

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PROPOFOL 1% FRESENIUS, 10 mg/ml, emulsja do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml emulsji zawiera 10 mg propofolu (*Propofolum*).

Każda ampułka po 20 ml zawiera 200 mg propofolu.

Każda butelka po 50 ml zawiera 500 mg propofolu.

Każda butelka po 100 ml zawiera 1000 mg propofolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml emulsji zawiera:

olej sojowy	100 mg
sód	maks. 0,06 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Emulsja do wstrzykiwań lub infuzji

Biała emulsja typu olej w wodzie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Propofol 1% Fresenius jest krótko działającym dożylnym produktem leczniczym służącym do znieczulenia ogólnego przeznaczonym do:

- wprowadzenia i podtrzymania znieczulenia ogólnego u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia;
- sedacji dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia poddawanych zabiegom diagnostycznym i chirurgicznym, jako pojedynczy produkt leczniczy lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w celu wywołania znieczulenia miejscowego lub regionalnego;
- sedacji pacjentów w wieku powyżej 16 lat wentylowanych mechanicznie na oddziałach intensywnej opieki medycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Propofol 1% Fresenius może być podawany wyłącznie w warunkach szpitalnych lub na odpowiednio wyposażonych oddziałach dziennych przez lekarzy wyspecjalizowanych w zakresie anestezjologii lub intensywnej opieki medycznej.

Należy stale monitorować wydolność krążeniową i oddechową (np. EKG, pulsoksymetria) i zapewnić przez cały czas natychmiastowy dostęp do wyposażenia umożliwiającego utrzymanie drożności dróg oddechowych i zastosowanie sztucznej wentylacji oraz innych urządzeń resuscytacyjnych.

Produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius w celu sedacji podczas zabiegów chirurgicznych i diagnostycznych nie powinna podawać ta sama osoba, która wykonuje zabieg chirurgiczny lub diagnostyczny.

Dawka produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius powinna być dobrana indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta i zastosowanej premedykacji.

Zazwyczaj, oprócz produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius, konieczne jest podanie dodatkowych leków przeciwbólowych.

Dawkowanie

Znieczulenie ogólne u dorosłych pacjentów

Wprowadzenie do znieczulenia

W celu wprowadzenia do znieczulenia Propofol 1% Fresenius należy podawać stopniowo (około 20-40 mg propofolu co 10 sekund) obserwując reakcję pacjenta, aż do wystąpienia objawów klinicznych wskazujących na rozpoczęcie działania znieczulenia.

U większości dorosłych pacjentów w wieku poniżej 55 lat konieczne jest podanie propofolu w dawce od 1,5 do 2,5 mg/kg mc.

U pacjentów powyżej tego wieku i u pacjentów zakwalifikowanych do III lub IV grupy ryzyka znieczulenia wg klasyfikacji ASA (ang. *American Society of Anesthesiologists*), w szczególności tych z zaburzeniami czynności serca, zapotrzebowania będą zazwyczaj mniejsze i całkowita dawka produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius może być zmniejszona do minimum 1 mg propofolu/kg mc. Należy zmniejszyć szybkość podawania produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius [około 2 ml (20 mg propofolu) co 10 sekund].

Podtrzymanie znieczulenia

Znieczulenie można podtrzymać podając Propofol 1% Fresenius w ciągłej infuzji lub w postaci powtarzanych wstrzyknięć (bolusów).

W celu podtrzymania znieczulenia zazwyczaj stosuje się dawki od 4 do 12 mg propofolu/kg mc./godz. W przypadku mniej obciążających zabiegów chirurgicznych, takich jak zabiegi z zakresu chirurgii małoinwazyjnej, wystarczające może być podanie mniejszej dawki podtrzymującej, około 4 mg propofolu/kg mc./godz.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów w nieustabilizowanym stanie ogólnym, pacjentów z zaburzeniami czynności serca lub hipowolemią oraz pacjentów zakwalifikowanych do III lub IV grupy ryzyka znieczulenia wg klasyfikacji ASA dawka produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius może być dalej zmniejszona w zależności od stanu pacjenta oraz stosowanej techniki znieczulenia.

W celu podtrzymania znieczulenia z zastosowaniem powtarzanych wstrzyknięć (bolusów) należy podawać zwiększone dawki od 25 do 50 mg propofolu (= 2,5-5 ml produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius) zgodnie z wymaganiami klinicznymi.

U pacjentów w podeszłym wieku nie należy stosować szybkich wstrzyknięć (bolusów, pojedynczych lub powtarzanych) produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius, gdyż może to prowadzić do depresji krążeniowo-oddechowej.

Znieczulenie ogólne u dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia

Wprowadzenie do znieczulenia

W celu wprowadzenia do znieczulenia Propofol 1% Fresenius należy podawać stopniowo, aż do wystąpienia objawów klinicznych wskazujących na rozpoczęcie działania znieczulenia. Dawkę należy dostosować uwzględniając wiek i (lub) masę ciała. U większości dzieci w wieku powyżej 8 lat do wprowadzenia do znieczulenia wymagana dawka wynosi około

2,5 mg propofolu/kg mc. U młodszych dzieci, w szczególności tych pomiędzy 1 miesiącem a 3 rokiem życia, wymagana dawka może być większa (od 2,5 do 4 mg/kg mc.).

