

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Код на Ред. №

Датум на издаване №

16. 06. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Профол 10 mg/ml инфузионна емулсия
Profol 10 mg/ml emulsion for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml емулсия съдържа 10 mg пропофол (*propofol*).

Всеки флакон съдържа:

Флакон от 10 ml	Флакон от 20 ml	Флакон от 50 ml	Флакон от 100 ml
пропофол 100 mg	пропофол 200 mg	пропофол 500 mg	пропофол 1000 mg

Помощни вещества с известно действие:

1 ml от емулсията съдържа 100 mg пречистено соево масло и 0,035 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6. 1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Интравенозна инфузионна емулсия (масло/вода)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пропофол е интравенозен анестетик с краткотрайно действие, подходящ за:

- въвеждане и поддържане на обща анестезия при възрастни и деца над 1 месец
- седация по време на диагностични и хирургични процедури, самостоятелно или в комбинация с местна или регионална анестезия при възрастни и деца над 1 месец
- седация на вентилирани пациенти над 16-годишна възраст при интензивно лечение

4.2 Дозировка и начин на приложение

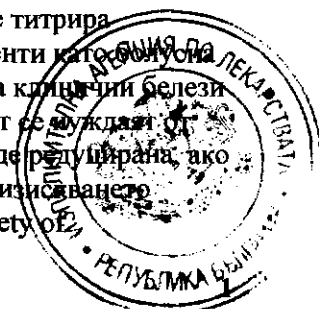
Дозировка

За инструкции относно приложението на пропофол чрез таргет-контролирана инфузионна (TCI) система, включваща TCI софтуер, виж по-долу. Такова приложение е показано само за въвеждане и поддържане на анестезия при възрастни. TCI системата не се препоръчва за употреба по време на интензивно лечение, за седация при хирургични или диагностични процедури, както и при деца.

Въвеждане в обща анестезия

Възрастни

Препоръчва се при пациенти, получили или не премедикация, пропофол да се титрира (приблизително 4 ml [40 mg] на всеки 10 секунди при здрави възрастни пациенти като болус на инжекция или инфузия) в зависимост от реакцията на пациента, до появата на клинични белези на начало на анестезия. Повечето възрастни пациенти под 55-годишна възраст се нуждаят от 1.5 – 2.5 mg/kg пропофол. Общата доза, необходима за анестезия, може да бъде редуцирана, ако се прилага с бавна скорост (2 – 5 ml/min [20 – 50 mg/min]). Над тази възраст, изисването обикновено е за по-ниска доза. За пациенти клас 3 и 4 по ASA (American Society of Anesthesiologists) се препоръчва по-ниска доза.



Anesthesiologists) трябва да бъде използвана по-ниска скорост на приложение (приблизително 2 ml [20 mg] на всеки 10 секунди).

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст се налага редуциране на дозата. Трябва да се вземе предвид физическото състояние на пациента. Редуцираната доза трябва да бъде прилагана с бавна скорост и да бъде титрирана спрямо клиничния отговор.

Педиатрична популация

Пропофол не се препоръчва за въвеждане в анестезия на деца на възраст под 1 месец. За въвеждане в анестезия на деца над 1 месец, пропофол трябва да бъде титриран бавно до поява на клинични белези на начало на анестезия. Дозата трябва да бъде адаптирана спрямо възрастта и/или телесното тегло. Повечето пациенти над 8 години се нуждаят от приблизително 2.5 mg/kg телесно тегло пропофол за въвеждане в анестезия. При по-малки деца, особено на възраст между 1 месец и 3 години, е възможно да е необходима по-висока доза (2.5 – 4 mg/kg телесно тегло).

При пациенти клас 3 и 4 по ASA се препоръчва редуциране на дозата (виж точка 4.4).

Приложението на пропофол чрез TCI система не е препоръчително за въвеждане в обща анестезия при деца.

Поддържане на обща анестезия

Възрастни

Анестезията може да се поддържа чрез прилагане на пропофол като непрекъсната инфузия или като повтарящи се болусни инжекции, за да се избегнат клинични прояви на повърхностна анестезия. Излизането от състояние на анестезия обикновено е бързо, ето защо е важно пропофол да бъде прилаган до края на процедурата.

Непрекъсната инфузия: необходимата скорост на приложение варира значително между отделните пациенти, но обикновено скорост в интервала 4 – 12 mg/kg/час поддържа задоволително анестезията.

Повтарящи се болусни инжекции: ако се използва метод, включващ използване на повтарящи се болусни инжекции, могат да се прилагат нарастващи дози от 25 mg (2.5 ml) до 50 mg (5.0 ml) според клиничните нужди.

Пациенти в напреднала възраст

Когато пропофол се използва за поддържане на анестезия, скоростта на инфузия или таргетната концентрация трябва да бъдат намалени. Пациенти от клас 3 и 4 по ASA се нуждаят от допълнително редуциране на дозата и скоростта на инфузия. Бързото прилагане на болусни инжекции (еднократно или многократно) не бива да се практикува при пациенти в напреднала възраст, тъй като може да доведе до кардиореспираторна депресия.

Педиатрична популация

Пропофол не се препоръчва за поддържане на обща анестезия при деца под 1 месец.

