

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Provive, 10 mg/ml, emulsja do wstrzykiwań / do infuzji.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml emulsji do wstrzykiwań / do infuzji zawiera 10 mg propofolu.

Fiolka o pojemności 10 ml zawiera 100 mg propofolu.

Fiolka o pojemności 20 ml zawiera 200 mg propofolu.

Fiolka o pojemności 50 ml zawiera 500 mg propofolu.

Fiolka o pojemności 100 ml zawiera 1000 mg propofolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml emulsji do wstrzykiwań / do infuzji zawiera: 100 mg oleju sojowego, oczyszczonego oraz 0,035 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Emulsja do wstrzykiwań / do infuzji.

Biała emulsja typu olej w wodzie.

Osmolalność: od 250 do 390 mOsm/kg.

Wartość pH pomiędzy 6,00 a 8,50.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Provive jest krótko działającym, dożylnym środkiem do znieczulenia ogólnego stosowanym:

- w celu indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego u dorosłych i dzieci powyżej 1 miesiąca życia,
- w celu sedacji u dorosłych i dzieci powyżej 1 miesiąca życia poddawanych zabiegom diagnostycznym i chirurgicznym, oddzielnie lub w skojarzeniu ze znieczuleniem miejscowym lub regionalnym,
- w celu sedacji mechanicznie wentylowanych pacjentów w wieku powyżej 16 lat w oddziałach intensywnej opieki medycznej.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Provive 10 mg/ml może być podawany wyłącznie przez lekarzy wyspecjalizowanych w zakresie anestezjologii lub intensywnej opieki medycznej lub pod ich nadzorem. Produkt leczniczy Provive 10 mg/ml nie wykazuje działania przeciwbólowego, dlatego zazwyczaj konieczne jest dodatkowe podawanie leków przeciwbólowych.

Pacjentów należy stale monitorować. Należy także zapewnić stały, bezpośredni dostęp do wyposażenia umożliwiającego utrzymanie drożności dróg oddechowych, zastosowanie sztucznej wentylacji i innych urządzeń resuscytacyjnych. Produktu leczniczego Provive 10 mg/ml nie powinna podawać ta sama osoba, która wykonuje zabieg diagnostyczny lub chirurgiczny.

### Dawkowanie

#### Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego

##### Dorośli

Pacjentom z premedykacją lub bez niej zaleca się miareczkowanie leku Provive 10 mg/ml [około 4 ml (40 mg) produktu leczniczego co 10 sekund w przypadku przeciętnej zdrowej osoby dorosłej, w postaci pojedynczego wstrzyknięcia lub infuzji], a reakcja pacjenta musi być monitorowana pod kątem wystąpienia klinicznych objawów znieczulenia. W przypadku większości pacjentów dorosłych w wieku poniżej 55 lat konieczne jest podanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml w dawce 1,5–2,5 mg/kg masy ciała. Całkowitą wymaganą dawkę można zmniejszyć przy mniejszym tempie podawania [2–5 ml/min (20–50 mg/min)]. U pacjentów w wieku powyżej 55 lat zasadniczo należy stosować mniejsze dawki. Dawki powinny być zmniejszone także w przypadku pacjentów z grupy III lub IV według klasyfikacji ASA (American Society of Anesthesiologists - Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologów) i wynosić około 2 ml (20 mg propofolu) co 10 sekund.

##### Osoby w podeszłym wieku

W przypadku indukcji znieczulenia u osób w podeszłym wieku (to jest w wieku powyżej 55 lat) zapotrzebowanie na produkt leczniczy Provive 10 mg/ml jest mniejsze. Przy redukcji dawki należy brać pod uwagę wiek i stan pacjenta. Zmniejszone dawki należy podawać w mniejszym tempie i miareczkować względem reakcji pacjenta.

##### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Provive do indukcji znieczulenia u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca życia.

Podczas indukcji znieczulenia u dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia, Provive 10 mg/ml należy miareczkować powoli, monitorując pacjenta pod kątem wystąpienia

klinicznych objawów znieczulenia. Dawka powinna być dobrana z uwzględnieniem wieku i (lub) masy ciała pacjenta. U większości pacjentów w wieku powyżej 8 lat do indukcji znieczulenia wymagana jest dawka produktu leczniczego Provive 10 mg/ml około 2,5 mg/kg masy ciała. W przypadku dzieci młodszych, zwłaszcza w wieku od 1 miesiąca do 3 roku życia, może występować potrzeba zastosowania większych dawek propofolu (2,5–4 mg/kg masy ciała).

W przypadku pacjentów z grupy III lub IV według klasyfikacji ASA zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek (patrz punkt 4.4)

Przy indukcji znieczulenia ogólnego nie zaleca się stosowania systemu TCI (ang. *Target Controlled Infusion* - infuzja sterowana docelowym stężeniem osoczym) do podawania produktu leczniczego Provive 10 mg/ml dzieciom.

### **Podtrzymanie znieczulenia ogólnego**

#### **Dorośli**

Aby uniknąć niezamierzonej świadomości śródoperacyjnej, znieczulenie może być podtrzymywane przez podawanie produktu Provive 10 mg/ml w postaci wlewu ciągłego lub powtarzanych wstrzyknięć typu bolus. Wybudzenie następuje zwykle szybko, dlatego istotne jest utrzymywanie podawania produktu leczniczego Provive do samego końca zabiegu.

#### **Infuzja ciągła**

Wymagana dawka znacznie różni się w zależności od pacjenta, jednak dawki w zakresie 4 mg do 12 mg/kg masy ciała/godzinę zwykle w zadowalającym stopniu podtrzymują znieczulenie.

#### **Powtarzane wstrzyknięcia typu bolus**

Stosując powtarzane wstrzyknięcia typu bolus należy, w zależności od wymagań klinicznych, stosować dawki w zakresie od 25 mg propofolu (2,5 ml produktu Provive 10 mg/ml) do 50 mg propofolu (5,0 ml produktu Provive 10 mg/ml).

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Do podtrzymania znieczulenia pacjentów z tej grupy również należy zmniejszyć tempo podawania lub „docelowe stężenie” produktu leczniczego Provive 10 mg/ml. Pacjenci z III lub IV grupy według klasyfikacji ASA wymagają jeszcze większej redukcji dawki i tempa podawania. U pacjentów w podeszłym wieku nie należy stosować wstrzyknięć typu bolus (pojedynczych lub powtarzanych), gdyż może to doprowadzić do zapaści krążeniowo-oddechowej.

#### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Provive 10 mg/ml do podtrzymywania znieczulenia u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca życia.

Odpowiedni poziom znieczulenia u dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia można utrzymywać przez podawanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml w postaci infuzji lub w powtarzanych wstrzyknięciach (bolus). Konieczna dawka leku do osiągnięcia odpowiedniego poziomu znieczulenia może znacznie się różnić dla różnych pacjentów, jednak zwykle wynosi 9–15 mg/kg masy ciała/godzinę. W przypadku dzieci młodszych, zwłaszcza w wieku od 1 miesiąca do 3 roku życia, może występować potrzeba zastosowania większych dawek.

W przypadku pacjentów z grupy III lub IV według klasyfikacji ASA zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek (patrz punkt 4.4).

Do podtrzymania znieczulenia ogólnego nie zaleca się stosowania systemu TCI do podawania produktu leczniczego Provive 10 mg/ml dzieciom.

### **Sedacja pacjentów w warunkach intensywnej opieki medycznej**

#### **Dorośli**

Do sedacji pacjentów w warunkach intensywnej opieki medycznej zaleca się podawanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml w ciągłej infuzji dożylniej. Tempo infuzji należy dostosować do wymaganego poziomu sedacji. W przypadku większości pacjentów zadowalający poziom sedacji osiąga się przy dawce 0,3–4 mg /kg masy ciała/godzinę (patrz punkt 4.4). Nie jest wskazane stosowanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml do sedacji pacjentów w wieku poniżej 16 lat w warunkach intensywnej opieki medycznej (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania systemu TCI do podawania produktu leczniczego Provive 10 mg/ml do sedacji w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Zaleca się monitorowanie stężenia tłuszczów we krwi w przypadku podawania produktu leczniczego Provive 10 mg/ml pacjentom uważanym za szczególnie zagrożonych przeładowaniem tłuszczami. Ilość podawanego produktu Provive należy odpowiednio skorygować, jeżeli monitorowanie wskazuje na niedostateczne wydalanie tłuszczu z organizmu. W przypadkach, gdy pacjent jednocześnie otrzymuje tłuszcze dożylnie, ich ilość należy zmniejszyć, biorąc pod uwagę ilość tłuszczów podawanych we wlewie jako składnik produktu leczniczego Provive 10 mg/ml przyjmując, że 1,0 ml produktu Provive 10 mg/ml zawiera około 0,1 g tłuszczu.

Jeżeli czas trwania sedacji przekracza 3 dni, stężenia tłuszczów we krwi należy monitorować u wszystkich pacjentów.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Do sedacji pacjentów z tej grupy również należy zmniejszyć tempo podawania produktu leczniczego Provive 10 mg/ml. Pacjenci z III lub IV grupy według klasyfikacji ASA

wymagają jeszcze większej redukcji dawki i tempa podawania. U pacjentów w podeszłym wieku nie należy stosować wstrzyknięć typu bolus (pojedynczych lub powtarzanych), gdyż może to doprowadzić do zapaści krążeniowo-oddechowej.

### **Dzieci i młodzież**

U dzieci w wieku 16 lat i młodszych stosowanie produktu Provive 10 mg/ml do sedacji w warunkach intensywnej opieki medycznej jest przeciwwskazane.

### **Sedacja pacjentów, u których przeprowadza się zabiegi chirurgiczne i diagnostyczne**

#### **Dorośli**

Do sedacji pacjentów, u których przeprowadza się zabiegi chirurgiczne i diagnostyczne, tempo podawania musi być zindywidualizowane, a dawka miareczkowana i dostosowana do odpowiedzi klinicznej.

Do indukcji sedacji większość pacjentów wymaga dawki 0,5–1 mg/kg masy ciała podawanej przez 1–5 minut.

Do podtrzymania sedacji wlew produktu Provive 10 mg/ml powinien być miareczkowany aż do osiągnięcia pożądanego poziomu sedacji. W przypadku większości pacjentów wymagane tempo wynosi 1,5–4,5 mg /kg masy ciała/godzinę. Gdy konieczne jest szybkie osiągnięcie głębszego poziomu sedacji, wlew można uzupełnić wstrzyknięciem dawki jednorazowej (bolus) 10–20 mg. Pacjenci z III lub IV grupy według klasyfikacji ASA wymagają redukcji dawki i tempa jej podawania.

Nie zaleca się stosowania systemu TCI do podawania produktu leczniczego Provive 10 mg/ml do sedacji pacjentów, u których przeprowadza się zabiegi chirurgiczne i diagnostyczne.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Do podtrzymania znieczulenia pacjentów z tej grupy również należy zmniejszyć tempo podawania lub „docelowe stężenie” produktu leczniczego Provive. Pacjenci z III lub IV grupy według klasyfikacji ASA wymagają jeszcze większej redukcji dawki i tempa podawania. U pacjentów w podeszłym wieku nie należy stosować wstrzyknięć typu bolus (pojedynczych lub powtarzanych), gdyż może to doprowadzić do zapaści krążeniowo-oddechowej.

#### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Provive 10 mg/ml do indukcji znieczulenia u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca życia.

U dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia, dawkowanie i tempo podawania produktu leczniczego Provive 10 mg/ml należy dostosować do pożądanego poziomu sedacji i

odpowiedzi klinicznej. Większość pacjentów pediatrycznych do indukcji sedacji wymaga dawki 1–2 mg/kg masy ciała. Do podtrzymania sedacji wlew produktu Provive 10 mg/ml powinien być miareczkowany aż do osiągnięcia pożądanego poziomu sedacji. Większość pacjentów wymaga 1,5–9 mg/kg masy ciała/godzinę. Wlew można uzupełnić wstrzyknięciami dawek jednorazowych (bolus) do 1 mg/kg masy ciała, gdy konieczne jest szybkie osiągnięcie głębszego poziomu sedacji.

W przypadku pacjentów z grupy III lub IV według klasyfikacji ASA może być wymagane zmniejszenie dawki.

### **Sposób podawania**

Produkt przeznaczony do podawania dożylnego.

Produkt Provive 10 mg/ml podaje się jako wlew w postaci nierozcieńczonej lub rozcieńczonej. Należy zapoznać się z punktem 6.6 dotyczącym rozcieńczania tego produktu leczniczego przed podaniem.