Podtrzymanie znieczulenia ogólnego

Wymagana głębokość znieczulenia może być podtrzymana przez podawanie produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius w infuzji lub w postaci powtarzanych wstrzyknięć (bolusów). Wymagana szybkość podawania różni się znacznie u poszczególnych pacjentów, ale dawki w zakresie od 9 do 15 mg/kg mc./godz. zwykle pozwalają osiągnąć wymaganą głębokość znieczulenia. U młodszych dzieci, w szczególności tych pomiędzy 1 miesiącem a 3 rokiem życia, może być wymagana większa dawka.

U pacjentów zakwalifikowanych do III lub IV grupy ryzyka znieczulenia wg klasyfikacji ASA zaleca się stosowanie mniejszych dawek (patrz także punkt 4.4).

Sedacja podczas zabiegów diagnostycznych i chirurgicznych u dorosłych pacjentów

W celu zapewnienia sedacji podczas zabiegów chirurgicznych i diagnostycznych, dawka i szybkość podawania powinny być dostosowane w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta. Do wywołania sedacji u większości pacjentów wymagane będzie podanie dawki od 0,5 do 1,0 mg propofolu/kg mc. w czasie od 1 do 5 minut. Podtrzymanie wymaganego poziomu sedacji można osiągnąć dobierając odpowiednio szybkość infuzji produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius. U większości pacjentów wymagane będzie zastosowanie od 1,5 do 4,5 mg propofolu/kg mc./godz. Jeśli konieczne jest szybkie zwiększenie poziomu sedacji, infuzję można uzupełnić podając w bolusie propofol w dawce od 10 do 20 mg (od 1 do 2 ml produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius).

U pacjentów w wieku powyżej 55 lat oraz pacjentów zakwalifikowanych do III lub IV grupy ryzyka znieczulenia wg klasyfikacji ASA może być wymagane zastosowanie mniejszych dawek produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius oraz zmniejszenie szybkości podawania.

Sedacja podczas zabiegów diagnostycznych i chirurgicznych u dzieci w wieku powyżej 1 miesiąca życia

Dawka i szybkość podawania powinny być dostosowane do wymaganego poziomu sedacji oraz odpowiedzi klinicznej pacjenta. Do wywołania wstępnej sedacji u większości dzieci i młodzieży wymagane jest podanie dawki od 1 do 2 mg propofolu/kg mc. Podtrzymanie wymaganego poziomu sedacji osiąga się dobierając odpowiednio szybkość infuzji produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius. U większości pacjentów wymagane jest zastosowanie od 1,5 do 9 mg propofolu/kg mc./godz. Jeśli konieczne jest szybkie zwiększenie poziomu sedacji, infuzję produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius można uzupełnić podając w bolusie propofol w dawce do 1 mg/kg mc.

U pacjentów zakwalifikowanych do III lub IV grupy ryzyka znieczulenia wg klasyfikacji ASA może być konieczne zastosowanie mniejszych dawek.

Sedacja u pacjentów w wieku powyżej 16 lat na oddziałach intensywnej opieki medycznej

W celu sedacji pacjentów wentylowanych mechanicznie w trakcie intensywnej opieki medycznej zaleca się podawanie produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius w ciągłej infuzji dożylniej. Dawkę należy dostosować w zależności od wymaganego poziomu sedacji. Zadawalający poziom sedacji osiąga się zwykle stosując szybkość podawania w zakresie od 0,3 do 4,0 mg propofolu/kg mc./godz. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w infuzji z szybkością większą niż 4,0 mg propofolu/kg mc./godz. (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się podawania propofolu z zastosowaniem sytemu TCI (ang. *Target Controlled Infusion* – infuzja sterowana docelowym stężeniem produktu leczniczego we krwi) do sedacji na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Propofol 1% Fresenius może być stosowany do infuzji w postaci nierozcieńczonej lub rozcieńczonej wyłącznie 5% roztworem glukozy do infuzji dożylniej lub 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji dożylniej, w szklanych butelkach infuzyjnych.

Jeżeli Propofol 1% Fresenius podaje się w infuzji w postaci nierozcieńczonej, zaleca się zawsze stosowanie urządzeń takich jak biurety, liczniki kropeł, pompy strzykawkowe lub pompy infuzyjne wolumetryczne w celu kontroli szybkości infuzji.

Opakowanie należy wstrząsnąć przed użyciem.

Stosować wyłącznie produkt leczniczy o jednorodnej konsystencji i z nieuszkodzonego opakowania.

Przed użyciem szyjkę ampułki lub gumową membranę należy oczyścić alkoholem w aerozolu lub wacikiem nasączonym alkoholem. Po użyciu przekłute opakowania należy wyrzucić.

Propofol 1% Fresenius jest emulsją zawierającą tłuszcze bez przeciwbakteryjnych środków konserwujących i może sprzyjać szybkiemu wzrostowi drobnoustrojów.