Анестезията може да се поддържа при деца над 1 месец чрез прилагане под формата на инфузия или повтарящи се болусни инжекции за запазване на необходимата дълбочина на анестезията. Скоростта на въвеждане варира значително между отделните пациенти, но обикновено скорост в интервала 9 – 15 mg/kg/час постига задоволителна анестезия. При по-малки деца, особено на възраст между 1 месец и 3 години, може да е необходимо увеличение на дозата.

При пациенти клас 3 и 4 по ASA се препоръчва редуциране на дозата (виж точка 4.4).

Приложението на пропофол чрез TCI система не е препоръчително за поддържане на обща анестезия при деца.



Седация по време на интензивно лечение

Възрастни

За седация по време на интензивно лечение се препоръчва пропофол да се прилага чрез непрекъснатата инфузия. Скоростта на инфузия се определя от желаната дълбочина на анестезия. При повечето пациенти достатъчна седация може да бъде постигната с доза 0.3 – 4 mg/kg/час (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). Пропофол не е показан за седация по време на интензивно лечение на пациенти на 16 и по-малко години (виж точка 4.3 Противопоказания).

Емулсията може да бъде разредена с 5% декстроза (виж таблица 1. “Разреждане и приложение заедно с други лекарства” по-долу).

Препоръчва се мониториране на нивото на липиди в кръвта при пациенти, за които съществува възможен риск от свръхнатрупване на липиди. Приложението на емулсията трябва да се коригира, ако се установи проблем при елиминирането на мазнините от организма. Ако на пациента се прилага едновременно друг липид, е необходимо намаляване на дозата, като се вземе под внимание вливаното количество липиди при приложението на емулсията. 1,0 ml Профол съдържа приблизително 0,1 g мазнини.

Ако продължителността на приложение надхвърля 3 дни, нивата на липидите трябва да бъдат проследявани при всички пациенти.

Пациенти в напреднала възраст

Скоростта на инфузия трябва да бъде намалена при използването на пропофол при пациенти в напреднала възраст за седация по време на интензивно лечение. Пациенти от клас 3 и 4 по ASA се нуждаят от допълнително намаляване на дозата и скоростта на въвеждане. Бързото прилагане на болус инжекции (еднократно или многократно) не бива да се прилага при пациенти в напреднала възраст поради риск от възникване на кардиореспираторна депресия.

Педиатрична популация

Пропофол е противопоказан за седирание на пациенти на обдишване на 16 или по-малко години, които са на интензивна терапия.

Седация по време на хирургични и диагностични процедури

Възрастни

За осигуряване на седация по време на хирургични и диагностични процедури, скоростта на приложение трябва да се определи индивидуално и да е титрирана спрямо клиничния отговор. При по-голямата част от пациентите са необходими 0.5 – 1 mg/kg за 1 – 5 минути за инициране на седацията.

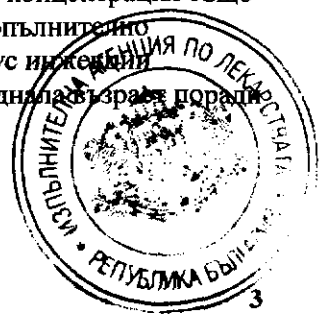
Поддържане на седацията може да се постигне чрез титриране на инфузията до желаното ниво на седирание; повечето пациенти се нуждаят от 1.5 – 4.5 mg/kg/час. Ако е необходимо бързо увеличаване на дълбочината на седация, в допълнение към инфузията може да се приложи болусно 10 – 20 mg. При пациенти от клас 3 и 4 по ASA може да е необходимо намаляване на дозата и скоростта на приложение.

Приложението на пропофол чрез TCI система не е препоръчително за седирание при хирургични и диагностични процедури.

Пациенти в напреднала възраст

Когато пропофол се използва за седация на пациенти в напреднала възраст по време на хирургични и диагностични процедури, скоростта на инфузия и таргетната концентрация също трябва да бъдат намалени. Пациенти от клас 3 и 4 по ASA се нуждаят от допълнително намаляване на дозата и скоростта на въвеждане. Бързото прилагане на болус инжекции (еднократно или многократно) не бива да се прилага при пациенти в напреднала възраст поради риск от възникване на кардиореспираторна депресия.

Педиатрична популация



Пропофол не се препоръчва за седация по време на хирургични и диагностични процедури при деца на възраст под 1 месец.

При деца на възраст над 1 месец дозата и скоростта на приложение трябва да бъдат адаптирани спрямо желаната дълбочина на седация и клиничния отговор. Повечето педиатрични пациенти се нуждаят от 1 – 2 mg/kg телесно тегло за въвеждане в седация. Поддържането на седация може да се постигне чрез титриране на пропофол до желаното ниво на седация. По-голямата част от пациентите се нуждаят от 1.5 – 9 mg/kg/час пропофол. Инфузията може да бъде съчетана с прилагането на болус инжекции в доза до 1 mg/kg телесно тегло, ако се налага бързо увеличаване на дълбочината на седация.

При пациенти клас 3 и 4 по ASA може да се наложи намаляване на дозата.

Начин на приложение

Пропофол няма аналгетични свойства и поради това е необходимо допълнително прилагане на аналгетици.

