminat rapid din organism (clearance-ul total este de aproximativ 2 l/min). Eliminarea se face prin metabolizare, mai ales la nivelul ficatului, unde este dependentă de circulația sanguină. Clearance-ul este mai mare la copii decât la adulți. Aproximativ 88% dintr-o doză administrată este excretată prin urină sub formă de metaboliți. Doar 0,3% este excretată 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-născuți în vârstă de < 1 lună (n = 25) (20 ml/kg/min) în comparație cu copiii mai mari (n = 36, interval de vârstă 4 luni – 7 ani). În plus, variabilitatea între indivizi a fost considerabilă la nou-născuți (interval 3,7 – 78 ml/kg/min). Deoarece aceste date limitate 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

S-au efectuat studii la câine și șobolan, cu doze repetate de 10 – 30 mg propofol/kg timp de o lună. Nu s-au observat efecte toxice sau patologice.

Atât studiile *in vitro*, cât și cele *in vivo* nu au evidențiat mutagenitate.

Nu s-au efectuat studii clinice privind potențialul carcinogen.

Studiile preclinice de toxicitate la șobolan și iepure nu au evidențiat efecte teratogene.

Șobolanii care au fost expuși la propofol în perioada perinatală au prezentat o mortalitate mai mare a animalelor nou-născute la o doză de 10 mg propofol/kg/zi.

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 nonclinice nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere:

A se folosi imediat.

După diluție conform instrucțiunilor:

Administrarea diluției trebuie să înceapă imediat după preparare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se păstra la congelator.

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, asigurat cu capsă din aluminiu și capac din polipropilenă, conținând 50 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc, asigurat cu capsă din aluminiu și capac din polipropilenă, conținând 100 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc, asigurat cu capsă din aluminiu și capac din polipropilenă, conținând 50 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc, asigurat cu capsă din aluminiu și capac din polipropilenă, conținând 100 ml emulsie injectabilă/perfuzabilă.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs 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 agitare se pot vedea două straturi, sau dacă nu este de culoare alb lăptoasă, medicamentul nu trebuie utilizat.

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

Coadministrarea de Propofol Lipuro 10 mg/ml emulsie injectabilă/ perfuzabilă cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5 % m/v), soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 % m/v) sau soluție de clorură de sodiu 1,8 mg/ml (0,18 % m/v) și soluție de glucoză 40 mg/ml (4 % w/v) cu ajutorul unui conector în formă de Y în apropierea zonei de injectare 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

Noiembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.