Emulsję należy pobrać z zachowaniem zasad aseptyki do sterylnej strzykawki oraz zestawu infuzyjnego bezpośrednio po otwarciu ampułki lub przebiciu korka butelki. Niezwłocznie rozpocząć podawanie.

Przez cały czas trwania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki w odniesieniu zarówno do produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius, jak i sprzętu infuzyjnego. Inne produkty lecznicze lub płyny podawane jednocześnie z produktem leczniczym Propofol 1% Fresenius z wykorzystaniem tej samej linii infuzyjnej należy podawać w pobliżu miejsca założenia kaniuli stosując łącznik Y lub zawór trójdrożny.

Produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius nie wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji lub wstrzykiwać. Można natomiast podawać przez odpowiednie przystawki w miejscu założenia kaniuli 5% roztwór glukozy, 0,9% roztwór chlorku sodu lub 0,18% roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy.

Produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius nie wolno podawać przez filtr mikrobiologiczny.

Propofol 1% Fresenius oraz wszelki sprzęt infuzyjny zawierający ten produkt leczniczy przeznaczone są do jednorazowego użycia u jednego pacjenta. Po użyciu pozostałość roztworu produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius należy wyrzucić.

Infuzja nierozcieńczonego produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius

Tak jak zazwyczaj w przypadku stosowania emulsji tłuszczowych, infuzji nierozcieńczonego produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius nie wolno podawać dłużej niż 12 godzin przez jeden zestaw do infuzji. Po upływie 12 godzin zestaw do infuzji i zbiornik produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius należy wyrzucić lub, jeśli konieczne, wymienić na nowy.

Infuzja rozcieńczonego produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius

Do podawania w infuzji rozcieńczonego produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius należy zawsze stosować biurety, liczniki kropeł lub pompy infuzyjne wolumetryczne w celu kontroli szybkości infuzji oraz uniknięcia ryzyka przypadkowego i niekontrolowanego podania dużych objętości rozcieńczonego produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius. Należy uwzględniać to ryzyko podczas podejmowania decyzji o maksymalnym rozcieńczeniu w biurecie.

Maksymalne rozcieńczenia nie mogą być większe niż 1 część produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius w 4 częściach 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu (minimalne stężenie

2 mg propofolu/ml). Rozcieńczony produkt leczniczy należy przygotować aseptycznie (z zachowaniem kontrolowanych i zwalidowanych warunków) bezpośrednio przed podaniem i podać w ciągu 6 godzin po przygotowaniu.

Produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius nie wolno mieszać z innymi roztworami do infuzji lub wstrzykiwań. Jednakże jednocześnie z produktem leczniczym Propofol 1% Fresenius można podawać 5% roztwór glukozy lub 0,9% roztwór chlorku sodu, lub 0,18% roztwór chlorku sodu z 4% roztworem glukozy stosując łącznik Y znajdujący się blisko miejsca wkłucia.

W celu złagodzenia bólu w miejscu wstrzyknięcia, bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius można wstrzyknąć lidokainę (patrz punkt 4.4). Alternatywnie można mieszać Propofol 1% Fresenius z niezawierającym środków konserwujących roztworem lidokainy do wstrzykiwań (20 części produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius i co najwyżej 1 część 1% roztworu lidokainy do wstrzykiwań) w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Mieszanina ta musi być podana w ciągu 6 godzin od przygotowania.

Leki zwiotczające mięśnie, jak atrakurium i miwakurium, można podać przez tę samą linię infuzyjną co Propofol 1% Fresenius wyłącznie po uprzednim jej przepłukaniu.

Propofol 1% Fresenius można również podawać z zastosowaniem sytemu TCI. W związku z dostępnością na rynku różnych algorytmów dotyczących ustalania dawkowania należy zapoznać się z instrukcją obsługi pompy.

Czas podawania

Produktu leczniczego nie wolno podawać dłużej niż przez 7 dni.

4.3 Przeciwwskazania

Propofol jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na propofol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Propofol 1% Fresenius zawiera olej sojowy i nie należy go stosować u pacjentów z nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję.

Produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius nie wolno stosować u pacjentów w wieku 16 lat lub młodszych w celu wywołania sedacji podczas intensywnej opieki medycznej (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Propofol powinien być podawany przez lekarzy wyspecjalizowanych w zakresie anestezjologii (lub jeśli to wskazane, lekarzy wyspecjalizowanych w zakresie intensywnej opieki medycznej).

Należy stale monitorować stan pacjenta. Należy zapewnić w każdym czasie stały, bezpośredni dostęp do wyposażenia umożliwiającego utrzymanie drożności dróg oddechowych, zastosowanie sztucznej wentylacji i wzbogacania tlenem oraz do innych urządzeń resuscytacyjnych. Propofolu nie powinna podawać ta sama osoba, która wykonuje zabieg diagnostyczny lub chirurgiczny.

Zgłaszano przypadki nadużywania i uzależnienia od propofolu, zwłaszcza przez fachowy personel medyczny. Podobnie, jak w przypadku innych leków do znieczulenia ogólnego, stosowanie propofolu bez utrzymania czynności oddechowej może spowodować powikłania oddechowe prowadzące do zgonu.