Емулсията може да се прилага неразредена или разредена с 5% декстроза. Разтворът, който не бива да надвишава 1:5 (2 mg пропофол на 1 ml), трябва да е приготвен асептично непосредствено преди прилагане и да се използва в рамките на 6 часа от приготвянето.

Препоръчва се при използване на разредена емулсия обемът на 5% декстроза, изтеглен от инфузионния сак по време на процеса на разреждане, да бъде напълно заместен от обем емулсия (виж Таблица 1. „Разреждане и приложение заедно с други лекарства“ по-долу).

Разреденият разтвор може да се приложи с различни техники за контрол на инфузията, но даден комплект, използван самостоятелно, няма да предотврати риска от случайно неконтролирано приложение на голямо количество разреден разтвор.

Трябва да бъдат използвани бюрета, капков брояч или волуметрична помпа в инфузионната линия. Рискът от неконтролирана инфузия трябва да се има предвид, когато се определя максималното количество в бюретата.

Когато емулсията се използва неразредена за поддържане на анестезията, се препоръчва винаги да се използва оборудване за контрол на скоростта на инфузията, като помпи за спринцовка или волуметрични инфузионни помпи.

Емулсията може да бъде приложена чрез Y-конектор в близост до мястото на приложение заедно с някой от следните разтвори:

- 5% декстроза;
- 0.9% натриев хлорид;
- 4% декстроза и 0.18% натриев хлорид.

Емулсията може да се смеси предварително с разтвор на алфентанил, съдържащ 500 µg/ml алфентанил в съотношение 20:1 до 50:1 v/v. Разтворът трябва да се пригответи чрез стерилна техника и да се използва до 6 часа след приготвяне.

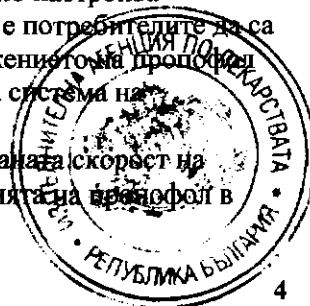
За да се намали болката при първоначалното приложение, емулсията може да бъде смесена с 0.5% или 1% разтвор на лидокаин, несъдържащ консерванти (виж таблица 1. „Разреждане и приложение заедно с други лекарства“ по-долу).

Таргет-контролирана инфузия – приложение на пропофол чрез TCI система при възрастни

Приложението на пропофол чрез TCI система е показано само за въвеждане и поддържане на обща анестезия при възрастни. Не се препоръчва използването при интензивно лечение, седиране по време на хирургични и диагностични процедури, или при деца.

Пропофол може да бъде приложен чрез TCI система, включваща TCI софтуер. Такива системи функционират само в присъствието на електронно свързани предварително напълнени спринцовки, съдържащи 1% или 2% пропофол. TCI системата автоматично настройва скоростта на инфузия спрямо концентрацията на пропофол. Необходимо е потребителите да са запознати с ръководството за употреба на инфузионната помпа, с приложението на пропофол чрез TCI система, както и с правилната употреба на идентификационната система на спринцовката.

TCI системата позволява на анестезиолога да постигне и контролира желаната скорост на въвеждане и дълбочината на анестезията чрез адаптиране на концентрацията на пропофол в



кръвта. Използвани са подобни модели на TCI системи, които контролират концентрацията на мястото на приложение, но безопасността и ефикасността им все още не са доказани. В TCI системата е заложено, че първоначалната концентрация на пропофол в кръвта е нула. Това означава, че пациенти, които са получавали предварително пропофол, може да се нуждаят от по-ниска първоначална таргетна концентрация. Също така не се препоръчва повторното използване на системата да започне веднага, ако помпата е била изключена. Препоръки относно таргетните концентрации на пропофол са дадени по-долу. Имайки предвид вариабилността във фармакокинетиката и фармакодинамиката на пропофол при различните пациенти, без значение дали е била осъществена премедикация или не, таргетните концентрации на пропофол трябва да бъдат титрирани спрямо клиничния отговор, за да се постигне желаното ниво на анестезия.

Въвеждане и поддържане на обща анестезия

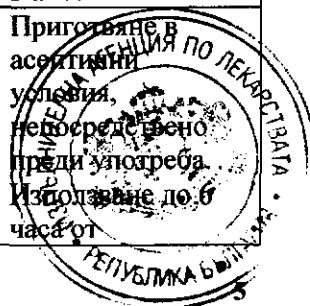
При възрастни пациенти под 55 години анестезията може да бъде индуцирана с таргетна концентрация на пропофол в интервала 4-8 $\mu\text{g/ml}$. Първоначална доза от 4 $\mu\text{g/ml}$ е препоръчителна при премедикации пациенти, докато при непремедикации препоръчителната доза е 6 $\mu\text{g/ml}$. Времето за въвеждане в анестезия при тези пациенти обикновено е в рамките на 60 – 120 секунди. По-високи дози позволяват по-бързо въвеждане в анестезия, но са свързани с по-висок риск от възникване на хемодинамична и респираторна депресия. При пациенти над 55 години и пациенти клас 3 и 4 по ASA трябва да бъде използвана по-ниска първоначална таргетна концентрация. Таргетната концентрация може да бъде увеличавана постепенно с 0.5 – 1.0 $\mu\text{g/ml}$ през едноминутни интервали за постигане на постепенно въвеждане в анестезия.

