

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Anesia 20 mg/ml injekční/infuzní emulze.

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekční/infuzní emulze obsahuje 20 mg propofolu.

Jedna 50ml injekční lahvička obsahuje 1000 mg propofolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jeden ml injekční/infuzní emulze obsahuje: čištěný sójový olej 50 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní emulze.

Bílá mléčná emulze typu olej ve vodě.

Osmolalita: 250 až 390 mosmol/kg.

pH mezi 6,00 a 8,50

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Anesia je krátkodobě působící intravenózní anestetikum pro:

- úvod a vedení anestezie u dospělých a dětí starších 3 let,
- sedaci u ventilovaných pacientů starších 16 let během intenzivní péče,
- sedaci u dospělých a dětí starších 3 let během chirurgických procedur a diagnostických postupů, buď samostatně, nebo v kombinaci s lokální nebo regionální anestezií.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Anesia může být podána pouze lékaři, kteří byli proškoleni v oboru anesteziologie nebo intenzivní péče. Sedaci nebo anestezii pomocí přípravku Anesia a chirurgickou proceduru nebo diagnostický postup nemá provádět stejná osoba.

Srdeční, oběhové a respirační funkce je nutné průběžně monitorovat (např. EKG, pulsní oxymetrie). Obvyklá zařízení, která se používají v případě výskytu příhod během anestezie nebo sedace, musí být neustále připravena k použití.

Dávkování má být upraveno individuálně s ohledem na premedikaci a reakci pacienta.

Obvykle je zapotřebí další podání analgetik.  
Podání bolusů přípravku Anesia se nedoporučuje.

### ***Anestezie pro dospělé:***

#### Úvod do anestezie:

K úvodu do anestezie má být Anesia titrována rychlostí 20 až 40 mg propofolu každých 10 sekund prostřednictvím infuzní pumpy až do fáze bezvědomí.

U většiny dospělých mladších 55 let je obvykle vyžadována celková dávka 1,5 až 2,5 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti.

U pacientů se stupněm rizika III nebo IV dle ASA, zejména v případě předchozího poškození srdce a u starších pacientů může být zapotřebí snížit celkové dávkování přípravku Anesia až na 1 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti, přičemž je Anesia podávána nižší rychlostí infuze (přibližně 20 mg propofolu každých 10 sekund).

#### Vedení anestezie:

K udržování anestezie prostřednictvím kontinuální infuze musí být u každého jednotlivého pacienta upraveno dávkování a rychlost infuze.

V zájmu udržení anestezie na uspokojivé hladině je dostačující dávka obvykle 4 až 12 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu.

U starších pacientů v celkově špatném zdravotním stavu nebo s hypovolemií a pacientů se stupněm rizika III nebo IV dle ASA, lze dávkování přípravku Anesia snížit až na 4 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu.

### ***Anestezie u dětí od 3 let věku***

#### Úvod do anestezie

K úvodu do anestezie je Anesia titrována pomalu, až do projevu klinických známek nástupu anestezie. Dávka má být upravena podle věku a/nebo tělesné hmotnosti. Většina dětí starších 8 let vyžaduje k úvodu do anestezie přibližně 2,5 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti. V případě mladších dětí může být požadovaná dávka vyšší (2,5 až 4 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti). U pacientů se stupněm rizika III nebo IV dle ASA jsou doporučeny nižší dávky (viz bod 4.4).

#### Vedení anestezie

Vedení anestezie požadované hloubky lze dosáhnout podáním přípravku Anesia formou infuze. Požadované dávkování se u pacientů značně liší, nicméně požadovaného stavu anestezie je obvykle dosaženo při dávkách v rozsahu 9 až 15 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu. U mladších dětí může být požadovaná dávka vyšší.

U pacientů se stupněm rizika III a IV dle ASA jsou doporučeny nižší dávky (viz bod 4.4).

Zatím nejsou k dispozici dostatečné informace o použití u dětí mladších 3 let.

### ***Sedace u pacientů starších 16 let během intenzivní péče***

K sedaci u ventilovaných pacientů během intenzivní péče má být Anesia podávána ve formě kontinuální infuze. Dávkování je založeno na požadované hloubce sedace. Požadovaných hloubek sedace lze obvykle dosáhnout podáním dávek v rozsahu 0,3 až 4,0 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu. (viz bod 4.4).