Jeśli propofol stosowany jest w celu uzyskania sedacji u przytomnych pacjentów podczas chirurgicznych i diagnostycznych procedur, należy stale kontrolować, czy nie występują wczesne objawy niedociśnienia tętniczego, niedrożności dróg oddechowych i niedotlenienia.

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych o działaniu uspokajającym, po zastosowaniu propofolu do sedacji pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić ruchy mimowolne. Jest to szczególnie niebezpieczne w trakcie zabiegów wymagających całkowitego unieruchomienia pacjenta.

Przed wypisaniem pacjenta do domu należy się upewnić, czy jest on całkowicie przytomny. Bardzo rzadko zastosowanie propofolu może spowodować wydłużenie czasu wybudzania z towarzyszącym niekiedy zwiększonym napięciem mięśniowym. Objaw ten może być poprzedzony okresem czuwania lub nie. Wprawdzie wybudzenie następuje samoistnie, ale stan pacjenta przed wybudzeniem należy kontrolować ze szczególną uwagą.

Zmniejszenie świadomości wywołane przez propofol nie utrzymuje się na ogół dłużej niż 12 godzin. Należy wziąć pod uwagę działanie propofolu, rodzaj zabiegu, stosowane jednocześnie produkty lecznicze, wiek i stan pacjenta, udzielając porady w zakresie:

- obecności osoby towarzyszącej pacjentowi podczas opuszczania przez pacjenta miejsca podania propofolu;
- czasu powrotu do wykonywania zadań skomplikowanych lub ryzykownych, takich jak prowadzenie pojazdów;
- stosowania innych środków, które mogą mieć działanie uspokajające (tj. benzodiazepiny, opiaty, alkohol).

Opóźnione napady padaczkopodobne mogą wystąpić nawet u pacjentów nie chorujących na padaczkę. Opóźnienie może wynosić od kilku godzin do kilku dni.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność serca, krążenia lub oddechowa oraz hipowolemia

Tak jak w przypadku innych dożylnych leków znieczulających, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności serca, oddychania, nerek lub wątroby oraz u pacjentów z hipowolemią lub osłabionych.

Klirens propofolu zależy od przepływu krwi, dlatego też, jednoczesne podawanie leków spowalniających pracę serca zmniejszy także klirens propofolu.

Przed podaniem produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius należy wyrównać niewydolność serca, krążenia lub oddechową oraz hipowolemię.

Propofolu nie należy podawać pacjentom z zaawansowaną niewydolnością serca lub innymi ciężkimi chorobami mięśnia sercowego, chyba że ze szczególną ostrożnością oraz zapewnionym intensywnym monitorowaniem.

U pacjentów ze znaczną nadwagą należy, po podaniu produktu leczniczego należy wziąć pod uwagę ryzyko zaburzeń hemodynamicznych w układzie sercowo-naczyniowym ze względu na zastosowanie większej dawki.

Propofol nie wykazuje działania wagołitycznego. Zgłaszano przypadki bradykardii (niekiedy nasilonej), a nawet asystolii. Należy rozważyć dożylnie podanie leku antycholinergicznego przed wprowadzeniem lub w trakcie podtrzymywania znieczulenia, zwłaszcza w sytuacjach, w których może przeważać napięcie nerwu błędnego lub kiedy propofol stosuje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi mogącymi powodować bradykardię.

Padaczka

Podawanie propofolu pacjentom z padaczką może zwiększać ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego.

U pacjentów z padaczką mogą wystąpić opóźnione napady padaczkopodobne. Opóźnienie może wynosić od kilku godzin do kilku dni.

Przed znieczuleniem pacjenta z padaczką należy sprawdzić, czy pacjent otrzymał leki przeciwpadaczkowe. Choć wiele badań wykazało skuteczność stosowania propofolu w leczeniu stanu padaczkowego, podawanie propofolu u pacjentów z padaczką może zwiększać ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego.

Nie zaleca się stosowania propofolu podczas leczenia elektrowstrząsami.

Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania propofolu pacjentom z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów oraz z innymi schorzeniami wymagającymi ostrożności podczas stosowania emulsji tłuszczowych.

Pacjenci z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania propofolu pacjentom z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym i niskim średnim ciśnieniem tętniczym ze względu na ryzyko znacznego zmniejszenia ciśnienia perfuzji mózgowej.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania propofolu u noworodków, ponieważ brak jest wystarczających danych w tej populacji pacjentów. Dane farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2) wskazują, że klirens jest znacząco obniżony u noworodków z bardzo wysoką zmiennością międzyosobniczą. Podczas podawania dawek zalecanych u starszych dzieci może wystąpić względne przedawkowanie prowadzące do poważnej depresji sercowo-naczyniowej.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius do wywołania znieczulenia ogólnego u noworodków w wieku poniżej 1 miesiąca życia.

Nie wolno stosować propofolu do sedacji pacjentów w wieku 16 lat lub młodszych podczas intensywnej opieki, ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 4.3).