Обикновено се налага допълнително прилагане на аналгетици и степента на намаление на таргетната концентрация за поддържане на анестезия зависи от количеството едновременно прилаган аналгетик. Таргетни концентрации на пропофол в рамките на 3 – 6 $\mu\text{g/ml}$ обикновено поддържат задоволителна анестезия.

Очакваната концентрация на пропофол по време на събуждане обикновено е в интервала 1.0 – 2.0 $\mu\text{g/ml}$ и зависи то количеството аналгетик, приложен по време на анестезията.

Таблица 1. Разреждане и приложение заедно с други лекарства (виж също точка 4.4, Допълнителни предпазни мерки)

Техника на едновременно приложение		Добавка или разредител	Приготвяне	Предпазни мерки
Предварително смесване		5% декстроза разтвор за интравенозна инфузия	Смесване на 1 част пропофол с 4 части 5% декстроза разтвор за интравенозна инфузия	Приготвяне в асептични условия, непосредствено преди употреба. Сместа е стабилна до 6 часа
		лидокаин хидрохлорид инжекционен разтвор (0.5% или 1.0%, несъдържащ консерванти)	Смесване на 20 части пропофол с 1 част 0.5% или 1.0% лидокаин хидрохлорид инжекционен разтвор	Приготвяне в асептични условия, непосредствено преди употреба. Да се използва само за въвеждане в анестезия
		алфентанил инжекционен разтвор (500 $\mu\text{g/ml}$)	Смесване на пропофол с алфентанил инжекционен разтвор в съотношение 20:1 до 50:1 v/v	Приготвяне в асептични условия, непосредствено преди употреба. Използване до 6 часа от



Едновременно приложение чрез Y-конектор		5% декстроза разтвор за интравенозна инфузия	Едновременно приложение чрез Y-конектор	приготвянето Поставяне на Y-конектора близо до мястото на приложение
		0.9% натриев хлорид разтвор за интравенозна инфузия	Както по-горе	Както по-горе
		4% декстроза и 0.18% натриев хлорид разтвор за интравенозна инфузия	Както по-горе	Както по-горе

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Емулсията съдържа соево масло и не трябва да се използва при пациенти, свръхчувствителни към фъстъци или соя.

Пропофол не трябва да се използва при пациенти под 16-годишна възраст за седация по време на интензивно лечение (виж точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пропофол трябва да се прилага само от обучени анестезиолози, или където това е уместно – от лекари, обучени за лечение на пациенти в интензивно отделение.

Пациентите трябва да се наблюдават непрекъснато, като през цялото време трябва се разполага с приспособления за поддържане на дихателните пътища, за изкуствено дишане, подаване на кислород и други приспособления за реанимация. Пропофол не трябва да се въвежда от лицата, извършващи диагностичната или хирургична процедура.

Докладвани са злоупотреба и възникване на зависимост от пропофол, особено при здравни специалисти.

Както и при други анестетици, необходимо е наблюдение на проходимостта на въздухоносните пътища поради риск от възникване на респираторни усложнения.

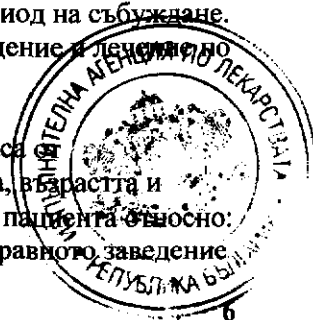
Когато се прилага за седация със запазване на съзнанието за хирургични и диагностични манипулации, пациентите трябва да се наблюдават непрекъснато за ранни признаци на хипотензия, обструкция на дихателните пътища и кислородна десатурация.

Подобно на другите седативни лекарства е възможно да възникнат неволеви движения по време на оперативни процедури. При процедури, изискващи пълна неподвижност, тези движения могат да бъдат опасни.

Необходимо е да се осигури достатъчен период от време преди изписването на пациента, за да се осигури пълното му възстановяване след общата анестезия. Много рядко употребата на пропофол е свързана с период на безсъзнание след операцията, придружено от увеличен мускулен тонус. Това състояние е възможно да е предшествано или не от период на събуждане. Въпреки непосредственото възстановяване, необходимо е подходящо наблюдение и лечение по време на периода на безсъзнание.

Индукирани от пропофол усложнения обикновено не се установяват до 12 часа след приложението. Ефектите на пропофол, едновременно приложените лекарства, възрастта и състоянието на пациента трябва да се вземат предвид при консултирането на пациента относно:

- целесъобразността от това да бъдат придружавани при напускане на здравното заведение



- времето, за което да се въздържат от практикуването на сложни и възможно рискови дейности като шофиране
- употреба на други лекарства с потенциално седативно действие (например бензодиазепини, опиати, алкохол)

Както при другите интравенозни анестетици е необходима предпазливост при пациенти със сърдечни, респираторни, бъбречни или чернодробни увреждания, както и при хиповолемични или изтощени болни. Клирънсът на пропофол е зависим от кръвотока, следователно съпътстващо лечение, което намалява сърдечния дебит, ще намали и клирънса на пропофол. Пропофол не притежава ваголитична активност и прилагането му се свързва със съобщения за брадикардия (понякога силно изразена), а също и с асистолия. Може да се обмисли венозно приложение на антихолинергични средства преди въвеждането в анестезия или по време на поддържането на анестезия, особено когато има вероятност тонусът на вагуса да преобладава, или когато пропофол се използва с други продукти, които могат да предизвикат брадикардия.