W celu zmniejszenia bólu w miejscu wstrzyknięcia można bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego Provive 10 mg/ml wstrzyknąć lidokainę lub mieszać produkt Provive 10 mg/ml bezpośrednio przed użyciem z niezawierającym konserwantów roztworem lidokainy do wstrzykiwań o stężeniu 5 mg/ml (0,5%) lub 10 mg/ml (1%) (patrz punkt 6.6).

Fiolki należy wstrząsnąć przed użyciem. Jeśli po wstrząśnięciu widoczne jest rozwarstwienie produktu, nie wolno go stosować.

Produkt Provive 10 mg/ml należy pobrać z zachowaniem aseptyki do jałowej strzykawki lub zestawu infuzyjnego natychmiast po przebiciu korka fiolki. Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć niezwłocznie. Przez cały czas trwania infuzji w odniesieniu do produktu leczniczego Provive 10 mg/ml i sprzętu infuzyjnego należy przestrzegać zasad aseptyki.

W celu sterowania wlewem do linii infuzyjnej należy włączyć biuretę, licznik kropli lub pompę wolumetryczną.

Wszelkie płyny infuzyjne dodawane do linii infuzyjnej, przez którą podawany jest produkt leczniczy Provive 10 mg/ml należy wprowadzać w pobliżu miejsca założenia kaniuli dożylniej.

Produktu leczniczego Provive 10 mg/ml nie wolno podawać przez linię infuzyjną zawierającą filtr mikrobiologiczny.

Produkt leczniczy Provive 10 mg/ml może być zmieszany przed podaniem z alfentanilem do wstrzykiwań o stężeniu 500 mikrogramów/ml, w zakresie proporcji objętościowych

od 20:1 do 50:1. Mieszanina powinna zostać przygotowana z zachowaniem warunków sterylnych i zużyta z ciągu 6 godzin od przygotowania.

W celu złagodzenia bólu w miejscu podania, bezpośrednio przed podaniem produktu Provive 10 mg/ml można mieszać go z nie zawierającym środków konserwujących 0,5% lub 1% roztworem lidokainy (patrz tabela **Rozcieńczanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml i jednocześnie jego podawanie z innymi lekami lub płynami infuzyjnymi** poniżej).

### **Infuzja sterowana docelowym stężeniem (TCI) – podawanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml dorosłym pacjentom za pomocą systemu TCI**

Zastosowanie systemu TCI do podawania produktu Provive 10 mg/ml jest ograniczone do indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego u dorosłych. Nie jest zalecane jego stosowanie w sedacji pacjentów w warunkach intensywnej opieki medycznej lub sedacji do zabiegów chirurgicznych i diagnostycznych, a także u dzieci.

Produkt Provive 10 mg/ml za pomocą systemu TCI można podawać wyłącznie w przypadku, gdy system TCI zawiera oryginalne oprogramowanie TCI. Osoby obsługujące pompę muszą być zaznajomione z instrukcją jej obsługi, podawaniem produktu Provive 10 mg/ml za pomocą systemu TCI oraz z właściwą obsługą systemu identyfikacji ampułkostrzykawki.

System TCI pozwala anestezjologowi osiągnąć i kontrolować pożądane tempo indukcji oraz poziom znieczulenia poprzez ustawienie i dostosowanie docelowego (przewidywanego) stężenia propofolu we krwi. W niektórych systemach TCI może być dostępny alternatywny tryb podawania produktu, ale jego bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały jeszcze ustalone.

System TCI przyjmuje, że początkowe stężenie propofolu we krwi pacjenta wynosi zero. Dlatego u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej propofol, może wystąpić konieczność wybrania niższego stężenia docelowego w systemie TCI. Analogicznie, nie jest zalecane natychmiastowe wznowienie podawania leku przez system TCI, jeśli pompa została wyłączona.

Poniżej znajdują się wytyczne dotyczące stężeń docelowych propofolu. Ze względu na zmienność międzypersonalną farmakokinetyki i farmakodynamiki propofolu, zarówno u pacjentów z premedykacją, jak i bez niej, docelowe stężenie propofolu należy dobierać zależnie od reakcji pacjenta, w celu osiągnięcia pożądanego poziomu znieczulenia.

### **Indukcja i podtrzymanie znieczulenia ogólnego**

U pacjentów dorosłych w wieku poniżej 55 lat znieczulenie zwykle może być indukowane z docelowym stężeniem propofolu w przedziale 4-8 µg/ml. U pacjentów z premedykacją zaleca się początkowe stężenie docelowe 4 µg/ml, a u pacjentów bez premedykacji jest zalecane początkowe stężenie docelowe wynoszące 6 µg/ml. Czas

indukcji znieczulenia wynosi wówczas przeciętnie 60-120 sekund. Ustalenie wyższego docelowego stężenia leku w surowicy powoduje szybszą indukcję znieczulenia, ale jednocześnie może spowodować bardziej nasiloną zapaść hemodynamiczną i oddechową.

U pacjentów w wieku powyżej 55 lat oraz należących do III lub IV grupy według klasyfikacji ASA należy przyjąć niższe wartości początkowego stężenia leku w surowicy. Następnie należy je zwiększać o 0,5 do 1,0 µg/ml/min w odstępie 1 minuty, stopniowo osiągając indukcję znieczulenia.

Na ogół konieczne jest jednoczesne stosowanie analgetyków. Dawka podawanych środków przeciwbólowych może wpływać na zmniejszenie stężenia leku niezbędnego do podtrzymania znieczulenia. Docelowe stężenie leku w surowicy umożliwiające podtrzymanie znieczulenia wynosi wówczas zwykle od 3 do 6 µg/ml.

Podczas wybudzania pacjenta, w zależności od zastosowanej dawki leków przeciwbólowych, stężenie propofolu wynosi zwykle 1,0 do 2,0 µg/ml i zależy od ilości analgetyków podanych w trakcie podtrzymywania znieczulenia.