Zalecenia dotyczące stosowania na oddziałach intensywnej opieki medycznej

Stosowanie propofolu w infuzji do sedacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej może wiązać się z wystąpieniem zaburzeń metabolicznych i niewydolności wielonarządowej, które mogą prowadzić do zgonu. Zgłaszano występowanie zespołu następujących działań niepożądanych: kwasica metaboliczna, rabdomioliza, hiperkaliemia, hepatomegalia, niewydolność nerek, hiperlipidemia, zaburzenia rytmu serca, zapis EKG odpowiadający zespołowi Brugadów (uniesienie odcinka ST i odwrócenie fali T) oraz gwałtownie postępująca niewydolność serca, nieodpowiadająca na leczenie wspomagające lekami inotropowymi. Zespół tych objawów jest nazywany „zespołem infuzji propofolu”. Takie objawy obserwowano częściej u pacjentów z ciężkimi urazami głowy i u dzieci z zakażeniem dróg oddechowych, którym podawano w celu sedacji dawki propofolu, przekraczające zalecane dawki stosowane do sedacji dorosłych pacjentów na oddziale intensywnej opieki medycznej.

Następujące czynniki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia wymienionych działań niepożądanych: zmniejszona podaż tlenu do tkanek, ciężkie uszkodzenia neurologiczne i (lub) posocznica, stosowanie dużych dawek jednego lub wielu z następujących produktów leczniczych – leki obkurczające naczynia krwionośne, steroidy, leki inotropowe i (lub) propofol (zwykle po zwiększeniu dawek do większych niż 4 mg/kg mc./godz. w ciągu ponad 48 godzin).

Lekarze stosujący produkt leczniczy powinni zwrócić szczególną uwagę na pojawianie się takich objawów u pacjentów obciążonych wymienionymi powyżej czynnikami ryzyka, a jeśli takie objawy wystąpią, należy natychmiast przerwać podawanie propofolu. Wszystkie produkty lecznicze stosowane do sedacji lub inne produkty lecznicze stosowane na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym propofol, należy dobierać tak, aby podaż tlenu oraz parametry hemodynamiczne były optymalne. Pacjenci z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym powinni otrzymywać odpowiednie produkty lecznicze wspomagające perfuzję mózgową podczas modyfikacji leczenia.

Zaleca się nie przekraczanie dawki propofolu 4 mg/kg mc./godz., jeśli to możliwe.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania propofolu pacjentom z zaburzeniami metabolizmu tłuszczów oraz innymi schorzeniami wymagającymi ostrożności podczas stosowania emulsji tłuszczowych.

W przypadku stosowania propofolu u pacjentów ze szczególnym ryzykiem przeciążenia tłuszczami, zaleca się monitorowanie stężenia tłuszczów w surowicy. Jeśli występują objawy niewystarczającej eliminacji tłuszczów, można dostosować podawanie propofolu. U pacjentów otrzymujących dożylnie inne produkty lecznicze zawierające tłuszcze, należy zmniejszyć całkowitą ilość podawanych tłuszczów, uwzględniając ilość tłuszczów zawartych w produkcie leczniczym Propofol 1% Fresenius: 1 ml produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius zawiera 0,1 g tłuszczu.

Dodatkowe środki ostrożności

Należy zachować ostrożność podczas stosowania propofolu u pacjentów z chorobą mitochondrialną. Pacjenci ci mogą być narażeni na zaostrzenie objawów tej choroby podczas znieczulenia, operacji i opieki na oddziale intensywnej opieki medycznej. W tej grupie pacjentów zaleca się zapewnienie normotermii, dostarczenia węglowodanów i dobrego nawodnienia. Pierwsze objawy zaostrzenia choroby mitochondrialnej i „zespołu infuzji propofolu” mogą być podobne.

Propofol 1% Fresenius nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących i może sprzyjać szybkiemu wzrostowi drobnoustrojów.

Propofol 1% Fresenius należy pobrać z zachowaniem zasad aseptyki do sterylnej strzykawki oraz zestawu do infuzji bezpośrednio po otwarciu ampułki lub butelki. Niezwłocznie rozpocząć podawanie. Przez cały czas trwania infuzji należy przestrzegać zasad aseptyki w odniesieniu zarówno do produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius, jak i sprzętu infuzyjnego. Płyny podawane jednocześnie z produktem leczniczym Propofol 1% Fresenius z wykorzystaniem tej samej linii infuzyjnej należy podawać w pobliżu miejsca założenia kaniuli. Nie należy podawać propofolu przez filtr mikrobiologiczny.

Zarówno propofol, jak i każdą strzykawkę zawierającą produkt leczniczy należy traktować jak sprzęt jednorazowego zastosowania u jednego pacjenta. Zgodnie z ustalonymi wytycznymi dla innych emulsji tłuszczowych, infuzja propofolu z użyciem jednego zestawu do infuzji nie może trwać dłużej niż 12 godzin. Po zakończeniu procedury lub po 12 godzinach, cokolwiek nastąpi szybciej, należy wymienić zarówno pojemnik z propofolem, jak i zestaw do infuzji.