Както и при други интравенозни анестетици, пациентите трябва да бъдат предупредени да избягват приема на алкохол поне 8 часа след приложение на пропофол. Особено внимание трябва да се обърне при болусно приложение по време на оперативни процедури при пациенти с остра дихателна недостатъчност или респираторна депресия.

Едновременната употреба с вещества, потискащи централната нервна система, например алкохол, общи анестетици или наркотични аналгетици, може да доведе до засилване на техните седативни ефекти. Може да възникне тежка сърдечна и кардиоваскуларна депресия при комбинирането на пропофол с потискащи ЦНС лекарства. Препоръчва се приложението на пропофол да се извършва след аналгетично приложение и дозата да бъде титрирана спрямо клиничния отговор (виж точка 4.5).

По време на въвеждане в анестезия е възможно да възникнат хипотензия и преходна апнея в зависимост от дозата и използването на премедикация или други лекарства. Хипотензията може да наложи вливане на течности интравенозно и намаляване на скоростта на приложение при поддържане на анестезията.

Съществува риск от възникване на гърч при приложението на пропофол на пациенти, страдащи от епилепсия.

Необходимо е наблюдение на пациенти с нарушения в липидния метаболизъм, както и при други състояния, изискващи внимателно приложение на мастни емулсии.

Не се препоръчва приложение при електроконвулсивна терапия.

Както и при другите анестетици е възможно възникване на сексуална дезинхибиция по време на периода на възстановяване.

Педиатрична популация

Употребата на пропофол не се препоръчва при новородени поради липса на достатъчно данни относно тези пациенти. Фармакокинетичните данни (виж точка 5.2) разкриват, че клирънсът е значително намален при новородени, и показва много малка междувидова вариабилност.

Предозиране може да възникне при прилагане на препоръчителни дози при по-големи деца и да доведе до тежка кардиоваскуларна депресия.

Пропофол не се препоръчва при деца под 3 години поради трудността в титрирането на малките количества.

Пропофол не бива да се използва при пациенти под 16-годишна възраст за седирание по време на интензивна терапия, тъй като безопасността и ефикасността при тази възрастова група не са доказани (виж точка 4.3).

Съвети относно използването на пропофол по време на интензивно лечение



Използването на пропофол по време на интензивна терапия е възможно да причини множество метаболитни и органични нарушения, които могат да доведат до смърт. Докладвани са метаболитна ацидоза, рабдомиолиза, хиперкалиемия, хепатомегалия, бъбречна недостатъчност, хиперлипидемия, сърдечна аритмия, Brugada-тип ЕКГ (издигане на ST-сегмента и ниска T-вълна) и бързо прогресираща сърдечна недостатъчност, обикновено неповлияваща се от инотропно лечение. Комбинация от тези събития са познати под името Propofol Infusion Syndrome. Най-често се проявяват при пациенти с травми на главата, деца с инфекции на респираторния тракт, които са получавали дози, надвишаващи препоръчаните за възрастни за седация по време на интензивно лечение.

Следните са основни рискови фактори за възникването на тези събития: намалена доставка на кислород до тъканите; сериозни неврологични травми и/или сепсис; високи дози на приложение на едно или повече от изброените: вазоконстриктори, стероиди, инотропни лекарства заедно с пропофол (обикновено в дози над 4 mg/kg/час за повече от 48 часа).

Лекарите и анестезиолозите трябва да вземат под внимание гореизброените рискови фактори и незабавно да спрат приложението на пропофол, когато горепосочените признаци се проявят. Всички седативни и терапевтични лекарства, използвани по време на интензивно лечение, трябва да бъдат титрирани така, че да се постигне оптимално доставяне на кислород и хемодинамични параметри. Пациенти с повишени интракраниално налягане (ИКН) трябва да получат подходящо лечение за подпомагане на мозъчното кръвоснабдяване и налягане по време на тези действия.

Лекуващите лекари са съветвани да не превишават дозата от 4 mg/kg/час.

Специално внимание изискват пациенти с нарушения в липидния метаболизъм, както и други състояния, при които трябва да се използват внимателно мастните емулсии.

Препоръчва се мониториране на липидните нива в кръвта при приложение на емулсията при пациенти, при които съществува риск от свръхнатрупване на липиди. Приложението на емулсията трябва да се коригира, ако се установи проблем при елиминирането на мазнините от организма. Ако на пациента се прилага едновременно друг липид е необходимо намаляване на дозата, като се вземе под внимание вливаното количество липиди при приложението на емулсията. 1,0 ml Профол съдържа приблизително 0,1 g мазнини.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий в 100 ml, тоест практически не съдържа натрий.