Přípravek Anesia nelze použít k sedaci u dětí ve věku 16 let a mladších v rámci intenzivní péče.

Podávání přípravku Anesia k sedaci v rámci intenzivní péče pomocí systému TCI se nedoporučuje.

### ***Sedace u dospělých během chirurgických procedur a diagnostických postupů***

Při podání přípravku Anesia k sedaci během chirurgických procedur a diagnostických postupů musí být pacient průběžně monitorován s ohledem na první známky snížení krevního tlaku, obstrukce dýchacích cest a nedostatku kyslíku. Obvyklá nouzová zařízení, která se používají v případě výskytu příhod, musí být neustále připravena k použití.

K úvodu do anestezie je obvykle podáno 0,5 až 1,0 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti po dobu 1 až 5 minut. K vedení anestezie se dávkování stanoví na základě požadované hloubky sedace a obvykle se pohybuje v rozsahu 1,5 až 4,5 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu.

U pacientů se stupněm rizika III a IV dle ASA může být zapotřebí nižší dávkování a pomalejší podání. U pacientů starších 55 let může být také zapotřebí nižší dávkování.

#### ***Poznámka***

V případě starších pacientů jsou pro úvod do anestezie pomocí přípravku Anesia vyžadovány menší dávky. Je třeba vzít v úvahu celkový zdravotní stav pacienta a jeho věk. Snížená dávka má být podávána pomaleji a titrována podle reakce.

I při použití přípravku Anesia k vedení anestezie a k sedaci má být rychlost infuze a zvolená koncentrace propofolu v krvi snížena. U pacientů se stupněm rizika III a IV dle ASA je zapotřebí dodatečné snížení dávky a rychlosti infuze. Starším pacientům nemají být podány žádné bolusové injekce (jednotlivé nebo opakované), protože může dojít k oběhové a respirační depresi.

### ***Sedace během chirurgických procedur a diagnostických postupů u dětí od 3 let věku***

Dávkování a intervaly mezi dávkami se volí na základě požadované hloubky sedace a klinické odpovědi. K úvodu do sedace je pro většinu pediatrických pacientů zapotřebí dávka 1 až 2 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti. Vedení sedace je prováděno titrací přípravku Anesia prostřednictvím infuze, dokud není dosaženo požadované hloubky sedace. U většiny pacientů je zapotřebí 1,5 až 9 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu.

U pacientů se stupněm rizika III a IV dle ASA mohou být zapotřebí nižší dávky.

**Přípravek Anesia nelze použít k sedaci u dětí ve věku 16 let a mladších v rámci intenzivní péče.**

#### ***Způsob podání***

Injekční lahvičky je třeba před použitím protřepat.

Anesia neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační látky a její složení tak usnadňuje růst mikroorganismů. Proto musí být emulze **okamžitě** použita.

Jak u přípravku Anesia, tak u infuzního zařízení používaného v době infuze musí být dodrženy přísné aseptické podmínky. Přidání léků nebo tekutin do probíhající infuze přípravku Anesia musí probíhat v těsné blízkosti kanyly.

Při použití přípravku Anesia nesmí být použity žádné bakteriální filtry.

Doba trvání infuze přípravku Anesia z **jednoho** infuzního systému nesmí překročit 12 hodin, jak je obvyklé u tukových emulzí. Po dokončení infuze, nejpozději však po 12 hodinách, nesmí být zbytkové

množství přípravku Anesia ani infuzní systém dále používány. V případě potřeby je nutné infuzní systém vyměnit.

Přípravek Anesia nesmí být mísen s jinými injekčními nebo infuzními roztoky. Současné podání přípravku Anesia s injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%), injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem chloridu sodného 1,8 mg/ml (0,18%) a glukózy 40 mg/ml (4%) a injekčním roztokem lidokainu 10 mg/ml (1%) bez konzervačních látek je však možné prostřednictvím Y-konektoru v blízkosti místa vpichu.

Ke zmírnění bolesti v místě vpichu má být Anesia podána do větší cévy nebo může být před úvodem do anestezie pomocí přípravku Anesia podán injekční roztok lidokainu.