Ból w miejscu wstrzyknięcia

W celu zmniejszenia bólu w miejscu wstrzyknięcia w trakcie wprowadzenia do znieczulenia produktem leczniczym Propofol 1% Fresenius, przed podaniem emulsji propofolu można podać pacjentowi lidokainę (patrz punkt 4.2).

Lidokainy nie wolno stosować u pacjentów z dziedziczną ostrą porfirią.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 100 ml, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Propofol można stosować w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w znieczuleniu rdzeniowym lub zewnątrzoponowym i premedykacji, lekami zwiotczającymi mięśnie, wziewnymi lekami znieczulającymi oraz lekami przeciwbólowymi. Nie zaobserwowano żadnych niezgodności farmakologicznych pomiędzy tymi produktami leczniczymi. W przypadkach stosowania znieczulenia ogólnego w połączeniu z regionalnym, może być wymagane zastosowanie mniejszych dawek.

Zgłaszano przypadki wystąpienia znacznego niedociśnienia tętniczego po wprowadzeniu do znieczulenia za pomocą propofolu u pacjentów leczonych ryfampicyną.

Zgłaszano, że jednoczesne stosowanie benzodiazepin, parasympatykolytyków lub wziewnych leków znieczulających przedłuża znieczulenie i zmniejsza częstość oddechów.

Po dodatkowej premedykacji opioidami, działanie uspokajające propofolu może być nasilone i utrzymywać się dłużej, a bezdech może być częstszy i dłuższy.

Należy wziąć pod uwagę, że stosowanie propofolu jednocześnie z lekami stosowanymi w premedykacji, lekami wziewnymi lub przeciwbólowymi może pogłębiać znieczulenie i nasilać sercowo-naczyniowe działania niepożądane. Jednoczesne podawanie propofolu i substancji działających hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. alkohol, leki znieczulenia ogólnego, narkotyczne leki przeciwbólowe) nasili ich działanie uspokajające. Jeśli Propofol 1% Fresenius jest stosowany razem z podawanymi pozajelitowo lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, może wystąpić ciężka niewydolność układu oddechowego i układu krążenia.

Po podaniu fentanylu stężenie propofolu we krwi może być przez pewien czas podwyższone ze zwiększoną częstością bezdechów.

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

Zgłaszano przypadki występowania leukoencefalopatii u pacjentów otrzymujących cyklosporynę i emulsje lipidowe, takie jak Propofol 1% Fresenius.

Zaobserwowano, że pacjentom przyjmującym walproinian należy podawać mniejsze dawki propofolu. W przypadku jednoczesnego przyjmowania obu leków można rozważyć zmniejszenie dawki propofolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania propofolu w okresie ciąży nie zostało ustalone. Propofolu nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Propofol przenika przez łożysko i może osłabiać czynności życiowe noworodka. Propofol można jednak stosować podczas zabiegu przerwania ciąży.

Należy unikać stosowania dużych dawek propofolu (większych niż 2,5 mg propofolu/kg mc. do wprowadzenia do znieczulenia lub 6 mg propofolu/kg mc./godz. do podtrzymania znieczulenia).

W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Badania z udziałem kobiet karmiących piersią wykazały, że propofol w małym stopniu przenika do mleka ludzkiego. Dlatego też, należy przerwać karmienie piersią i wyrzucać pokarm zebrany w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania propofolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenta należy poinformować, że po znieczuleniu ogólnym zdolność wykonywania skomplikowanych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn, może być przez pewien czas zaburzona.

Po podaniu produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius pacjent powinien znajdować się przez odpowiedni czas pod obserwacją. Pacjent powinien być poinformowany, że nie wolno mu prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani pracować w potencjalnie niebezpiecznych warunkach. Pacjent nie powinien być wypisany do domu bez towarzyszącej mu osoby oraz należy go poinformować o konieczności unikania picia alkoholu.

Takie działanie propofolu nie jest zazwyczaj stwierdzane po upływie ponad 12 godzin (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Wprowadzenie do znieczulenia i jego podtrzymanie lub sedacja z zastosowaniem propofolu przebiegają na ogół łagodnie, z niewielkimi objawami pobudzenia. Najczęściej obserwowane działania niepożądane propofolu, to przewidywane farmakologicznie działania niepożądane leków znieczulających i (lub) uspokajających, takie jak niedociśnienie tętnicze. Rodzaj, nasilenie i częstość działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów otrzymujących propofol mogą być związane ze stanem pacjenta i z zastosowanymi procedurami operacyjnymi lub terapeutycznymi.