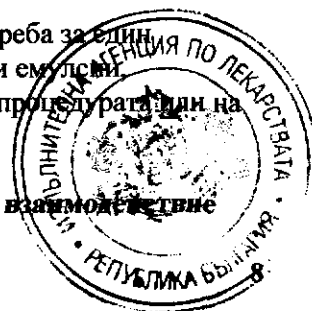
Допълнителни предпазни мерки:

Необходимо е внимание при приложение на пациенти с митохондриално заболяване. При тях може да се наблюдава влошаване на състоянието при подлагане на анестезия, операция или интензивно лечение. Препоръчва се поддържане на нормотермия, снабдяване с въглехидрати и достатъчна хидратация при такива пациенти. Ранните прояви на влошаването на митохондриалното заболяване и симптомите на propofol infusion syndrome могат да бъдат сходни.

Емулсията не съдържа антимикробни консерванти и представлява подходяща среда за растежа на микроорганизми. По тази причина тя трябва да се изтегли асептично в стерилна спринцовка или подаващо устройство, непосредствено след отваряне на ампулата или нарушаване на херметизиращото уплътнение на флакона. Въвеждането трябва да започне незабавно. Асептичността на емулсията и на приспособлението за инфузия трябва да се поддържа през целия инфузионен период. Всяка инфузионна течност, която се добавя към системата за вливане на емулсията, трябва да се въвежда близо до мястото на канюлата. Емулсията не трябва да се въвежда през микробиологичен филтър.

Профол и всяка спринцовка, която съдържа Профол, са за еднократна употреба за един пациент. В съответствие с установените указания за използване на липидни емулсии, инфузията на пропофол не бива да надвишава 12 часа. При завършване на процедурата или на 12-ия час, резервоарът и инфузионната линия трябва да се подменят.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Лекарственият продукт е използван в комбинация със спинална или епидурална анестезия, както и с често използвани средства за премедикация, невромускулни блокери, инхалационни анестетици; не е установена фармакологична несъвместимост. Може да са нужни по-ниски дози на пропофол в случаите, когато общата анестезия се използва като допълнение към регионални анестетични методи.

Сериозна хипертензия е докладвана при приложение на пропофол при пациенти, лекувани с рифампицин.

Едновременното приложение с други лекарства, потискащи ЦНС, като такива за премедикация, инхалационни анестетици и аналгетици, могат да усилят седативния и анестетичен ефект на пропофол, както и кардиореспираторната депресия (виж точка 4.4).

При пациенти, които приемат валпроат, е отбелязана необходимост от по-ниски дози на пропофол. При едновременна употреба може да се обмисли намаляване на дозата на пропофол.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на пропофол по време на бременност не е установена. Пропофол не бива да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Пропофол обаче е бил използван при прекъсване на бременността в първото тримесечие.

Пропофол преминава през плацентата и приложението му може да е съпроводено с неонатална депресия. Той не трябва да се употребява за анестезия в акушерството, освен ако не е абсолютно необходимо.

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене:

Проучвания при кърмещи жени показват, че малки количества пропофол се екскретират с кърмата. Жените не бива да кърмят 24 часа след приложение на пропофол. Кърмата, произведена по време на този период, не бива да бъде използвана.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пропофол оказва умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да са информирани, че способността за изпълнение на задачи, които изискват внимание, като шофиране и работа с машини, може да бъде увредена известно време след прекарана обща анестезия.

Индуцирани от пропофол усложнения обикновено не се установяват до 12 часа от приложението.

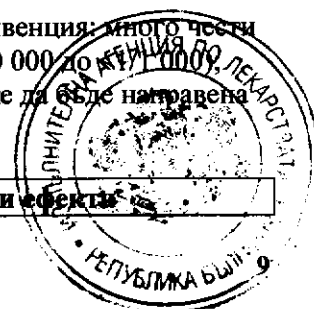
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общи

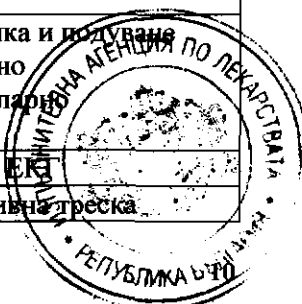
При индукция и поддържане на анестезия или седация обикновено рядко се наблюдава възбуда. Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са фармакологично предвидимите нежелани ефекти на анестетиците, като хипотензия. Типа, тежестта и честотата на нежеланите реакции са в зависимост от състоянието на пациентите и оперативните и терапевтични процедури, на които те биват подложени.

Честотата на нежеланите реакции е определена въз основа на следната конвенция: много често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Система орган клас	Честота	Нежелани ефекти
--------------------	---------	-----------------