Svalová relaxancia atrakurium a mivakurium nemají být podávána stejnou intravenózní linkou jako Anesia, pokud nebyla propláchnuta.

Obsah injekční lahvičky a příslušného infuzního systému jsou určeny pouze k **jednorázovému** použití u **jednoho** pacienta.

#### ***Doba podávání***

Doba podávání přípravku Anesia nesmí trvat déle než 7 dní.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Anesia nepoužívejte:

- v případě hypersenzitivity na léčivou látku, sóju, arašidy nebo na kteroukoli další složku emulze uvedenou v bodě 6.1,
- k anestezii u dětí do 3 let věku,
- k sedaci u pacientů ve věku 16 let nebo mladších v rámci intenzivní péče (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při podání přípravku Anesia k sedaci během chirurgických procedur a diagnostických postupů musí být pacient průběžně monitorován s ohledem na první známky snížení krevního tlaku, obstrukce dýchacích cest a nedostatku kyslíku.

Stejně jako u jiných sedativ mohou i při podání přípravku Anesia k sedaci během chirurgických procedur nastat spontánní pohyby pacienta. U procedur, při kterých je nutné, aby byl pacient imobilní, mohou tyto pohyby ohrozit úspěšnost operace.

Bylo hlášeno zneužití a závislost na propofolu, především ze strany zdravotnického personálu. Stejně jako u všech přípravků pro celkovou anestezii se nesmí používat, aniž by byly zajištěny průchodné dýchací cesty, jinak existuje riziko smrtelných respiračních obtíží.

Po podání přípravku Anesia a před propuštěním pacienta je nutné zajistit, že se pacient z anestezie zcela zotavil.

V jednotlivých případech může při podání přípravku Anesia nastat pooperační fáze bezvědomí, která může být doprovázena zvýšeným svalovým tonem. Výskyt tohoto jevu závisí na tom, zda byl pacient předtím vzhůru. Přestože pacient spontánně nabude vědomí, pacienta v bezvědomí je třeba intenzivně sledovat.

Poruchy způsobené přípravkem Anesia nejsou obvykle pozorovány déle než 12 hodin.

Při vysvětlování účinku přípravku Anesia pacientovi a při učinění následujících doporučení má lékař vzít v úvahu typ procedury, současně podaná léčiva, věk a stav pacienta.

- Pacient se má vrátit domů pouze v doprovodu jiné osoby.
- Pacient má být informován o tom, kdy je možné znovu provádět manuální činnosti nebo činnosti vyžadující zručnost/rizikové činnosti (např. obsluha motorového vozidla).
- Pacient má být upozorněn na skutečnost, že užívání jiných sedativ (např. benzodiazepinu, opiátů, alkoholu) může poruchy prodloužit a zesílit.

Stejně jako u jiných intravenózních anestetik má být Anesia podávána pomaleji než obvykle a se zvláštní opatrností u pacientů se srdečními, respiračními, renálními a jaterními poruchami, hypovolemií nebo u pacientů v celkově zhoršeném zdravotním stavu (viz bod 4.2).

Pokud je to možné, před podáním léku má být kompenzována srdeční, oběhová a respirační nedostatečnost a také hypovolemie.

V případě pacientů se závažným poškozením srdce musí být Anesia podávána s odpovídající opatrností a v kombinaci s intenzivním monitorováním.

Výrazný náhlý pokles krevního tlaku může vyžadovat podání náhrad plazmy, případně vazokonstriktorů, a pomalejší podávání přípravku Anesia. U pacientů se sníženou koronární nebo mozkovou perfuzí, případně s hypovolemií, má být vzata v úvahu možnost masivního náhlého poklesu krevního tlaku.

Clearance propofolu závisí na průtoku krve. Pokud se tedy současně užívají léky, které snižují srdeční výdej, sníží se také clearance propofolu.

Propofol nemá vagolytický účinek. Použití bylo spojeno s výskytem bradykardie s příležitostným závažným důsledkem (srdeční zástava). Proto v situacích, kde se dříve vyskytoval vysoký vagální tonus nebo je Anesia podávána s jinými léky, což může vést ke snížení srdeční frekvence, je třeba před nebo během anestezie pomocí přípravku Anesia uvážit intravenózní podání anticholinergika.