#### **Czas podawania**

Produktu leczniczego Provive nie powinno się podawać dłużej niż 7 dni.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne lub soję, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Provive 10 mg/ml nie wolno stosować u pacjentów w wieku 16 lat lub młodszych do sedacji w warunkach intensywnej opieki medycznej (patrz punkt 4.4).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Zgłaszano przypadki nadużywania produktu Provive 10 mg/ml i uzależnienia od niego, głównie przez personel medyczny. Podobnie jak w przypadku innych ogólnych środków znieczulających, podawanie produktu Provive 10 mg/ml bez kontroli układu oddechowego może prowadzić do poważnych komplikacji oddechowych.

Jeśli produkt Provive 10 mg/ml jest stosowany w celu uspokojenia z zachowaniem świadomości w trakcie zabiegów diagnostycznych i chirurgicznych, należy zapewnić ciągłe monitorowanie pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów niedociśnienia tętniczego, niedrożności dróg oddechowych lub desaturacji.

Po zastosowaniu produktu Provive 10 mg/ml w celu uspokojenia pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym, u pacjentów mogą wystąpić ruchy mimowolne.



Jest to szczególnie niebezpieczne w trakcie zabiegów wymagających całkowitego unieruchomienia pacjentów.

Przed wypisaniem pacjent, u którego stosowano produkt Provive 10 mg/ml powinien być w pełni wybudzony. Bardzo rzadko po zastosowaniu produktu Provive 10 mg/ml obserwowano wydłużenie czasu wybudzania z towarzyszącym niekiedy zwiększonym napięciem mięśniowym. Objaw ten może być poprzedzony okresem czuwania. Chociaż wybudzenie następuje samoistnie, pacjent przed wybudzeniem musi być obserwowany ze szczególną uwagą.

Zaburzenia wywołane przez produkt Provive 10 mg/ml nie są w zasadzie wykrywane po upływie 12 godzin. Należy uwzględnić skutki działania produktu Provive 10 mg/ml, procedury medyczne, stosowane jednocześnie leki, wiek oraz stan pacjenta, objaśniając pacjentowi następujące kwestie:

- zasadność towarzyszenia pacjentowi podczas opuszczania miejsca zastosowania produktu leczniczego
- zalecenia dotyczące czasu, po jakim pacjent może wykonywać czynności niebezpieczne lub wymagające zręczności, takie jak prowadzenie pojazdu
- stosowanie innych środków mogących wywoływać sedację (np. benzodiazepin, opiatów, alkoholu).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania leku pacjentom z niewydolnością układu krążenia, układu oddechowego, nerek, wątroby, pacjentom z hipowolemią, pacjentom osłabionym. Klirens produktu Provive 10 mg/ml zależy od przepływu krwi, dlatego też jednoczesne zastosowanie leków zmniejszających pojemność minutową serca spowoduje zmniejszenie klirensu produktu Provive 10 mg/ml.

Produkt Provive 10 mg/ml nie wykazuje działania blokującego czynność nerwu błędnego i może wywoływać bradykardię (czasami ciężką), a nawet asystolię. Podczas wprowadzenia lub podtrzymywania znieczulenia ogólnego należy rozważyć konieczność dożylnego podania leku antycholinergicznego, zwłaszcza w sytuacjach gdy napięcie nerwu błędnego może przeważać lub gdy produkt Provive 10 mg/ml stosuje się z innymi środkami, które mogą wywołać bradykardię.

Należy poinformować pacjenta o zakazie spożywania alkoholu przed podaniem produktu Provive 10 mg/ml i co najmniej 8 godzin po jego podaniu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania produktu Provive 10 mg/ml w pojedynczych wstrzyknięciach dożylnych (bolus) pacjentom z ostrą niewydolnością układu oddechowego lub depresją oddechową.

Jednoczesne stosowanie środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak alkohol, środki stosowane do znieczulenia ogólnego, narkotyczne środki przeciwbólowe, może zwiększać ich działanie uspokajające. Podawanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml łącznie z podawanymi pozajelitowo środkami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy może powodować ciężką zapaść oddechową i krążeniową. W związku z tym zaleca się podawanie produktu Provive 10 mg/ml po podaniu leków przeciwbólowych, a jego dawka powinna być dostosowana do reakcji pacjenta (patrz punkt 4.5).

Podczas indukcji znieczulenia u pacjentów może wystąpić niedociśnienie tętnicze i przemijający bezdech. Reakcja ta jest zależna od dawki i rodzaju zastosowanej premedykacji oraz innych czynników.

Bardzo rzadko, z powodu niedociśnienia tętniczego, konieczne jest dożylne podanie płynów i zmniejszenie tempa podawania produktu Provive 10 mg/ml w trakcie podtrzymywania znieczulenia.

Provive 10 mg/ml podawany pacjentom z padaczką może zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.

Produkt Provive 10 mg/ml należy podawać szczególnie ostrożnie pacjentom z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów oraz pacjentom z innymi chorobami, wymagającymi szczególnej uwagi podczas stosowania emulsji tłuszczowych (patrz punkt 4.2).

Nie zaleca się stosowania produktu Provive 10 mg/ml łącznie z leczeniem elektrowstrząsami.

Podczas wybudzania może wystąpić odhamowanie seksualne.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się podawania produktu Provive u noworodków, ponieważ wpływ leku na tę grupę pacjentów nie został całkowicie przebadany. Dane farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2) wykazują, że klirens został znacząco obniżony u noworodków i charakteryzuje się bardzo wysoką zmiennością międzyosobniczą. Podając dawki zalecane u dzieci starszych

można spowodować przedawkowanie, a w wyniku tego depresję oddechową i krążeniową.

Nie należy stosować produktu Provive 10 mg/ml u pacjentów do 16 lat do sedacji w warunkach intensywnej opieki medycznej, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propofolu do sedacji nie zostało wykazane w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.3).

### **Zalecenia dotyczące stosowania na oddziałach intensywnej opieki medycznej**

Stosowanie infuzji emulsją propofolu w warunkach intensywnej opieki medycznej jest związane z układem zaburzeń metabolicznych i systemowymi uszkodzeniami organów, które mogą prowadzić do zgonu. Opisywano występowanie kombinacji następujących działań niepożądanych: kwasica metaboliczna, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, hiperkalemia, hepatomegalia, niewydolność nerek, hiperlipidemia, arytmia serca, zmiany w zapisie EKG typu Brugada (uniesiony odcinek ST i ujemny załamek T) i szybko nasilająca się niewydolność serca, zwykle niereagująca na wspomagające leczenie inotropowe. Połączenie tych objawów odnosiło się do tzw. zespołu propofolowego. Objawy te występowały głównie u pacjentów z poważnymi obrażeniami głowy i dzieci z infekcjami dróg oddechowych, którzy otrzymali dawki wyższe od dawek zalecanych dla dorosłych leczonych w warunkach intensywnej terapii.

Wydaje się, że głównymi czynnikami ryzyka rozwoju powyższych objawów są: zmniejszona objętość tlenu dostarczanego do tkanek, ciężkie obrażenia neurologiczne i (lub) sepsa, stosowanie wysokich dawek jednego lub więcej z poniższych czynników farmakologicznych: środków zwężających naczynia krwionośne, sterydów, leków inotropowych i (lub) produktu Provive 10 mg/ml (zwykle po zastosowaniu dawek większych od 4 mg/kg masy ciała/godzinę przez okres dłuższy niż 48 godzin).

Lekarze prowadzący powinni zostać poinformowani o wystąpieniu powyższych działań niepożądanych u pacjentów z wymienionych grup ryzyka oraz rozważyć zmniejszenie dawki produktu Provive 10 mg/ml lub zaprzestanie jego podawania po wystąpieniu pierwszych objawów. Wszystkie środki uspokajające i terapeutyczne stosowane na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej należy dawkować w sposób właściwy dla utrzymania optymalnej dostawy tlenu i parametrów hemodynamicznych. Podczas zmiany leczenia **u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym** należy zastosować właściwe leczenie w celu zapewnienia odpowiedniego przepływu mózgowego.

Lekarz prowadzący leczenie powinien pamiętać o nieprzekraczaniu dawki 4 mg/kg masy ciała/godzinę, jeśli tylko jest to możliwe. Należy zachowywać szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów oraz pacjentów z innymi chorobami, wymagającymi szczególnej uwagi podczas stosowania emulsji tłuszczowych.

Zaleca się monitorowanie poziomów tłuszczów we krwi w przypadku podawania propofolu pacjentom uważanym za szczególnie zagrożonych przeładowaniem tłuszczami. Ilość podawanego propofolu należy odpowiednio skorygować, jeżeli monitorowanie wskazuje na niedostateczne wydalanie tłuszczu z organizmu. Jeżeli pacjent jednocześnie otrzymuje dożylnie inne tłuszcze, ich ilość należy zmniejszyć, biorąc pod uwagę ilość tłuszczów podawanych we wlewie jako składnik produktu leczniczego zawierającego propofol; 1,0 ml produktu Provive 10 mg/ml zawiera około 0,1 g tłuszczu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 100 ml. W związku z tym uznaje się ten produkt za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy Provive 10 mg/ml zawiera olej sojowy. Jeżeli pacjent jest uczulony na orzeszki ziemne lub soję nie wolno u niego stosować tego produktu.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z chorobą mitochondrialną. Pacjenci ci mogą być podatni na zaostrzenie choroby mitochondrialnej podczas znieczulenia, operacji chirurgicznej i w trakcie leczenia w warunkach intensywnej terapii. W przypadku pacjentów tych zaleca się utrzymanie normotermii, dostarczanie węglowodanów i właściwe nawodnienie. Objawy zaostrzenia choroby mitochondrialnej i “zespołu propofolowego” mogą być do siebie podobne.

Produkt leczniczy Provive 10 mg/ml nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących i stanowi podłoże dla wzrostu drobnoustrojów.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produkt Provive 10 mg/ml może być stosowany w skojarzeniu ze znieczuleniem podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym, a także lekami używanymi do premedykacji, lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, wziewnymi środkami znieczulającymi oraz lekami przeciwbólowymi. Nie stwierdzono niezgodności farmakologicznej z tymi lekami. Zaleca się podawanie mniejszych dawek produktu Provive 10 mg/ml, jeśli stosuje się go jako uzupełnienie znieczulenia regionalnego. U pacjentów leczonych ryfampicyną po znieczuleniu propofolem odnotowano znaczne niedociśnienie tętnicze.

U pacjentów przyjmujących walproinianę zaobserwowano konieczność stosowania mniejszych dawek propofolu. Przy jednoczesnym stosowaniu tych leków należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu Provive 10 mg/ml.

Jednoczesne podawanie innych substancji działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takich jak leków stosowanych do premedykacji, wziewnych środków znieczulających czy leków przeciwbólowych, może zwiększać znieczulające, sedatywne działanie produktu Provive 10 mg/ml oraz pogłębiać zapaść krążeniowo-oddechową.

Po podaniu suksametonium lub neostygminy może wystąpić bradykardia i zatrzymanie czynności serca.

U pacjentów otrzymujących cyklosporynę donoszono o przypadkach wystąpienia leukoencefalopatii po zastosowaniu emulsji tłuszczowych, takich jak propofol.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Nie dowiedziono bezpieczeństwa stosowania produktu Provive 10 mg/ml podczas ciąży. Provive 10 mg/ml nie powinien być podawany kobietom w ciąży poza sytuacjami, gdy jest to bezwzględnie konieczne. Provive 10 mg/ml może być jednak wykorzystywany przy przeprowadzaniu poronienia indukowanego.

##### **Położnictwo**

Provive 10 mg/ml przenika przez łożysko i może powodować depresję oddechową u noworodków. Nie powinien być stosowany do anestezji w położnictwie, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

##### **Karmienie piersią**

Badania z udziałem kobiet karmiących piersią pokazały, że małe ilości produktu Provive 10 mg/ml wydzielane są do mleka ludzkiego. Zatem kobiety nie powinny karmić piersią przez 24 godziny po podaniu produktu Provive 10 mg/ml. Wytworzone w tym czasie mleko należy wyrzucić.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Provive 10 mg/ml wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu leczniczego Provive 10 mg/ml pacjent powinien przez odpowiedni czas pozostawać pod obserwacją. Należy pouczyć pacjenta, aby nie prowadził pojazdu, nie obsługiwał maszyn i nie wykonywał pracy mogącej stanowić zagrożenie. Nie wolno dopuścić, by pacjent wracał do domu bez osoby towarzyszącej. Należy go również pouczyć o zakazie spożywania alkoholu.

Zaburzenia spowodowane zastosowaniem produktu Provive 10 mg/ml nie są zasadniczo wykrywalne po 12 godzinach (patrz punkt 4.4).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### **Ogólne**

Indukcja i utrzymanie znieczulenia bądź sedacji przebiega zazwyczaj łagodnie z niewielkimi objawami pobudzenia. Najczęściej donosi się o występowaniu działań niepożądanych, które są znanymi działaniami środków anestetycznych i uspokajających, takich jak np. niedociśnienie tętnicze. Pochodzenie, nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów otrzymujących produkt Provive 10 mg/ml mogą być związane ze stanem pacjenta oraz procedurami zabiegowymi i leczniczymi, którym pacjent był poddawany.

Częstości występowania zdefiniowano następująco:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),  
rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie  
może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo rzadko	anafilaksja (możliwe objawy to: obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, rumień i niedociśnienie tętnicze)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	kwasica metaboliczna <sup>(5)</sup> , hiperkaliemia <sup>(5)</sup> , hyperlipidemia <sup>(5)</sup>
Zaburzenia psychiczne:	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	nastrój euforyczny, nadużywanie leku i uzależnienie <sup>(8)</sup>
Zaburzenia układu nerwowego:	często	bóle głowy podczas wybudzania
	rzadko	ruchy padaczkopodobne, w tym drgawki i opistotonus podczas indukcji, podtrzymywania znieczulenia i wybudzania
	bardzo rzadko	wydłużony czas do wybudzenia
	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	mimowolne ruchy
Zaburzenia serca	często	bradykardia <sup>(1)</sup>
	bardzo rzadko	obrzęk płuc
	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	arytmia serca <sup>(5)</sup> , niewydolność serca <sup>(5), (7)</sup>
Zaburzenia naczyniowe	często	niedociśnienie tętnicze <sup>(2)</sup>
	niezbyt często	zakrzepica, zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często	przemijający bezdech podczas wprowadzenia do znieczulenia
	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	depresja oddechowa (zależna od dawki)
Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności, wymioty podczas wybudzania
	bardzo rzadko	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	hepatomegalia <sup>(5)</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych <sup>(3), (5)</sup>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo rzadko	zmiany zabarwienia moczu po długotrwałym podawaniu produktu
	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	niewydolność nerek <sup>(5)</sup>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo rzadko	odhamowanie seksualne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	ból w miejscu wstrzyknięcia <sup>(4)</sup>

	bardzo rzadko	martwica tkanek <sup>(10)</sup> w wyniku przypadkowego podania pozanaczyniowego
	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	miejscowy ból, opuchlizna w wyniku przypadkowego podania pozanaczyniowego
Badania laboratoryjne	częstość nieznana <sup>(9)</sup>	zmiany w zapisie EKG typu Brugada <sup>(5), (6)</sup>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	bardzo rzadko	Gorączka pooperacyjna

<sup>(1)</sup> ciężka bradykardia występuje rzadko, odnotowano pojedyncze przypadki asystolii

<sup>(2)</sup> w sporadycznych przypadkach niedociśnienie tętnicze wymaga stosowania płynów dożylnie i zmniejszenia tempa podawania produktu Provive

<sup>(3)</sup> podczas stosowania produktu Provive w dawce większej niż 4 mg/kg masy ciała/godzinę w celu wywołania sedacji w warunkach intensywnej terapii

<sup>(4)</sup> można go zmniejszyć podając produkt do dużych żył przedramienia, w dole łokciowym. Miejscowy ból można zmniejszyć podając produkt Provive 10 mg/ml jednocześnie z lidokainą

<sup>(5)</sup> połączenie tych zdarzeń, określane jako „zespół propofolowy”, można obserwować u pacjentów z poważnymi schorzeniami, u których często występują liczne czynniki ryzyka wystąpienia tych zdarzeń, patrz punkt 4.4

<sup>(6)</sup> EKG typu Brugada – uniesienie odcinka ST i ujemny załamek T w EKG

<sup>(7)</sup> gwałtownie postępująca niewydolność serca (w niektórych przypadkach zakończona zgonem) u dorosłych. W takich przypadkach niewydolność serca zazwyczaj nie reaguje na wspomagające leczenie inotropowe

<sup>(8)</sup> nadużywanie leku i uzależnienie od niego, głównie przez personel medyczny.

<sup>(9)</sup> nie może być określona na podstawie dostępnych danych

<sup>(10)</sup> odnotowano występowanie martwicy w miejscach, gdzie została naruszona żywotność tkanek

Opisywano przypadki dystonii i dyskinezji.

### **Działania niepożądane w miejscu podania**

Ból w miejscu wstrzyknięcia, występujący czasem podczas indukcji znieczulenia, można zmniejszyć podając jednocześnie lidokainę oraz podając produkt do większych żył przedramienia lub dołu łokciowego. Zapalenia żył i zakrzepy występują rzadko. Badania na zwierzętach oraz obserwacje po przypadkowym wynaczynieniu wykazały, że reakcje ze strony tkanek są niewielkie. Wstrzyknięcia dotętnicze w badaniach na zwierzętach nie wywoływały miejscowych zmian w tkankach.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do

ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301 faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może spowodować zapaść krążeniowo-oddechową. W razie wystąpienia depresji oddechowej stosuje się oddychanie kontrolowane powietrzem wzbogaconym w tlen. W przypadku depresji krążeniowej należy ułożyć pacjenta w pozycji Trendelenburga, a w ciężkich przypadkach podać płyny zwiększające objętość osocza lub leki zwiększające ciśnienie tętnicze.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki do znieczulenia ogólnego  
Kod ATC: N01AX10.

##### **Mechanizm działania**

Propofol (2,6-diizopropylfenol) jest krótko działającym środkiem stosowanym do znieczulenia ogólnego, o szybkim początku działania wynoszącym około 30 sekund. Wybudzenie po znieczuleniu zwykle przebiega również szybko. Mechanizm działania propofolu, podobnie jak innych środków stosowanych do znieczulenia ogólnego, jest słabo poznany. Jednak uważa się, że mechanizm działania sedatywnego/anestetycznego propofolu polega na pozytywnej modulacji funkcji hamującej neurotransmitera GABA, wywieranej przez bramkowane ligandem receptory GABA<sub>A</sub>.

##### **Działanie farmakodynamiczne**

Podczas indukcji znieczulenia ogólnego oraz podtrzymywania znieczulenia za pomocą produktu Provive 10 mg/ml obserwowano zmniejszenie średniego ciśnienia tętniczego oraz niewielkie zmiany w częstości pracy serca. Jednak w trakcie podtrzymywania znieczulenia parametry hemodynamiczne pozostają zwykle stabilne, a częstość niekorzystnych zmian jest niewielka.

Mimo, że po podaniu produktu Provive 10 mg/ml może wystąpić niewydolność oddechowa, objaw ten jest łatwy do opanowania w praktyce klinicznej.



Produkt Provive 10 mg/ml zmniejsza przepływ mózgowy, ciśnienie wewnątrzczaszkowe i metabolizm mózgowy. U pacjentów z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym zmniejszenie jego wartości jest wyraźniejsze.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

Wybudzenie ze znieczulenia po zastosowaniu produktu Provive 10 mg/ml jest zwykle szybkie i wyraźne, z niską częstością występowania bólu głowy oraz pooperacyjnych nudności i wymiotów.

Po zastosowaniu produktu Provive 10 mg/ml nudności i wymioty pooperacyjne występują zwykle rzadziej niż po zastosowaniu wziewnych środków stosowanych do znieczulenia ogólnego. Istnieją dowody, że może to być związane ze zmniejszoną zdolnością propofolu do wywoływania wymiotów.

Produkt Provive 10 mg/ml w stężeniach, jakie osiąga w warunkach klinicznych, nie hamuje syntezy hormonów kory nadnerczy.

### **Dzieci i młodzież**

Ograniczone badania nad czasem działania znieczulenia po podaniu propofolu dzieciom wskazują, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku nie zmienia się przez 4 godziny. Literatura dotycząca stosowania leku u dzieci dopuszcza podawanie leku w dłuższej trwających zabiegach bez wpływu na jego bezpieczeństwo czy skuteczność.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

Gdy produkt Propofol 10 mg/ml jest stosowany do podtrzymania znieczulenia, jego stężenie we krwi przy zadanym tempie podawania zbliża się asymptotycznie do równowagi.

### **Dystrybucja**

Propofol charakteryzuje bardzo szybka dystrybucja i następująca po niej szybka eliminacja (całkowity klirens wynosi 1,5-2 l/min.).

### **Eliminacja**

Spadek stężenia propofolu po wstrzyknięciu pojedynczej dawki lub po zakończeniu wlewu dożylnego opisuje trójkompartamentowy model otwarty z bardzo szybką dystrybucją (okres półtrwania 2–4 minut), szybką eliminacją (okres półtrwania 30–60 minut) i wolniejszą fazą końcową, w której następuje uwalnianie propofolu ze słabo ukrwionych tkanek.

Wydalanie następuje głównie w wyniku procesów metabolicznych zachodzących w wątrobie, zależnych od przepływu krwi, polegających na tworzeniu nieaktywnych koniugatów propofolu i odpowiadającego mu hydrochinonu, które są wydalane z moczem.

Po pojedynczym podaniu dożylnym propofolu w dawce 3 mg/kg, klirens propofolu na kg masy ciała zwiększał się w poszczególnych grupach wiekowych w następujący sposób: średni klirens był znacząco niższy u noworodków poniżej 1 miesiąca (n=25) (20 ml/kg/min) w porównaniu ze starszymi dziećmi (n=36, wiek od 4 miesięcy do 7 lat). Dodatkowo, zmienność międzypersonalna klirensu w grupie noworodków była znaczna (zakres od 3,7 do 78 ml/kg/min). Z powodu ograniczonych danych wykazujących dużą zmienność, nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej. Średni klirens propofolu u starszych dzieci po pojedynczym wstrzyknięciu 3 mg/kg masy ciała wynosił 37,5 ml/min/kg (wiek od 4 do 24 miesięcy) (n=8), 38,7 ml/min/kg (wiek od 11 do 43 miesięcy) (n=6), 48 ml/min/kg (wiek od 1 do 3 lat) (n=12), 28,2 ml/min/kg (wiek od 4 do 7 lat) (n=10) w porównaniu do 23,6 ml/min/kg u pacjentów dorosłych (n=6).

### **Liniowość lub nieliniowość**

Farmakokinetyka jest liniową funkcją stężenia w zalecanym zakresie szybkości wlewu produktu Provive 10 mg/ml.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności lub genotoksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały działania związane z właściwościami farmakodynamicznymi propofolu tylko po zastosowaniu dużych dawek. Nie zaobserwowano działania teratogennego. Badania tolerancji miejscowej wykazały uszkodzenie tkanek wokół miejsca podania po wstrzyknięciu domięśniowym, zaś wstrzyknięcie poza żyłę i podskórne spowodowało reakcję tkankową w postaci nacieku zapalnego i ognisk włóknienia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Olej sojowy, oczyszczony  
Glicerol  
Lecytyna z jaja kurzego  
Sodu oleinian  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

Produkt leczniczy Provive 10 mg/ml nie powinien być podawany razem z krwią lub osoczem przez tę samą linię infuzyjną mimo, że nie są znane kliniczne skutki tego zastrzeżenia. Badania *in vitro* wykazały, że gdy kuleczki tłuszczu z podłoża emulsji wchodzi w kontakt z ludzkim osoczem ulegają agregacji.

Leki zwiotczające mięśnie: atrakurium i miwakurium nie należy podawać przez ten sam system, co wcześniej produkt Provive 10 mg/ml, jeśli system nie został przepłukany

## 6.3 Okres ważności

2 lata.

Należy zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu i (lub) rozcieńczeniu.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną sporządzonego roztworu przez 6 godzin w temperaturze od 2 do 8° C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że otwieranie/rekonstrukcja/rozcieńczanie odbywa się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Emulsja do wstrzykiwań/ do infuzji w fiolce z bezbarwnego szkła typu II, zamknięta szarym korkiem z gumy bromobutylowej i plastikową nakładką typu *Flip-off*, w tekturowym pudełku.

### **Wielkości opakowań:**

Fiolka z bezbarwnego szkła typu II o pojemności 10 ml z szarym korkiem z gumy bromobutylowej, opakowanie zawiera 1 sztukę.

Fiolka z bezbarwnego szkła typu II o pojemności 20 ml z szarym korkiem z gumy bromobutylowej, opakowanie zawiera 1, 5 lub 10 sztuk.

Fiolka z bezbarwnego szkła typu II o pojemności 50 ml z szarym korkiem z gumy bromobutylowej, opakowanie zawiera 1 sztukę.

Fiolka z bezbarwnego szkła typu II o pojemności 100 ml z szarym korkiem z gumy bromobutylovej, opakowanie zawiera 1 sztukę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Provive 10 mg/ml i wszelkie zestawy do infuzji zawierające produkt Provive przeznaczone są do jednorazowego użycia dla jednego pacjenta. Pozostały, nieużyty produkt leczniczy należy wyrzucić.

Fiolkę należy wstrząsnąć przed użyciem.

Przed użyciem należy wyczyścić gumową membranę za pomocą alkoholu w aerozolu lub wacika nasączonego alkoholem. Otwarte fiolki po użyciu wyrzucić. Należy stosować wyłącznie jednorodne roztwory i nieuszkodzone fiolki.

Produkt Provive 10 mg/ml jest emulsją tłuszczową niezawierającą środków konserwujących i może stanowić podłoże dla wzrostu drobnoustrojów. Czas trwania pojedynczego wlewu nie może być dłuższy niż 12 godzin. Po podaniu produktu, bądź po 12 godzinach od momentu rozpoczęcia jego podawania, w zależności od tego co nastąpi szybciej, pojemnik z produktem Provive bądź zestaw infuzyjny należy odłączyć lub wymienić na nowy.

Nie wolno rozcieńczać produktu w proporcji większej niż 1:5 (2 mg propofolu w 1 ml roztworu). Roztwory należy przygotowywać w warunkach jałowych tuż przed podaniem, które powinno nastąpić w ciągu 6 godzin od przygotowania roztworu.

Produkt Provive 10 mg/ml należy mieszać tylko z następującymi produktami: roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji, roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub mieszaniną roztworów chlorku sodu 1,8 mg/ml (0,18%) i glukozy 40 mg/ml (4%) do infuzji i 10 mg/ml roztworem lidokainy (1%) do wstrzykiwań nie zawierającym środków konserwujących.

Jednoczesne podawanie produktu Provive 10 mg/ml z roztworem glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji, roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji lub chlorkiem sodu 1,8 mg/ml (0,18%) i roztworem glukozy 40 mg/ml (4%) do infuzji jest możliwe za pomocą łącznika Y blisko miejsca podania.

W przypadku stosowania produktu Provive w formie rozcieńczonej zaleca się usunięcie z worka infuzyjnego takiej objętości 5% roztworu glukozy, jaką ma produkt Provive przygotowany do rozcieńczenia i zastąpienie jej emulsją Provive 10/mg/ml. (Patrz: tabela "Rozcieńczanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml i jednoczesne jego podawanie z innymi lekami lub płynami infuzyjnymi" poniżej)

Roztwór można podawać przy pomocy różnych technik sterowania wlewem, jednak sam zestaw nie jest w stanie zapobiec ryzyku niekontrolowanego podania dużych objętości rozcieńczonego produktu Provive 10 mg/ml. Do linii infuzyjnej należy włączyć biuretę, licznik kropli lub pompę wolumetryczną. Ryzyko niekontrolowanej infuzji występuje także, gdy w biurecie znajduje się maksymalna ilość produktu Provive.

W przypadku infuzji nierozcieńczonego produktu leczniczego Provive 10 mg/ml do kontrolowania szybkości infuzji zaleca się stosowanie urządzeń takich jak biurety, licznik kropli, pompy strzykawkowe lub wolumetryczne.

W celu złagodzenia bólu w miejscu podania, produkt Provive 10 mg/ml można mieszać z roztworem lidokainy do wstrzykiwań, bez środków konserwujących, o stężeniu 5 mg/ml (0,5%) lub 10 mg/ml (1%). (Patrz: tabela "Rozcieńczanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml i jednoczesne jego podawanie z innymi lekami lub płynami infuzyjnymi" poniżej)

Leków zwiotczających mięśnie: atrakurium i miwakurium nie należy podawać przez ten sam system infuzyjny, co produkt Provive, bez uprzedniego przepłukania tego systemu.

**Rozcieńczanie produktu leczniczego Provive 10 mg/ml i jednoczesne jego podawanie z innymi lekami lub płynami infuzyjnymi (patrz także punkt 4.4)**

<b>Metoda jednoczesnego podawania</b>	<b>Dodawany lek lub rozcieńczalnik</b>	<b>Przygotowanie</b>	<b>Środki ostrożności</b>
Zmieszanie przed podaniem	roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji	Zmieszać 1 część produktu Provive 10 mg/ml z nie więcej niż 4 częściami 5% roztworu glukozy w worku infuzyjnym z PCV albo w szklanej butelce do wlewów. Jeśli do rozcieńczeń używa się worków z PCV, zaleca się, aby worek był pełny. W celu rozcieńczenia należy usunąć odpowiednią objętość glukozy i zastąpić ją identyczną objętością produktu Provive 10 mg/ml.	Przygotować z zachowaniem aseptyki tuż przed podaniem. Mieszanina jest trwała przez 6 godzin.
	roztwór lidokainy 5 mg/ml (0,5%) lub 10 mg/ml (1%) do wstrzykiwań (bez środków konserwujących)	Zmieszać 20 części produktu Provive 10 mg/ml z nie więcej niż 1 częścią 0,5 - 1% roztworu chlorowodoru lidokainy do wstrzykiwań.	Przygotować z zachowaniem aseptyki tuż przed podaniem. Stosować tylko do wprowadzenia do znieczulenia.
	alfentanil do wstrzykiwań	Produkt leczniczy Provive 10 mg/ml mieszać z alfentanilem	Przygotować z zachowaniem

	(500 mikrogramów/ml)	do wstrzykiwań w zakresie proporcji objętościowej od 20:1 do 50:1	aseptyki, zużyć w ciągu 6 godzin od przygotowania
Jednoczesne podawanie za pomocą łącznika Y	roztwór glukozy 50 mg/ml (5%) do infuzji.	Podawać za pomocą łącznika w kształcie litery Y.	Łącznik w kształcie litery Y umieścić jak najbliżej kaniuli dożylniej.
	roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.	Jak wyżej	Jak wyżej
	roztwór chlorku sodu 1,8 mg/ml (0,18%) z roztworem glukozy 40 mg/ml (4%) do infuzji	Jak wyżej	Jak wyżej

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**15862**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 06.08.2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