Нарушения на имунната система	Много редки	Анафилаксия – може да включва ангиоедем, бронхоспазм, зачервяване и хипотензия
Нарушения на метаболизма и храненето	С неизвестна честота (9)	Метаболитна ацидоза (5), хиперкалиемия (5), хиперлипидемия (5)
Психиатрични нарушения	С неизвестна честота (9)	Еуфорично настроение. Лекарствена злоупотреба и лекарствена зависимост (8)
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие във фазата на възстановяване
	Редки	Епилептоформени движения, включително конвулсии и опистотонус по време на въвеждане, поддържане и възстановяване от анестезия
	Много редки	Следоперативно безсъзнание
	С неизвестна честота (9)	Неволеви движения
Сърдечни нарушения	Чести	Брадикардия (1)
	Много редки	Белодробен едем
	С неизвестна честота (9)	Сърдечна аритмия (5), сърдечна недостатъчност (5), (7)
Съдови нарушения	Чести	Хипотензия (2)
	Нечести	Тромбоза и флебит
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Чести	Преходна апнея по време на въвеждане в анестезия
	С неизвестна честота (9)	Респираторна депресия (дозозависима)
Гастроинтестинални нарушения	Чести	Гадене и повръщане във фазата на възстановяване
	Много редки	Панкреатит
Чернодробни нарушения	С неизвестна честота (9)	Хепатомегалия (5)
Нарушения на скелетно-мускулната система и съединителната тъкан	С неизвестна честота (9)	Рабдомиолиза (3), (5)
Нарушения на отделителната система	Много редки	Обезцветяване на урината при продължително приложение
	С неизвестна честота (9)	Бъбречна недостатъчност (5)
Нарушения на репродуктивната система и на гърдата	Много редки	Сексуална дезинхибиция
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на приложение (4)
	Много редки	Некроза на тъканите (10) след случайно приложение извън съда
	С неизвестна честота (9)	Локална болка и подуване след случайно екстраваскуларно приложение
Изследвания	С неизвестна честота (9)	Brugada-тип ЕКГ
Травми, отравяния и	Много редки	Постоперативна треска



процедурни усложнения		
-----------------------	--	--

- (1) Тежка брадикардия настъпва рядко. Докладвани са изолирани случаи на прогресиране до асистолия.
- (2) Понякога хипотензията може да наложи интравенозно вливане на флуиди и намаляване скоростта на приложение на пропофол.
- (3) Много рядко са съобщавани случаи на рабдомиолиза при приложение на дози над 4 mg/kg/час по време на интензивно лечение.
- (4) Болката може да бъде намалена при приложение в големите вени на предмишницата или лакътната ямка. Възможно е и пропофол да бъде смесен с лидокаин.
- (5) Комбинация от тези нежелани ефекти, известна като Propofol Infusion Syndrome, може да се случи при сериозно болни пациенти с множество рискови фактори за възникването им (виж точка 4.4).
- (6) Brugada-тип ЕКГ (издигане на ST-сегмента и ниска Т-вълна).
- (7) Бързо прогресираща сърдечна недостатъчност (в някои случаи с фатален изход) при възрастни. В тези случаи сърдечната недостатъчност обикновено не се повлиява от инотропно лечение.
- (8) Злоупотреба и лекарствена зависимост могат да възникнат най-често при здравни специалисти
- (9) От наличните клинични данни не може да бъде направена оценка.
- (10) Наблюдава се некроза при нарушение жизнеността на тъканите. Докладвани са дистония и дискинезия.

Локални реакции

Болка на мястото на приложение може да възникне по време на въвеждане в анестезия и може да бъде минимизирана чрез едновременно прилагане с лидокаин и при използване на големите вени на предмишницата и лакътната ямка. Рядко възникват тромбози и флебит. Случайни клинични екстравазации и проучвания при животни показват минимална реакция на тъканите. Не се наблюдава локален ефект върху тъканите при интраартериално инжектиране върху животни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“, № 8, 1303 София, Тел.: + 35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Случайното предозиране може да причини кардиореспираторна депресия. Респираторната депресия трябва да се лекува чрез изкуствена вентилация с кислород. Сърдечно-съдовата депресия може да наложи поставяне на главата на пациента на ниско, а в тежки случаи и употребата на плазмени заместители и пресорни лекарствени продукти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други общи анестетици
АТС код: N01AX10

Механизъм на действие

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) е краткодействащ общ анестетик с бързо начало на действие – около 30 секунди. Възстановяването обикновено е бързо. Механизмът на действие, както и при останалите анестетици, не е напълно изяснен. Счита се, че седативният/анестезиращ ефект на пропофол се реализира чрез позитивна модулация на инхибиращата функция на невротрансмитера GABA върху лигандсвързаните GABA рецептори.

Фармакодинамични ефекти



Обикновено спадане на средните стойности на артериалното кръвно налягане и леки промени в сърдечната честота се наблюдават при приложение на пропофол за въвеждане и поддържане на анестезия. Хемодинамичните параметри обикновено остават относително стабилни по време на поддържане на анестезията и честотата на възникване на неблагоприятни хемодинамични промени е ниска.

Въпреки че след приложение на пропофол може да настъпи дихателна депресия, всички последици са сходни с тези при другите интравенозни анестетици и са лесно управляеми в клиничната практика.

Пропофол намалява мозъчния кръвоток, интракраниалното налягане и мозъчния метаболизъм. Намаляването на интракраниалното налягане е по-значимо при пациенти с повишено базово ИКН.

Клинична ефикасност и безопасност

Възстановяването от анестезия обикновено е бързо и пълно, с редки случаи на главоболие и постоперативно гадене и повръщане. Като цяло случаите на следоперативно гадене и повръщане след анестезия с пропофол са по-редки, отколкото при анестезия с инхалационни анестетици. Има данни, че това е свързано с намаления еметичен потенциал на пропофол.