Použití přípravku Anesia u pacientů s epilepsií může vyvolat záchvat.

Před opakovaným nebo delším (> 3 hodiny) používáním propofolu u malých dětí (< 3 roky věku) a těhotných žen je třeba vzít v úvahu přínosy a rizika plánovaného postupu, protože v předklinických studiích jsou hlášeny případy neurotoxicity; viz bod 5.3.

#### Pediatrická populace

Použití přípravku Anesia u novorozenců se nedoporučuje, protože tato skupina pacientů nebyla dostatečně hodnocena.

Farmakokinetické údaje (viz bod 5.2) naznačují, že u novorozenců je clearance propofolu značně snížena a mezi jednotlivými jedinci se značně liší. Při používání dávek, které jsou doporučeny u starších dětí, může dojít k předávkování, což může vést k závažné oběhové a respirační depresi (viz bod 4.8).

Přípravek Anesia se nedoporučuje používat u dětí mladších 3 let, protože odpovídající titraci propofolu u malých dětí lze provádět pouze s obtížemi kvůli mimořádně malému požadovanému objemu.

U pacientů ve věku 16 let a mladších se Anesia nesmí používat k sedaci během intenzivní péče, protože bezpečnost a účinnost přípravku Anesia pro účely sedace nebyla u této věkové skupiny validována (viz bod 4.3).

### Poznámky týkající se intenzivní lékařské péče

Použití infuzí s emulzí propofolu k sedaci v rámci intenzivní péče je spojeno s řadou metabolických poruch a orgánových selhání, které mohou vést ke smrti.

Kromě toho byl také hlášen kombinovaný výskyt následujících nežádoucích účinků: metabolická acidóza, rhabdomyolýza, hyperkalemie, hepatomegalie, renální selhání, hyperlipidemie, srdeční arytmie, EKG typ Brugada (elevace úseku ST ve tvaru sedla nebo stanu v pravých prekordiálních svodech [V1-V3] a konkávní T vlny) a/nebo rychle postupující selhání srdce, které obvykle nebylo možné léčit podpůrnými inotropními terapeutickými opatřeními.

Kombinace těchto účinků se také nazývá „Syndrom propofolové infuze“.

Tyto účinky byly nejčastěji pozorovány u pacientů se závažnými poraněními hlavy a u dětí s infekcí dýchacích cest, kterým byly podány větší dávky, než jaké se předpokládají u dospělých pro účely sedace během intenzivní péče.

Za významné rizikové faktory pro vznik této komplikace se považují následující faktory: nízká saturace kyslíkem v tkáni, závažné neurologické poškození a/nebo sepse, vysoké dávky jednoho nebo více z následujících léků: vazokonstriktory, steroidy nebo inotropní přípravky a/nebo propofol (obvykle v dávkách > 4 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu po dobu delší než 48 hodin).

Předepisující lékař si má být vědom těchto možných nežádoucích účinků u pacientů s rizikovými faktory popsanými výše a okamžitě přerušit používání propofolu, pokud se vyskytnou výše popsané příznaky. Všechna sedativa a léky, které jsou podávány během intenzivní péče, mají být titrovány tak, aby byl zajištěn optimální přívod kyslíku a hemodynamické parametry zůstaly optimalizovány. V případě těchto změn v terapii mají pacienti se zvýšeným nitrolebním tlakem podstoupit příslušnou léčbu, která podporuje mozkovou perfuzi. Ošetřující lékař se má v maximální možné míře ujistit, že doporučená dávka 4 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu není překročena. Pozornost je nutné věnovat poruchám lipidového metabolismu nebo jiným poruchám, v jejichž důsledku se emulze obsahující tuky mají používat opatrně.

Pokud se Anesia používá u pacientů s podezřením na zvýšené hodnoty lipidů v krvi, doporučuje se kontrola parametrů metabolismu lipidů. Pokud analýza prokáže poruchu metabolismu tuků, má být podání přípravku Anesia adekvátně upraveno. V případě pacientů, kteří současně dostávají parenterální výživu, má být vzato v úvahu množství lipidů podaného v důsledku podání přípravku Anesia. 1,0 ml přípravku Anesia obsahuje 0,1 g tuků.

### Další bezpečnostní opatření

Pacienti s mitochondriálními poruchami mají být léčeni s opatrností. Pokud tito pacienti podstupují anestezii nebo jsou podrobeni chirurgické proceduře nebo intenzivní péči, může u nich dojít k exacerbaci jejich onemocnění. U těchto pacientů se doporučuje udržovat normální tělesnou teplotu, podávat cukry a dodávat dostatečné množství tekutin. Časně známky exacerbace mitochondriální poruchy a syndromu propofolové infuze mohou být podobné.

Anesia neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační látky a její složení tak usnadňuje růst mikroorganismů.

Pokud je Anesia podána v kombinaci s lidokainem, je třeba vzít na vědomí, že lidokain nesmí být podán pacientům s hereditární akutní porfýrií.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Anesia je kompatibilní s jinými látkami používanými k anestezii (premedikace, svalová relaxancia, inhalační anestezie, analgetika, lokální anestetika). V případě regionálních anestetických procedur mohou být zapotřebí menší dávky přípravku Anesia. Nebyly pozorovány žádné známky závažných interakcí. Některé z uvedených přípravků mohou snižovat krevní tlak nebo narušit dýchání, takže může při použití přípravku Anesia docházet ke kumulativním účinkům. U pacientů, kteří byli léčeni rifampicinem, bylo při úvodu do anestezie pomocí propofolu hlášeno výrazné snížení krevního tlaku.

Pokud jsou před anestezií dodatečně podány opiáty, může se častěji a po delší dobu vyskytnout apnoe.

U pacientů, kteří užívají valproát, byla pozorována nutnost nižších dávek propofolu. V případě současného užívání lze zvážit snížení dávky propofolu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Bezpečnost propofolu během těhotenství nebyla prokázána. Proto má být Anesia podávána během těhotenství pouze tehdy, je-li to nezbytně nutné.

Propofol prochází placentou a u novorozenců může být spojován s depresí vitálních funkcí (viz také bod 5.3). Přípravek Anesia lze použít jako anestezii v případě ukončení těhotenství.

Vysoké dávky (více než 2,5 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti k uvedení do anestezie nebo 6 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu k udržování anestezie) nemají být podávány.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

##### Kojení

Studie s kojícími ženami prokázaly, že propofol se v malém množství vylučuje do lidského mateřského mléka. Matky proto mají přerušit kojení až na 24 hodin po podání přípravku Anesia a příslušné mateřské mléko zlikvidovat.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání přípravku Anesia má být pacient po odpovídající dobu sledován. Pacienti mají být upozorněni na skutečnost, že schopnost účastnit se silničního provozu a obsluhovat stroje může být po určitou dobu po podání přípravku Anesia narušena. Poruchy způsobené přípravkem Anesia nejsou obvykle pozorovány déle než 12 hodin (viz bod 4.4). Pacient se může vrátit domů pouze v doprovodu jiné osoby a nesmí konzumovat alkohol.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Úvod do anestezie, udržování anestezie a sedace pomocí propofolu je obvykle mírný proces doprovázený pouze několika známkami excitace. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou farmakologicky předvídatelné účinky anestetik/sedativ, jako je například hypotenze a respirační deprese. Typ, závažnost a četnost těchto účinků, které byly při používání propofolu pozorovány u pacientů, závisí na zdravotním stavu pacienta, typu procedury a přijatých terapeutických opatřeních. Ukazatel četnosti nežádoucích účinků je založen na následujících kategoriích:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ )  
Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ )  
Velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ )  
není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Zejména byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