Tabela działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Anafilaksja – może obejmować obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, rumień i niedociśnienie tętnicze.
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Częstość nieznana ⁹	Kwasica metaboliczna ⁵ , hiperkaliemia ⁵ , hiperlipidemia ⁵ .
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Częstość nieznana ⁹	Euforia, fantazje seksualne. Nadużywanie substancji i uzależnienie od produktu leczniczego ⁸ .
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często (≥1/100 do <1/10)	Ból głowy podczas wybudzania ze znieczulenia.
	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Ruchy padaczkopodobne, w tym drgawki i opistotonus podczas wprowadzenia, podtrzymywania i wybudzania ze znieczulenia. Zawroty głowy, drżenie i uczucie zimna podczas wybudzania ze znieczulenia.
	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Pooperacyjna utrata przytomności.
	Nieznana ⁹	Ruchy mimowolne.
<i>Zaburzenia serca</i>	Często (≥1/100 do <1/10)	Bradykardia ¹ , tachykardia podczas wprowadzenia do znieczulenia.
	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Obrzęk płuc.
	Częstość nieznana ⁹	Arytmia ⁵ , niewydolność serca ^{5,7} .
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Często (≥1/100 do <1/10)	Niedociśnienie tętnicze ² .
	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Zakrzepica i zapalenie żył.
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Często (≥1/100 do <1/10)	Przemijający bezdech, kaszel, czkawka podczas wprowadzenia do znieczulenia.
	Częstość nieznana ⁹	Depresja oddechowa (zależna od dawki).
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często (≥1/100 do <1/10)	Nudności lub wymioty podczas wybudzania ze znieczulenia.
	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Zapalenie trzustki.
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Częstość nieznana ⁹	Hepatomegalia ⁵ .
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Częstość nieznana ⁹	Rabdomioliza ^{3,5} .
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Odbarwienie moczu po przedłużonym podawaniu propofolu.
	Częstość nieznana ⁹	Niewydolność nerek ⁵ .
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Bardzo często (≥1/10)	Ból w miejscu podania podczas wprowadzania do znieczulenia.

	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Martwica tkanek ¹⁰ po przypadkowym podaniu poza naczynie krwionośne.
	Częstość nieznana ⁹	Ból w miejscu podania, obrzęk po przypadkowym podaniu poza naczynie krwionośne.
<i>Badania diagnostyczne</i>	Częstość nieznana ⁹	Zapis elektrokardiogramu odpowiadający zespołowi Brugadów ^{5,6} .
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Gorączka w okresie pooperacyjnym.

¹ Ciężka bradykardia występuje rzadko. Zgłaszano pojedyncze przypadki o progresji w kierunku asystolii.

² Czasem niedociśnienie tętnicze może wymagać dożylnego podania płynów i zmniejszenia szybkości podawania propofolu.

³ Bardzo rzadko zgłaszano występowanie rabdomiolizy, gdy propofol podawano do sedacji na oddziale intensywnej opieki medycznej z szybkością większą, niż 4 mg/kg mc./godz.

⁴ Można zmniejszyć podając do większych żył przedramienia i zgięcia łokciowego. Ból podczas podawania propofolu można również zmniejszyć poprzez jednoczesne podanie lidokainy.

⁵ Połączenie tych działań niepożądanych zgłaszano jako „zespół infuzji propofolu” może on wystąpić u ciężko chorych osób, u których występuje często kilka czynników ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

⁶ Zapis elektrokardiogramu odpowiadający zespołowi Brugadów – uniesienie odcinka ST oraz odwrócenie załamka T w elektrokardiogramie.

⁷ Szybko postępująca niewydolność serca (w niektórych przypadkach zakończona zgonem) u dorosłych pacjentów. W takich przypadkach niewydolność serca zazwyczaj nie odpowiadała na leczenie wspomagające lekami inotropowymi.

⁸ Nadużywanie substancji i uzależnienie od produktu leczniczego, zwłaszcza przez fachowy personel medyczny.

⁹ Częstość nieznana, ponieważ nie może być określona na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych.

¹⁰ Martwicę obserwowano w przypadkach, gdy osłabiona była żywotność tkanki.

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nieumyślne przedawkowanie może spowodować depresję czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Depresję oddechową należy leczyć stosując sztuczną wentylację. Depresja czynności układu sercowo-naczyniowego może wymagać ułożenia pacjenta z głową poniżej klatki piersiowej, podania płynów uzupełniających objętość osocza oraz leków zwiększających ciśnienie tętnicze.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki do znieczulenia ogólnego; kod ATC: N01AX10.

Mechanizm działania/Rezultat działania farmakodynamicznego

Propofol (2,6-diizopropylofenol) jest krótko działającym lekiem stosowanym do ogólnego znieczulenia o szybkim początku działania. W zależności od szybkości wstrzyknięcia, czas

wystąpienia początku działania znieczulenia wynosi od 30 do 40 sekund. Działanie po podaniu w pojedynczym wstrzyknięciu (bolusie) jest krótkie i trwa, w zależności od metabolizmu i wydalania, od 4 do 6 minut.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas przestrzegania zaleconego schematu dawkowania nie obserwowano klinicznie znaczącej kumulacji propofolu ani po powtarzanych wstrzyknięciach (bolusach) ani po podaniu w infuzji. Pacjenci szybko odzyskują przytomność.

Bradykardia i niedociśnienie tętnicze obserwowane podczas wprowadzania do znieczulenia mogą być spowodowane przez działanie wagotoniczne lub hamowaniem aktywności współczulnej. Jednakże, w trakcie podtrzymywania znieczulenia hemodynamika zazwyczaj powraca do normalnego stanu.