Пропофол не инхибира синтеза на адренокортикоидните хормони в концентрации, достигани в клинични условия.

Педиатрична популация

Ограничени изследвания върху продължителността на пропофол-базираната анестезия при деца показват непроменена безопасност и ефикасност в продължение на приложение до 4 часа. Литературни данни за продължителна употреба при деца разкриват липса на промени в безопасността и ефикасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При приложение на пропофол за поддържане на анестезия, кръвните концентрации достигат равновесни (steady state) стойности при прилаганата скорост.

Разпределение

Пропофол се разпределя в голяма степен и бързо се елиминира от организма (общ клирънс 1.5 – 2 l/min).

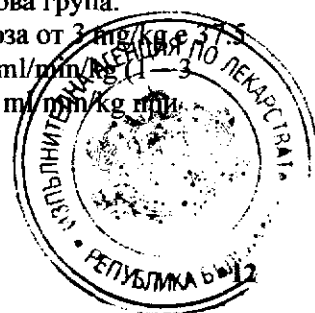
Елиминиране

Намаляването на концентрацията на пропофол след болус доза или след преустановяване на инфузията може да се опише с отворен трикомпартиментен модел с много бързо разпределение (полуживот 2 – 4 минути), бързо елиминиране (полуживот 30 – 60 минути), и по-бавна крайна фаза, по време на която пропофол се преразпределя в по-слабо кръвоснабдените тъкани. Елиминирането се осъществява чрез метаболитни процеси главно в черния дроб, където е зависимо от кръвотока, за образуване на неактивни конюгати на пропофол и съответстващия му квинол, които се отделят с урината.

След еднократна доза от 3 mg/kg интравенозно, съотношението клирънс/kg телесно тегло на пропофол се увеличава с възрастта както следва: средният клирънс е значително по-нисък при новородени < 1 месец (n = 25) (20 ml/kg/min) в сравнение с по-големи деца (n = 36, възраст между 4 месеца - 7 години). Освен това интериндивидуалната вариабилност е значителна при новородени (от 3.7 - 78 ml/kg/min). Поради тези ограничени експериментални данни, които показват голяма вариабилност, няма препоръки за дозиране за тази възрастова група.

Средният клирънс на пропофол при по-големи деца след единична болус доза от 3 mg/kg е 21.5 ml/min/kg (4 – 24 месеца) (n = 8), 38.7 ml/min/kg (11 – 43 месеца) (n = 6), 48 ml/min/kg (1 – 3 години) (n = 12), 28.2 ml/min/kg (4 – 7 години) (n = 10) при сравнение с 23.6 ml/min/kg при възрастни (n = 6).

Линейност



Фармакокинетиката на пропофол е в линейна зависимост от препоръчителните инфузионни скорости.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Пропофол е лекарство, за което е натрупан богат клиничен опит. Цялата информация, необходима на предписващия лекар, е представена в Кратката характеристика на продукта.

Публикувани проучвания върху животни (включително примати) при дози, които водят от лека до умерена анестезия, показват, че използването на анестетици по време на бързото развитие на мозъка или синаптогенезата води до загуба на клетки в развиващия се мозък, която може да бъде свързана с продължителни когнитивни дефекти. Клиничната значимост на тези неклинични данни е неизвестна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Соево масло
Глицерол
Яйчен лецитин
Натриев олеат
Азот
Вода за инжекции
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Невромускулно-блокиращи агенти като атракуриум и мивакуриум не трябва да се прилагат през една и съща венозна система с пропофол без предварително да се промие системата. Пропофол не бива да се смесва преди употреба с други инжекционни или инфузионни разтвори, освен 5% разтвор на декстроза в стъклени флакони или разтвор на лидокаин в пластмасови спринцовки.

Пропофол не бива да се прилага през една и съща венозна система с кръв или плазма, въпреки че не е изяснено клиничното значение. *In vitro* проучванията показват, че глобуларният компонент на средата на емулсията образува агрегати, когато е в контакт с човешка плазма.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C! Да не се замразява!

6.5 Данни за опаковката

Стъклени флакони от 10, 20, 50 и 100 ml с гумени запушалки, съдържащи пропофол в концентрация 10 mg/ml. Флаконите от 10 ml съдържат 100 mg пропофол, тези от 20 ml – 200 mg пропофол, от 50 ml – 500 mg пропофол и от 100 ml – 1000 mg пропофол. Опаковани са в картонени кутии, които могат да съдържат един, пет или десет флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Опаковките трябва да се разклатят преди употреба.



Всяко неизползвано количество от лекарствения продукт трябва да се унищожи по подходящ начин след употреба.

Емулсията не трябва да се смесва с инфузионни или инжекционни разтвори преди употреба. Въпреки това тя може да се приложи едновременно чрез Y-конектор, разположен близо до мястото на инжектиране, със следните разтвори:

1. 5% разтвор на декстроза за интравенозна инфузия;
2. 0,9% разтвор на натриев хлорид за интравенозна инфузия;
3. Разтвор за интравенозна инфузия на 4% декстроза и натриев хлорид.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Baxter Holding B.V.,
Kobaltweg 49, 3542CE Utrecht,
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060028

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 30.01.2006 г.

Дата на последно подновяване: 10.08.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2021