| <b>Třídy orgánových systémů</b>                      | <b>Ukazatele četnosti</b> | <b>Nežádoucí účinky</b>                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy imunitního systému                           | Velmi vzácné              | závažné alergické reakce (anafylaxe), které mohou zahrnovat angioedém, bronchospasmus, erytémy a hypotenzi                                                                                                |
| Poruchy metabolismu a výživy                         | Není známo                | Metabolická acidóza <sup>5</sup> , hyperkalemie <sup>5</sup> , hyperlipidemie <sup>5</sup>                                                                                                                |
| Psychiatrické poruchy                                | Není známo                | euforická nálada ve fázi probouzení, abúzus léku a závislost na léku <sup>8</sup>                                                                                                                         |
| Poruchy nervového systému                            | Časté                     | Spontánní pohyby a svalové spazmy během úvodu do anestezie, bolest hlavy během fáze probouzení                                                                                                            |
|                                                      | Vzácné                    | Pocit závratě, třesavka a vnímání chladu během fáze probouzení, epizody podobné epilepsii se záchvaty a opistotonem během úvodu, vedení a fáze probouzení (velmi vzácně opožděné o hodiny až několik dní) |
|                                                      | Velmi vzácné              | pooperační bezvědomí (viz také bod 4.4)                                                                                                                                                                   |
|                                                      | Není známo                | Mimovolní pohyby                                                                                                                                                                                          |
| Srdeční poruchy                                      | Časté                     | Bradykardie <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                  |
|                                                      | Velmi vzácné              | Plicní edém                                                                                                                                                                                               |
|                                                      | Není známo                | Arytmie <sup>5</sup> , srdeční selhání <sup>5,7</sup>                                                                                                                                                     |
| Cévní poruchy                                        | Časté                     | Hypotenze <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                    |
|                                                      | Méně časté                | Trombóza a flebitida                                                                                                                                                                                      |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy           | Časté                     | Hyperventilace a kašel během úvodu do anestezie, dočasná apnoe během úvodu do anestezie                                                                                                                   |
|                                                      | Méně časté                | Kašel během vedení terapie                                                                                                                                                                                |
|                                                      | Vzácné                    | Kašel během fáze probouzení                                                                                                                                                                               |
|                                                      | Není známo                | Respirační deprese (v závislosti na dávkování)                                                                                                                                                            |
| Gastrointestinální poruchy                           | Časté                     | Singultace během úvodu, nevolnost a zvracení během fáze probouzení                                                                                                                                        |
|                                                      | Velmi vzácné              | Pankreatitida                                                                                                                                                                                             |
| Poruchy jater a žlučových cest                       | Není známo                | Hepatomegalie <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Není známo                | Rhabdomyolýza <sup>3,5</sup>                                                                                                                                                                              |
| Poruchy ledvin a močových cest                       | Velmi vzácné              | Zbarvení moči po delší době podávání přípravku Anesia                                                                                                                                                     |
|                                                      | Není známo                | Renální selhání <sup>5</sup>                                                                                                                                                                              |



|                                            |              |                                                                                      |
|--------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy reprodukčního systému a prsu       | Velmi vzácné | Ztráta sexuálních zábran                                                             |
|                                            | Není známo   | Priapismus                                                                           |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace  | Velmi časté  | Lokální bolest v průběhu první injekce <sup>4</sup>                                  |
|                                            | Časté        | Návaly horka během úvodu do anestezie                                                |
|                                            | Velmi vzácné | Závažné reakce tkáně a nekróza tkáně <sup>9</sup> po chybné extravaskulární aplikaci |
|                                            | Není známo   | Lokální bolest, zduření po chybné extravaskulární aplikaci                           |
| Vyšetření                                  | Není známo   | EKG typ Brugada <sup>5,6</sup>                                                       |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | Velmi vzácné | Pooperační horečka                                                                   |

Po současném podání lidokainu se mohou objevit následující nežádoucí účinky: závrať, zvracení, ospalost, křeče, bradykardie, arytmie a šok.

Sójový olej může velmi vzácně vyvolat alergické reakce.

1. Závažná bradykardie je vzácná. V některých individuálních případech byla hlášena progresse až do asystolie včetně.
2. Příležitostně může snížení krevního tlaku vést k nutnosti terapie náhrady objemu tekutin a snížení rychlosti podání přípravku Anesia.
3. Velmi vzácně byla hlášena rhabdomyolýza, pokud byla Anesia podána ve vysokých dávkách 4 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti za hodinu k sedaci v rámci intenzivní péče.
4. Tomu lze většinou zabránit současným podáním lidokainu a podáním léku do větších cév na předloktí nebo v jamce před loktem.
5. Kombinace těchto účinků, která se také nazývá „syndrom propofolové infuze“, se vyskytuje u těžce nemocných pacientů, kteří mají často více rizikových faktorů k rozvoji těchto příhod (viz také bod 4.4).
6. Brugada syndrom – zvýšené ST segmenty a konkávní T vlny na EKG.
7. Rychle postupující srdeční selhání (v některých případech s důsledkem smrti) u dospělých, které obvykle nebylo možné léčit podpůrnými inotropními terapeutickými přístupy.
8. Zneužití a závislost na propofolu, především ze strany zdravotnického personálu.
9. Nekróza byla hlášena v případech, kdy byla narušena viabilita tkáně.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Předávkování může vést k oběhové a respirační depresi. Apnoe vyžaduje umělou ventilaci. V případě oběhové deprese mají být přijata obvyklá opatření, jako je snížení polohy hlavy a/nebo podání náhrady plazmy a vazokonstriktorů.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná celková anestetika,  
ATC kód: N01AX10.

Po intravenózní aplikaci přípravku Anesia nastává rychle hypnotický účinek. Doba trvání úvodu je závislá na rychlosti aplikace a obvykle se pohybuje mezi 30 až 40 sekundami. Délka účinku je krátká v důsledku rychlé metabolizace a vylučování (4 až 6 minut). Mechanismus účinku není zcela znám, stejně jako u všech celkových anestetik. Předpokládá se však, že propofol vyvolává sedativní nebo anestetický účinek pozitivní modulací inhibičního účinku neurotransmiteru GABA prostřednictvím ligandem řízených receptorů GABA<sub>A</sub>.

Při dodržení pokynů pro dávkování lze vyloučit klinicky významnou akumulaci propofolu po opakovaných injekcích nebo infuzích. Většina pacientů se rychle probudí ve stavu jasněho vědomí.

Omezené studie trvání účinku anestezie pomocí propofolu u dětí ukazují, že bezpečnost a účinnost se nemění až do doby trvání účinku 4 hodin.

Odkazy v literatuře týkající se použití propofolu u dětí také naznačují, že pokud se propofol používá při delší léčbě, nedochází z hlediska bezpečnosti a účinnosti k žádným změnám.

Občasné pozorovaná bradykardie a náhlý pokles krevního tlaku při úvodu do anestezie jsou s největší pravděpodobností připisovány centrálnímu vagotonickému účinku nebo inhibici činnosti sympatického nervového systému. Oběhová situace se při pokračování anestezie obvykle normalizuje.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Propofol je až z 98 % vázán na plazmatickou bílkovinu.

Po intravenózním podání je úvodní progresse koncentrace v krvi (fáze alfa) charakterizována velkým poklesem v důsledku rychlé distribuce v organismu. Poločas fáze alfa je 1,8 až 4,1 minuty. Pokles koncentrace v krvi je pomalejší v průběhu eliminační fáze nebo fáze beta. Poločas této fáze byl vypočten na 34 až 64 minut. Takzvaný hluboký kompartment lze identifikovat během delší doby pozorování. Poločas této fáze (fáze gama) koncentrace v krvi je 184 až 382 minut.

Úvodní distribuční objem  $V$  činí 22 až 76 l a celkový distribuční objem  $V_{d\beta}$  je 387 až 1 587 l.

Propofol má velký distribuční objem a rychle je z těla eliminován (celková clearance: 1,5 až 2 l/min). K eliminaci dochází prostřednictvím metabolizace, primárně v játrech, kde se v závislosti na průtoku krve tvoří inaktivní konjugáty propofolu a odpovídajícího hydrochinonu, které procházejí procesem renálního vylučování.

Po jedné intravenózní dávce 3 mg propofolu/kg se clearance propofolu na kg tělesné hmotnosti zvýšila v závislosti na věku pacienta následujícím způsobem: průměrná clearance u novorozenců < 1 měsíc věku (n=25) byla při dávce 20 ml/kg/min podstatně nižší v porovnání se staršími dětmi (n=36, ve věku od 4 měsíců do 7 let). U novorozenců údaje navíc vykazují značnou variabilitu (3,7 až 78 ml/kg/min).

Vzhledem k těmto omezeným výsledkům studie, které naznačují velký stupeň variability, nelze pro tuto věkovou třídu poskytnout žádná doporučená dávkování.

V případě starších dětí byla po jednom bolusovém podání 3 mg propofolu/kg průměrná clearance propofolu 37,5 ml/kg/min u dětí ve věku od 4 do 24 měsíců (n=8); 38,7 ml/kg/min u dětí ve věku od 11 do 43 měsíců (n=6), 48 ml/kg/min u dětí ve věku od 1 do 3 let (n=12) a 28,2 ml/kg/min u dětí ve věku od 4 do 7 let (n=10). Ve srovnání s těmito výsledky byla průměrná clearance u dospělých 23,6 ml/kg/min (n=6).

Propofol je metabolizován převážně v játrech. Jako metabolity byly zjištěny glukuronidy propofolu, ale i glukuronidy a sulfátové konjugáty 2,6-diisopropyl-1,4-chinolu. 40 % podané dávky je přítomno ve formě glukuronidu propofolu. Všechny metabolity jsou inaktivní. Přibližně 88 % aplikovaného propofolu je vylučováno močí ve formě metabolitů a přibližně 0,3 % stolicí v nezměněné formě.

Biologická dostupnost:

Intravenózní podání: 100 %

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### *Akutní toxicita*

Intravenózní LD<sub>50</sub> u myší je 53 mg a u potkanů 42 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti.

#### *Chronická toxicita*

Byly provedeny studie chronické toxicity na potkanech a psech. Dávky 10 až 30 mg propofolu/kg tělesné hmotnosti byly formou infuze podávány denně nebo 2 -3× týdně po dobu až jednoho měsíce. Nebyly zjištěny žádné známky toxických účinků nebo patologických změn.

#### *Mutagenní účinek*

Studie *in vitro* na bakteriích *Salmonella thyphimurium* (Amesův test) a kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae*, jakož i studie *in vivo* na myších a křečcích čínských neprokázaly žádné známky mutagenního účinku.

#### *Reprodukční toxicita*

Propofol prochází placentou. Studie embryonální toxicity provedené na potkanech a králících nepřinesly žádné známky teratogenního účinku.

Publikované studie na zvířatech (včetně primátů) při dávkách vedoucích k lehké až střední anestezii prokazují, že použití anestetik během období rychlého růstu mozku nebo synaptogeneze vede ke ztrátě buněk ve vyvíjejícím se mozku, která může být spojena s dlouhotrvajícími kognitivními nedostatky. Klinický význam těchto neklinických nálezů není znám.

Propofol se vylučuje do mateřského mléka. Neexistují žádné zkušenosti s použitím u člověka během těhotenství a kojení.

#### *Kancerogenita*

Dlouhodobé studie týkající se možného vzniku nádorů nebyly provedeny.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Čištěný sójový olej

Triacylglyceroly se středním řetězcem  
Glycerol  
Vaječný lecithin  
Natrium-oleát  
Roztok hydroxidu sodného  
Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Přípravek Anesia nesmí být mísen s jinými injekčními nebo infuzními roztoky.  
Další podrobnosti viz bod 6.6.

Svalová relaxancia atrakurium a mivakurium nemají být podávána stejnou intravenózní linkou jako Anesia, pokud nebyla propláchnuta (viz také bod 4.2).

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.  
Po prvním otevření: spotřebujte okamžitě.  
Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 12 hodin při 25 °C.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C  
Chraňte před mrazem.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z bezbarvého skla (typ II) o objemu 50 ml s šedou zátkou z brombutylové pryže a s hliníkovým uzávěrem vybaveným plastovým odtrhovacím víčkem balení po 1 a 10 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pouze k jednorázovému použití.

Injekční lahvičky mají být před použitím protřepány.

Přípravek Anesia nesmí být mísen s jinými injekčními nebo infuzními roztoky. Současné podání přípravku Anesia s injekčním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%), injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem chloridu sodného 1,8 mg/ml (0,18%) a glukózy 40 mg/ml (4%) a injekčním roztokem lidokainu 10 mg/ml (1%) bez konzervačních látek je však možné prostřednictvím Y-konektoru v blízkosti místa vpichu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49  
3542CE Utrecht  
Strana **12 z 13**

Nizozemsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

05/601/11-C

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

Datum první registrace: 14. 9. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 5. 2018

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 6. 2023