Dzieci i młodzież

Ograniczone badania dotyczące czasu działania znieczulenia z wykorzystaniem propofolu u dzieci wskazują, że bezpieczeństwo i skuteczność pozostają niezmiennie przez okres do 4 godzin. Dane z piśmiennictwa dotyczące stosowania u dzieci dokumentują stosowanie propofolu do przedłużonych zabiegów bez zmiany bezpieczeństwa i skuteczności.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Propofol wiąże się z białkami osocza w około 98%. Farmakokinetyka propofolu po podaniu dożylnym może być opisana za pomocą modelu trójkompartimentowego.

Dystrybucja/Metabolizm/Eliminacja

Propofol jest dystrybuowany do wielu tkanek ustroju i szybko eliminowany (całkowity klirens: od 1,5 do 2 l/min). Eliminacja odbywa się w wyniku procesów metabolicznych, głównie w wątrobie, gdzie jest zależna od przepływu krwi, poprzez tworzenie nieaktywnych połączeń propofolu i chinolu, które są wydalane z moczem.

Po pojedynczej dawce dożylnej 3 mg/kg mc. klirens propofolu/kg mc. wzrastał wraz z wiekiem następująco: mediana klirensu była znacznie niższa u noworodków w wieku poniżej 1 miesiąca życia (n=25) (20 ml/kg mc./min) w porównaniu do starszych dzieci (n=36, przedział wiekowy od 4 miesięcy do 7 lat). Ponadto, zmienność międzyosobnicza była znaczna u noworodków (przedział od 3,7 do 78 ml/kg mc./min). Z powodu tych ograniczonych danych, które wskazują na dużą zmienność, nie można zalecić dawek dla tej grupy wiekowej.

Mediana klirensu propofolu u starszych dzieci po pojedynczym bolusie 3 mg/kg mc. wynosiła 37,5 ml/min/kg mc. (od 4 do 24 miesięcy) (n=8), 38,7 ml/min/kg mc. (od 11 do 43 miesięcy) (n=6), 48 ml/min/kg mc. (od 1 do 3 lat) (n=12), 28,2 ml/min/kg mc. (od 4 do 7 lat) (n=10) w porównaniu z 23,6 ml/min/kg mc. u dorosłych (n=6).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości. Nie stwierdzono działania teratogenne. Badania tolerancji miejscowej wykazały uszkodzenia tkanek otaczających miejsce podania po wstrzyknięciu domięśniowym oraz odczyn histologiczny w postaci nacieku zapalnego i miejscowe włóknienie po wstrzyknięciu poza żyłę lub podskórnice.

Opublikowane badania na zwierzętach (w tym na naczelnych) wskazują, że stosowanie środków znieczulających w dawkach powodujących znieczulenie lekkie do umiarkowanego w okresie szybkiego wzrostu mózgu lub synaptogenezy powoduje utratę komórek w rozwijającym się mózgu, co może być związane z długo utrzymującymi się deficytami poznawczymi. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nieklinicznych nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Olej sojowy
Lecytyna jaja kurzego
Glicerol
Kwas oleinowy
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego w oryginalnym opakowaniu przed otwarciem: 3 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu: po otwarciu produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

Zestawy do podawania nierozcieńczonego produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius należy wymieniać po upływie 12 godzin po otwarciu ampułki lub butelki.

Rozcieńczenia z 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu lub domieszką 1% roztworu lidokainy bez konserwantów (co najmniej 2 mg propofolu na ml) należy przygotować w warunkach aseptycznych (kontrolowanych i zwalidowanych) bezpośrednio przed podaniem i podać w ciągu 6 godzin od rozcieńczenia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła typu I po 20 ml.
Butelki z bezbarwnego szkła typu II zamknięte korkiem z gumy bromobutylovej po 50 ml.
Butelki z bezbarwnego szkła typu II zamknięte korkiem z gumy bromobutylovej po 100 ml.

5 szklanych ampulek zawierających po 20 ml emulsji w tekturowym pudełku.
10 szklanych ampulek zawierających po 20 ml emulsji w tekturowym pudełku.
1 szklana butelka zawierająca po 50 lub 100 ml emulsji w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu leczniczego Propofol 1% Fresenius nie należy mieszać przed podaniem z roztworami do wstrzykiwań lub infuzji z wyjątkiem 5% roztworu glukozy, 0,9% roztworu chlorku sodu lub 1% roztworu lidokainy bez środków konserwujących do wstrzykiwań (patrz także punkt 4.2).
Końcowe stężenie propofolu nie może być mniejsze niż 2 mg/ml.

Wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki emulsji należy wyrzucić.

Opakowanie należy wstrząsnąć przed użyciem.

Jeśli po wstrząśnięciu opakowania w emulsji widoczne są dwie warstwy, nie należy jej stosować.
Stosować wyłącznie produkt leczniczy o jednorodnej konsystencji i z nieuszkodzonego opakowania.

Przed użyciem szyjkę ampułki lub gumową membranę należy oczyścić alkoholem w aerozolu lub wacikiem nasączonym alkoholem. Po użyciu przekłute opakowania należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
D-61346 Bad Homburg v.d.H.
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4663

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.12.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.03.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO