

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propofol-®Lipuro 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää

Propofolia	20 mg
Yksi 50 ml:n injektio-pullo sisältää	1000 mg propofolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää
Soijaöljyä, puhdistettu 50 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, emulsio
Valkoinen, maitomainen öljy/vedessä -emulsio

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Propofol-Lipuro 20 mg/ml on lyhytvaikutteinen laskimoon annettava yleisanesteetti, jota käytetään:

- yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon aikuisilla ja yli 3-vuotiailla lapsilla
- hengityslaittehoidossa olevien yli 16-vuotiaiden potilaiden sedaatioon tehohoidossa
- aikuisten ja yli 3-vuotiaiden lasten sedaatioon diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä joko yksinään tai yhdessä paikallisen tai laajan puudutuksen kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleiset ohjeet

Propofol-Lipuro suositellaan vain anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäreiden käyttöön sairaaloissa tai hyvin varustelluilla poliklinikoilla. Verenkiertoa ja hengitystoimintaa on tarkkailtava jatkuvasti (esimerkiksi EKG, pulssioksimetri) ja tarvittavat välineet potilaan hengitysteiden avoinna pitämistä, tekohengitystä ja muuta elvytystä varten tulee olla välittömästi saatavilla koko ajan. Kirurgista tai diagnostista toimenpidettä suorittavan henkilön ei tule itse antaa Propofol-Lipuro injektio-/infuusionestettä.

Propofol-Lipuro injektio-/infuusionesteen lisäksi tarvitaan yleensä analgeetteja.

Annostus

Propofol-Lipuro annetaan laskimoon. Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

- *Aikuisten yleisanestesia*

Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro tulee antaa vasteen mukaan (20–40 mg propofolia joka

kymmenes sekunti), kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Useimmat alle 55-vuotiaat aikuiset potilaat tarvitsevat yleensä propofolia 1,5–2,5 mg/kg.

Tätä vanhemmat potilaat ja etenkin ne sydämen toiminnanvajaksesta kärsivät potilaat, jotka kuuluvat ASA-luokkiin III ja IV, tarvitsevat propofolia vähemmän. Näille potilaille kokonaisannosta voidaan pienentää vähentää minimiinsä, eli 1 mg:aan propofolia/kg ja antonopeutta tulee hidastaa (noin 1 ml:aan, joka vastaa 20 mg 10 sekunnin välein).

Anestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol-Lipuro jatkuvana infuusiona. Tarvittava annos on tällöin yleensä 4–12 mg/kg/h.

Vanhuksia, huonokuntoisia, ASA-luokkiin III ja IV kuuluvia sekä hypovoleemisia potilaita hoidettaessa sekä potilailla, joilla on hypoproteinemia, annoksen pienentäminen edellä mainitusta voi olla tarpeen, riippuen potilaan kliinisestä tilasta ja käytetystä anestesianteekniikasta.

- *Yli 3-vuotiaiden lasten yleisanestesia*

Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro tulee antaa hitaasti vasteen mukaan, kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Annos tulee sovittaa iän ja/tai painon mukaan.

Useimmat yli 8-vuotiaat potilaat tarvitsevat anestesian induktioon n. 2,5 mg/kg propofolia.

Yleisanestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol-Lipuro -valmistetta infuusiona tarvittavan anestesiaasyvyyden ylläpitämiseksi. Tarvittava antonopeus vaihtelee huomattavasti eri potilailla, mutta antonopeudella noin 9–15 mg/kg/h saavutetaan tavallisesti riittävä anestesia.

ASA-luokkien III ja IV potilaalle suositellaan pienempiä annoksia (ks. myös kohta 4.4).

- *Ventiloitujen tehohoitoipotilaiden sedaatio*

Propofol-Lipuro -valmistetta neuvotaan annettavaksi jatkuvana infuusiona tehohoitoipotilaiden sedaatiossa. Infuusionopeus määritetään toivotun sedaation syvyyden mukaan. Useimmilla potilailla riittävä sedaatio saavutetaan annoksella 0,3–4,0 mg propofolia painokiloa kohden tunnissa. (ks. kohta 4.4).

Propofolia ei ole tarkoitettu käytettäväksi 16-vuotiaiden tai sitä nuorempien potilaiden sedaatioon tehohoidossa (ks. kohta 4.3). Propofolin annostelemista TCI-laitteistolla (Target Controlled Infusion) ei suositella potilaiden sedaatioon tehohoidossa.

- *Aikuisten potilaiden sedaatio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä*

Käytettäessä valmistetta sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä, on annostus ja antonopeus sovittava kliinisen vasteen mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi 0,5–1 mg/kg annettuna 1–5 minuutin aikana. Sedaation ylläpidossa voidaan Propofol-Lipuro annos titrata toivotun sedaatiotason saavuttamiseksi. Useimmat potilaat tarvitsevat 1,5–4,5 mg/kg/h.

Yli 55-vuotiaat potilaat ja ASA-luokkiin III ja IV kuuluvat potilaat voivat tarvita Propofol-Lipuroa vähemmän, ja antonopeutta voidaan myös joutua hidastamaan.

Tarvittavan annoksen suuruudesta riippuen voidaan vaihtoehtoisesti käyttää Propofol-Lipuro 10 mg/ml infuusionestettä.

- *Yli 3-vuotiaiden lasten sedaatio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä*

Annostus ja antonopeus on sovitettava tarvittavan sedaatiosyvyyden ja kliinisen vasteen mukaan. Useimmat pediatriiset potilaat tarvitsevat painon mukaisen propofoliannoksen 1–2 mg/kg sedaation aikaansaamiseksi. Sedaatio voidaan ylläpitää titraamalla propofoli-infuusio halutun sedaatiotason mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat propofolia 1,5–9 mg/kg/h.

ASA-luokkien III ja IV potilaat saattavat tarvita pienemmän annoksen.

Valmistetta ei saa käyttää sedaatioon diagnostisissa tai kirurgisissa toimenpiteissä 16-vuotiaille tai sitä nuoremmille potilaille.

Antotapa ja hoidon kesto

- *Antotapa*

Laskimoon.

Propofol-Lipuro -valmiste on tarkoitettu annettavaksi laimentamattomana injektiona tai jatkuvana infuusiona.

Pakkauksia on ravistettava ennen käyttöä.

Injektiopullon kumitulpan pinta on puhdistettava denaturoidulla alkoholilla (sumute tai kosteuspyyhe) ennen käyttöä. Avatut pakkaukset on hävitettävä käytön jälkeen.

Propofol-Lipuro ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita, joten se voi toimia mikro-organismien kasvualustana. Siksi valmiste on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun tai infuusiolaitteistoon välittömästi injektiopullon sinetin rikkomisen jälkeen. Anto on tämän jälkeen aloitettava viipymättä. Aseptiikkaa täytyy ylläpitää sekä Propofol-Lipuro injektio-/infuusionesteen että infuusiövälineiden suhteen koko annon ajan.

Kaikki lääkeaineet ja nesteet, joita lisätään tiputettavaan Propofol-Lipuro-infuusioon, on annosteltava lähelle kanyylikohtaa. Jos käytetään infuusiolaitetta, jossa on suodattimia, on suodattimien oltava rasvoja läpäiseviä.

Propofol-Lipuro -injektiopullon sisältö ja valmistetta sisältävät ruiskut on tarkoitettu **potilaskohtaiseen kertakäyttöön**. Mahdollisesti ylijäänyt valmiste on hävitettävä.

Annettaessa Propofol-Lipuro -valmistetta jatkuvana infuusiona on suositeltavaa, että infuusionopeuksien tarkkailuun käytettäisiin aina byrettejä, tipanlaskijoita, ruiskupumppuja tai volumetrisiä infuusiopumppuja. Kuten kaikkien rasvaemulsioiden parenteraalisessa annossa on tapana, ei jatkuvan Propofol-Lipuro -infuusion kesto saa ylittää 12 tuntia **yhdestä** infuusiolaitteistosta annettuna. Infuusiolinja ja Propofol-Lipuroa sisältävä säiliö on hävitettävä ja vaihdettava uusiin viimeistään 12 tunnin kuluttua. Infuusion tai infuusiolaitteiston vaihtamisen jälkeen ylijäänyt Propofol-Lipuro -valmiste on hävitettävä.

Alkuinjektion yhteydessä esiintyvän kivun vähentämiseksi voidaan antaa lidokaiini-injektio juuri ennen Propofol-Lipuro injektiota.

Ennen kuin annetaan lihasrelaksantti atrakuuria tai mivakuuria Propofol-Lipuro injektio/infuusion jälkeen saman laskimoyhteyden läpi, on suositeltavaa, että linja huuhdellaan ennen lääkkeen antoa.

Propofolia voidaan käyttää myös tavoiteohjattuna infuusiona (Target Controlled Infusion, TCI). Annostus lasketaan eri tavoin markkinoilla oleville eri laitteille. Katso annossuosituksen laitevalmistajan käyttöohjeista.

- *Hoidon kesto*

Propofol-Lipuro voidaan antaa yhtäjaksoisesti enintään 7 päivän ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinöille, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Propofol-Lipuro –valmistetta ei saa käyttää 16-vuotiaille tai sitä nuoremmille potilaille sedaatioon tehohoidossa. Turvallisuutta ja tehoa näiden ikäryhmien hoidossa ei ole osoitettu (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Propofolia saa antaa vain anestesian käyttöön koulutuksen saanut henkilö (tai mikäli mahdollista, potilaiden tehohoitoon koulutuksen saanut lääkäri).

Potilaita on tarkkailtava jatkuvasti ja anestesian aikana on varmistettava jatkuva ja välitön valmius hengitysteiden tukkeutumisen estämiseen, hengitystuen antamiseen ja muihin elvytystoimenpiteisiin. Sama henkilö, joka suorittaa diagnostiset tai kirurgiset toimenpiteet, ei saa annostella propofolia.

Propofolin väärinkäyttöä ja lääkeaineriippuvuutta on raportoitu pääasiassa terveydenhuollon ammattilaisten keskuudessa. Kuten muidenkin yleisanesteettien annon yhteydessä, propofolin antaminen ilman että hengitysteiden avoinna pitämisestä huolehditaan, saattaa aiheuttaa kuolemaan johtavia hengityskomplikaatioita.

Annettaessa propofolia sedaatioon, jolloin potilas kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden aikana on tajuissaan, potilasta on tarkkailtava jatkuvasti hypotension varhaisten merkkien, hengitysteiden tukkeutumisen ja happidesaturaaation varalta.

Kuten muidenkin yleisanesteettien käytön yhteydessä, propofolia sedaatioon kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä annettaessa, potilaalla saattaa esiintyä tahattomia liikkeitä. Toimenpiteissä, joissa äkillisiä liikkeitä on ehdottomasti vältettävä, nämä liikkeet voivat olla erityisen haitallisia.

Ennen potilaan kotiuttamista sairaalasta tulee kulua riittävä aika, jotta varmistutaan potilaan täydellisestä propofolin käytön jälkeisestä toipumisesta. Propofolin käyttöä saattaa hyvin harvoin seurata kirurgisen toimenpiteen jälkeinen tajuttomuuden jakso, johon saattaa liittyä lihastonuksen lisääntyminen. Tätä saattaa mahdollisesti edeltää hereilläolovaihe. Potilaan spontaanista toipumisesta huolimatta tajuttomalle potilaalle tulee antaa asianmukaista hoitoa.

Propofolin aiheuttama tilan heikentyminen ei yleensä ole havaittavissa yli 12 tunnin jälkeen. Propofolin vaikutukset, toimenpide, samanaikainen lääkitys, potilaan ikä ja kunto on otettava huomioon kun potilasta neuvotaan seuraavissa asioissa:

- on suositeltavaa, että potilas poistuu antopaikalta vain saattajan kanssa
- taitoa vaativien tai vaarallisten toimintojen kuten seuraavan autolla ajon ajankohdasta tulee keskustella
- muiden mahdollisesti sedaatiota aiheuttavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinien, opiaattien ja alkoholin) käyttö.

Kuten muidenkin laskimoon annettavien anestesia-aineiden kohdalla, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen, hengityselimistön, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sekä hoidettaessa hypovoleemisia tai huonokuntoisia potilaita (ks. myös kohta 4.2). Propofolin puhdistuma riippuu veren virtauksesta, joten sydämen minuuttivirtauutta pienentävä samanaikainen lääkitys vähentää myös propofolin puhdistumaa.

Propofolilta puuttuu vagolyttinen vaikutus ja siihen on liittynyt ilmoituksia (toisinaan voimakkaasta bradykardiasta sekä asystolesta). Laskimoon annettavien antikolinergien käyttöä ennen induktiota tai

anestesian ylläpidon aikana tulee harkita, varsinkin tilanteissa, joissa vagaalinen tonus todennäköisesti on vallitsevana tai kun propofolia käytetään yhdessä muiden todennäköisesti bradykardiaa aiheuttavien aineiden kanssa.

Kun propofolia annetaan epilepsiapotilaalle, kouristuksen riski on mahdollinen.

Asianmukaista huolellisuutta on noudatettava rasvametabolian häiriöitä sairastavilla potilailla ja muissa sairaustiloissa, joissa rasvaemulsioita on käytettävä varoen.

Potilailla, joilla on hypoproteinemiamia, haittavaikutusten riski voi olla tavanomaista suurempi, koska vapaan propofolin osuus on suurempi. Annoksen pienentäminen on suositeltavaa näitä potilaita hoidettaessa (ks. myös kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Propofolin käyttöä ei suositella vastasyntyneille vauvoille, koska valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle ei ole tutkittu täysin. Farmakokineettiset tiedot (ks. kohta 5.2) osoittavat, että vastasyntyneiden puhdistuma on huomattavasti pienempi ja siinä on erittäin suurta yksilöllistä vaihtelua. Jos käytetään vanhemmille lapsille suositeltuja annoksia, saattaa tapahtua suhteellinen yliannostus, joka johtaa sydämen ja verisuoniston vaikea-asteiseen lamaantumiseen.

Propofol-Lipuro 20 mg/ml -valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 3-vuotiaille lapsille, koska vahvuutta 20 mg/ml on vaikea titrata riittävästi pikkulapsille heidän tarvitsemansa erittäin pienen tilavuuden vuoksi.

Propofolia ei saa käyttää 16-vuotiaiden ja sitä nuorempien tehohoitopotilaiden sedaatioon, koska propofolin turvallisuutta ja tehoa tämän ikäryhmän sedaatiossa ei ole osoitettu (ks. kohta 4.3).

Tehohoitoa koskevat ohjeet

Propofoliemulsion antoon infuusiona tehohoitopotilaiden sedaatiossa on liittynyt joukko aineenvaihduntahäiriöitä ja elintoimintojen häiriöitä, jotka voivat johtaa kuolemaan. Ilmoituksia seuraavista yhdistelmistä potilailla on raportoitu: metabolinen asidoosi, rhabdomyolyysi, hyperkalemia, hepatomegalia, munuaisten vajaatoiminta, hyperlipidemia, sydämen rytmihäiriö, Brugada-tyyppinen EKG (ST-nousu ja kaareutuva T-aalto) ja nopeasti paheneva sydämen vajaatoiminta, johon ei yleensä saada vastetta inotrooppisella tukihoidolla. Näiden tapahtumien yhdistelmiä kutsutaan **propofoli-infuusio-oireyhtymäksi**. Näitä tapahtumia esiintyi eniten vakavista päävammoista ja hengitystieinfektioista kärsivillä lapsilla, joille annettiin aikuisten tehohoitopotilaiden sedaatioon suositeltuja annoksia suuremmat propofoliannokset.

Näiden tapahtumien kehittymisen suurimpia riskitekijöitä ovat ilmeisesti: kudosten vähentynyt hapen saanti, vakava neurologinen vamma ja/tai sepsis, yhden tai useamman seuraavan lääkkeen suuret annostukset: vasokonstriktorit, steroidit, inotroopit ja/tai propofoli (48 tuntia jatkuva käyttö 4 mg/kg/h ylittävillä annoksilla).

Lääkettä määräävien lääkäreiden on oltava varuillaan näiden tapahtumien varalta, jos potilas kuuluu yllä mainittuihin riskiryhmiin, ja lopetettava propofolin anto heti, jos yllä mainittuja oireita ilmaantuu. Kaikki tehohoidossa käytettävät sedatiivit ja terapeuttiset aineet on säädettävä parhaan mahdollisen hapen saannin ja hemodynaamisten parametrien ylläpitämiseksi. Potilaille, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine, tulee antaa sopivaa, aivoperfuusiopainetta avustavaa hoitoa näiden hoitomuutosten aikana. Hoitavia lääkäreitä muistutetaan siitä, että 4 mg/kg/h:n annostusta ei pidä ylittää, jos vain mahdollista.

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rasvametabolian häiriöitä tai sairauksia, joiden vuoksi lipidiemulsioiden käyttöä on rajoitettava.

Veren rasva-ainetasojen tarkkailu on suositeltavaa, jos propofolia annetaan potilaille, joilla oletetaan

olevan erityinen rasvakuormituksen riski. Propofolin antoa on säädettävä asianmukaisesti, jos tarkkailussa selviää, että rasvan puhdistuminen kehosta ei ole riittävää. Jos potilaalle annetaan muuta rasva-ainehoittoa laskimoon samanaikaisesti, sen määrää pitää vähentää propofolivalmisteesta infusoitava rasva-aineen määrä huomioiden: 1,0 ml Propofol-Lipuro -valmistetta sisältää noin 0,1 g rasvaa.

Lisävaroitukset

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on mitokondriosairaus, koska sairaus voi pahentua anestesian, leikkauksen tai tehohoidon aikana. Näille potilaille suositellaan elimistön normaalin lämpötilan ylläpitämistä, hiilihydraattien antoa ja hyvää nesteytystä. Mitokondriosairauden pahenemisen ja propofoli-infuusion oireyhtymän varhaiset merkit voivat muistuttaa toisiaan.

Propofol-Lipuro ei sisällä mikrobeja tuhoavia säilöntäaineita ja edistää mikro-organismien kasvua.

Propofolia aspiroitaessa se on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun tai annostelulaitteeseen välittömästi injektiopullon sinetin rikkomisen jälkeen. Annostelu pitää aloittaa viipymättä. Propofolin ja infusiovälineen aseptinen tila tulee säilyttää koko infusioajan.

Propofoli ja kaikki propofolia sisältävät ruiskut ovat vain yksilöllistä kertakäyttöä varten. Muiden lipidiemulsioiden vakiintuneiden ohjeiden mukaisesti propofolin kertainfuusio ei saa kestää yli 12 tuntia. Toimenpiteen päätyttyä tai 12 tunnin kuluttua, kumpi tahansa tapahtuu ensin, sekä propofolin säiliö että infusioletkusto tulee hävittää ja vaihtaa uuteen tarpeen mukaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Propofolia on käytetty selkäydin- ja epiduraalianestesian ja yleisesti käytettävien esilääkitysten yhteydessä, neuromuskulaarisen estolääkityksen, inhalaatioaineiden ja kipulääkkeiden kanssa, eikä farmakologista yhteensopimattomuutta ole havaittu. Propofoliannosten pienentäminen saattaa olla välttämätöntä, kun yleisanestesiaa tai sedaatiota käytetään johtopuudutusmenetelmien lisänä. Muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten esilääkityksenä annettavien lääkkeiden, inhalaatioaineiden ja kipulääkkeiden, samanaikainen käyttö voi voimistaa propofolin sedatiivisia, anesteettisia sekä sydäntä ja hengityselimistöä lamaavia vaikutuksia. Merkittävää verenpaineen laskua on raportoitu propofolilla tapahtuvan anestesian induktion yhteydessä rifampisiinihoitoa saavilla potilailla.

Valproaattia ottavilla potilailla on havaittu tarvetta propofoliannosten pienentämiseen. Kun lääkeaineita käytetään samanaikaisesti, voidaan harkita propofoliannostuksen pienentämistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Propofolin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Propofolia ei saa antaa raskaana oleville naisille, ellei se ole ehdottoman tarpeellista. Propofoli läpäisee istukan ja voi aiheuttaa vastasyntyneen lamaantuneisuutta. Propofolia voidaan kuitenkin käyttää abortin induktiossa.

Imetys

Tutkimukset imettävillä äideillä osoittavat propofolin erittyvän pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon. Tämän vuoksi naisten ei pidä imettää 24 tunnin ajan propofolin annon jälkeen. Tänä aikana tuotettu rintamaito tulee hävittää.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että taitoa edellyttävät toimenpiteet kuten autolla ajo ja koneiden käyttökyky saattavat huonontua joksikin ajaksi propofolin käytön jälkeen.

Propofolin aiheuttama kykyjen huonontuminen ei yleensä ole havaittavissa yli 12 tunnin jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Anestesian tai sedaation induktio tai ylläpito propofolin avulla on yleensä sujuvaa ja eksitaatiota esiintyy vain vähäisesti. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat anesteettien/sedatiivisten aineiden farmakologisesti odotettavissa olevat haittavaikutukset, esim. hypotensio. Propofolia saaneilla potilailla havaittujen haittavaikutusten luonne, voimakkuus ja esiintyvyys saattavat liittyä saajan terveydentilaan ja käytettävään anto- tai hoitotapaan.

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Anafylaksia ja jopa anafylaktinen sokki – johon saattaa liittyä angioedeema, bronkospasmi, eryteema ja hypotensio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Metabolinen asidoosi (5), hyperkalemia (5), hyperlipidemia (5)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Seksuaalinen estottomuus
	Yleisyys tuntematon (9)	Euforia, lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeaineriippuvuus (8)
<i>Hermosto</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Päänsärky heräämisvaiheen aikana
	Harvinainen ($\geq 1/10 000$, < 1/1 000)	Epileptiformiset liikkeet, mukaa lukien kouristukset ja opistotonus induktion, ylläpidon ja heräämisvaiheen aikana
	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Postoperatiivinen tajuttomuus
	Yleisyys tuntematon (9)	Tahdottomat liikkeet
<i>Sydän</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Bradykardia (1)
	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Pulmonaaliedeema
	Yleisyys tuntematon (9)	Sydämen rytmihäiriö (5), sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta (5), (7)
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Hypotensio (2)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Ohimenevä apnea induktion aikana
	Yleisyys tuntematon (9)	Hengityslama (annosriippuvainen)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Pahoinvointi ja oksentelu heräämisvaiheen aikana

	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Hepatomegalia (5)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Rabdomyolyysi (3), (5)
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Priapismi
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Virtsan värjäntyminen pitkittyneen annon jälkeen
	Yleisyys tuntematon (9)	Munuaisten vajaatoiminta (5)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Paikallinen kipu induktion yhteydessä (4)
	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Injektiokohdan tromboosi ja injektiokohdan flebiitti
	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Kudosnekroosi (10) vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen (11)
	Yleisyys tuntematon (9)	Paikallinen kipu, turvotus ja tulehdus vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen (11)
<i>Tutkimukset</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Brugadatyypinen EKG (5), (6)
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Postoperatiivinen kuume

- (1) Vakava bradykardia on harvinainen. Sen kehittymisestä asystoleen on saatu yksittäisiä ilmoituksia.
- (2) Hypotensio saattaa toisinaan edellyttää laskimoon annettavia nesteitä sekä propofolin annon vähentämistä.
- (3) Harvoja ilmoituksia rabdomyolyysista on saatu tapauksissa, joissa propofolia on annettu suurempina annoksina kuin 4 mg/kg/h tehohoidossa annettavana sedaationa.
- (4) Saattaa vähentyä, kun propofoli annetaan kyynärvarren ja –taipeen suuriin laskimoihin. Propofol-Lipuro –valmisteeseen liittyvää kipua voidaan myös vähentää samanaikaisesti annettavalla lidokaiinilla.
- (5) Näiden tapahtumien yhdistelmiä, joita on ilmoitettu “propofoli-infuusio-oireyhtymänä”, saatetaan todeta vakavasti sairailta potilailta, joilla usein on monia riskitekijöitä näiden tapahtumien kehittymiselle, ks. kohta 4.4.
- (6) Brugadatyypinen EKG – ST-nousu ja kaareutuva T-aalto EKG:ssä.
- (7) Nopeasti etenevä (joissakin tapauksissa kuolemaan johtava) sydämen vajaatoiminta aikuisilla. Näissä tapauksissa sydämen vajaatoiminnassa ei tavallisesti saatu vastetta inotrooppisella tukihoidolla.
- (8) Pääasiassa terveydenhuollon ammattilaisten harjoittama propofolin väärinkäyttö ja lääkeaineriippuvuus.
- (9) Tuntematon, koska saatavissa oleva kliininen tutkimustieto ei riitä arviointiin.
- (10) Kudosnekroosia on raportoitu, kun kudoksen elinvoimaisuus on heikentynyt.
- (11) Hoito on oireenmukaista, ja siihen voi sisältyä immobilisaatio ja jos mahdollista jäsenen kohottaminen, viilentäminen, tarkkailu, tarvittaessa kirurgin konsultaatio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Vahingossa tapahtunut yliannostus todennäköisesti lamaa hengitystä ja verenkiertoa.

Hoito

Hengityslama tulee hoitaa keinotekoisella happiventilaatiolla. Verenkierron laman hoitamiseksi tulee potilaan pääpuolta laskea ja vaikeissa tapauksissa antaa plasmavolyymin lisääjiä sekä vasopressoreita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut yleisanestesia-aineet, ATC-koodi: N01AX10.

Vaikutusmekanismi, farmakodynaaminen vaikutus

Laskimoon annetun Propofol-Lipuro -injektion jälkeen anestesiavaikutus alkaa nopeasti. Injektionopeudesta riippuen anestesian induktio alkaa 30–40 sekunnin kuluttua.

Potilaat heräävät nopeasti.

Bradykardiaa ja hypotensiota ilmenee ajoittain anestesian induktion yhteydessä. Tämä johtuu luultavasti vagolyyttisen vaikutuksen puuttumisesta. Sydämen ja verenkierron tilanne normalisoituvat yleensä anestesian ylläpidon aikana.

Pediatriset potilaat

Propofolilla aikaansaadun anestesian kestoon liittyvät rajalliset tutkimukset lapsilla viittaavat siihen, etteivät turvallisuus ja teho muutu enintään 4 tunnin aikana. Kirjallisuudessa on esitetty tietoja valmisteen käytöstä lapsilla pitkäkestoisten toimenpiteiden yhteydessä eivätkä turvallisuus tai teho tällöin muuttuneet.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annon jälkeen noin 98 % propofolista sitoutuu plasman proteiineihin.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen bolusinjektion jälkeen propofolin alkupitoisuus veressä pienenee nopeasti johtuen aineen nopeasta jakaantumisesta (α -vaihe). Jakaantumisen puoliintumisajaksi on laskettu 2–4 minuuttia.

Eliminaation aikana veren propofolipitoisuuden lasku on hitaampaa. Eliminaation puoliintumisaika β -vaiheen aikana on 30–60 minuuttia. Seuraavaksi ilmenevä pitkäkö, kolmas eliminaation vaihe edustaa propofolin uudelleenjakaantumista kudoksista, joissa on niukka perfuusio.

Jakautumisen keskitilavuus on välillä 0,2–0,79 l/kg ja jakaantumisen *steady-state*-tilavuus on välillä 1,8–5,3 l/kg.

Biotransformaatio

Propofoli metaboloituu pääasiassa maksassa, jolloin muodostuu propofolin glukuronideja sekä sitä vastaavan kinolin glukuronideja ja sulfaattikonjugaatteja. Kaikki metaboliitit ovat inaktiivisia.

Eliminaatio

Propofoli poistuu elimistöstä nopeasti (kokonaispuhdistuma noin 2 l/min). Eliminoituminen tapahtuu metaboloitumalla pääasiassa maksassa veren virtauksesta riippuvaisesti. Puhdistuma on pediatrisilla potilailla nopeampaa kuin aikuisilla. Noin 88 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan.

Vain 0,3 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Pediatriset potilaat

Laskimoon annetun kerta-annoksen 3 mg/kg jälkeen propofolin painoon perustuva puhdistuma (puhdistuma/kg) lisääntyi iän myötä seuraavasti: vastasyntyneillä alle kuukauden ikäisillä vauvoilla (n = 25) puhdistuman mediaani oli huomattavasti pienempi (20 ml/kg/min) verrattuna vanhempiin lapsiin (n = 36, iän vaihteluväli 4 kuukaudesta 7 vuoteen). Lisäksi vaihtelu eri yksilöiden välillä oli vastasyntyneillä suurempaa (3,7–78 ml/kg/min). Koska nämä vähäiset tutkimustiedot viittaavat huomattavaan vaihteluun, tälle ikäryhmälle ei voida antaa annostussuosituksia.

Vanhemmille lapsille boluksena annetun 3 mg/kg kerta-annoksen jälkeen propofolin puhdistuman mediaani oli 37,5 ml/min/kg (4–24 kuukauden ikäisillä) (n = 8), 38,7 ml/min/kg (11–43 kuukauden ikäisillä) (n = 6), 48 ml/min/kg (1–3-vuotiailla) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4–7-vuotiailla) (n = 10) verrattuna puhdistumaan 23,6 ml/min/kg aikuisilla (n = 6).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu.

Eläimillä (myös kädellisillä) tehdyt julkaistut tutkimukset, joissa käytetyt annokset saivat aikaan lievän tai kohtalaisen anestesian, osoittavat anestesia-aineiden käytön aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeenin aikana aiheuttavan kehittyvässä aivoissa solukatoa, joka voi olla yhteydessä pitkäkestoisiin kognitiivisiin puutoksiin. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu.

Paikallista siedettävyyttä tutkittaessa lihaksensisäinen injektio aiheutti kudoksen vaurion injektioalueen ympärille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu soijaöljy
keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
glyseroli
fosfolipidit (muna) injektionestettä varten
natriumoleaatti
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Avatun lääkevalmisteen kesto aika: Käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullot on tehty Euroopan Farmakopean mukaisesta värittömästä lasista (tyypin II lasi).
Injektiopullot on sinetöity bromobutyylidikumitulpalla ja alumiinisuojuksella.

Valmiste on saatavana lasisissa 50 ml:n injektiopulloissa,
pakkauskoot: 1 ja 10 injektiopullon pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

Ravistettava ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön. Mahdollisesti käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä, ks. kohta 4.2 ja 4.4.

Jos valmisteen ravistamisen jälkeen havaitaan erottuminen kahteen kerrokseen, valmistetta ei saa käyttää.

Propofol-Lipuro -valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektio- tai infuusionesteiden kanssa.
Valmistetta voidaan kuitenkin antaa yhdessä 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen tai 1,8 mg/ml (0,18 %) natriumkloridi- ja 40 mg/ml (4 %) glukoosiliuoksen kanssa injektiokohdan lähellä olevan kolmitiehanan kautta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Saksa

Postiosoite:
34209 Melsungen, Saksa.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

16780

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.2.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Propofol-Lipuro 20 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion, innehåller
Propofol 20 mg
1 injektionsflaska à 50 ml innehåller 1000 mg propofol.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion innehåller
Sojaolja, raffinerad 50 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion
Mjölkvit emulsion av olja i vatten

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Propofol-Lipuro 20 mg/ml är ett kortverkande intravenöst anestetikum för

- induktion och underhåll av allmän anestesi hos vuxna och barn >3 år
- sedering av ventilerade patienter >16 års ålder i samband med intensivvård
- sedering vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, ensamt eller i kombination med lokal eller regional anestesi hos vuxna och barn >3 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänna anvisningar

Propofol-Lipuro får endast ges på sjukhus eller på adekvat utrustad dagavdelning av läkare utbildade i anestesi eller intensivvård. Cirkulation och andning ska övervakas löpande (med t.ex. EKG, pulsoximeter). Utrustning för att säkerställa fria luftvägar och för att ge konstgjord ventilation samt utrustning för återupplivning ska hela tiden finnas omedelbart tillgänglig. Vid sedering i samband med kirurgiska eller diagnostiska ingrepp ska Propofol-Lipuro inte ges av samma person som utför det diagnostiska eller kirurgiska ingreppet.

Vanligen behöver analgetika ges som supplement till Propofol-Lipuro.

Dosering

Propofol-Lipuro ges intravenöst. Dosen anpassas individuellt till patientens svar.

- *Allmän anestesi hos vuxna*

Induktion av anestesi:

Vid induktion av anestetiska Propofol-Lipuro titreras (20–40 mg var 10:e sekund) i förhållande till patientens svar till dess att kliniska tecken på anestesi kan konstateras. De flesta patienter som är yngre än 55 år brukar behöva 1,5–2,5 mg propofol per kg kroppsvikt.

Dosen bör minskas till patienter över 55 år och till patienter i ASA-klass 3 och 4, särskilt de med nedsatt hjärtfunktion, och i dessa fall kan totaldosen Propofol-Lipuro behöva reduceras till ett minimum på 1 mg propofol per kg kroppsvikt. Till dessa patienter bör tillförseln ske långsammare (cirka 1 ml, vilket motsvarar 20 mg var 10:e sekund).

Underhåll av anestesi:

Anestesi underhålls genom tillförsel av Propofol-Lipuro som kontinuerlig infusion. Normalt behövs doser om 4–12 mg/kg kroppsvikt/timme.

Hos äldre patienter, patienter med nedsatt allmäntillstånd, patienter med ASA-klass 3 eller 4, hypovolemiska patienter och patienter med hypoproteinemi kan dosen behöva reduceras ytterligare beroende på hur kraftigt nedsatt patientens allmäntillstånd är och beroende på vilken anestesteknik som används.

- *Allmän anestesi hos barn över 3 års ålder*

Induktion av anestesi:

Vid induktion av anestetiska Propofol-Lipuro titreras långsamt enligt patientens svar tills kliniska tecken på anestesi observeras. Dosen ska justeras i förhållande till ålder och/eller kroppsvikt.

Barn över 8 år behöver ca 2,5 mg propofol per kg kroppsvikt för induktion av anestesi.

Underhåll av allmän anestesi:

Anestesi kan underhållas genom administrering av Propofol-Lipuro via infusion för att underhålla den grad av anestesi som fordras. Den nödvändiga administreringshastigheten varierar avsevärt mellan patienter men hastigheter inom intervallet 9–15 mg/kg/h uppnår vanligen en tillfredsställande grad av anestesi.

För patienter i ASA-klasserna 3 and 4 rekommenderas lägre doser (se även avsnitt 4.4)

- *Sedering av ventilerade patienter i intensivvård*

För sedering i samband med intensivvård rekommenderas att Propofol-Lipuro administreras i form av kontinuerlig infusion. Infusionstakten ska bestämmas efter hur djup sedering som önskas. Hos de flesta patienter uppnås en tillräcklig sedering med en dos på 0,3–4,0 mg propofol per kg kroppsvikt per timme (se avsnitt 4.4).

Propofol är inte avsett att användas för sedering av patienter under 16 år i intensivvård (se avsnitt 4.3). Administrering av propofol via s.k. TCI system (Target Controlled infusion) rekommenderas inte för sedering i intensivvård.

- *Sedering av vuxna i samband med diagnostiska och kirurgiska ingrepp*

Vid sedering i samband med kirurgiska och diagnostiska ingrepp bör dos och administreringstakt justeras i enlighet med det kliniska svaret. De flesta patienter behöver 0,5–1 mg propofol per kg kroppsvikt över 1–5 minuter för att sedering ska inträda. Sedering underhålls genom titrering av Propofol-Lipuro till önskat sederingsdjup. Normalt behövs 1,5–4,5 mg/kg kroppsvikt/timme. Patienter som är äldre än 55 år och patienter i ASA-klass 3 och 4 kan behöva lägre dos Propofol-Lipuro och det kan vara nödvändigt att sänka tillförseltakten.

Beroende på hur stor dos som krävs kan man alternativt använda Propofol-Lipuro 10 mg/ml.

- *Sedering av barn över 3 år vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp*

Doser och administreringshastigheter bör justeras efter önskat sederingsdjup och klinisk respons. För de flesta pediatrika patienter krävs 1–2 mg/kg kroppsvikt propofol för insättandet av sedering. Underhåll av sedering kan uppnås genom titrering av propofolinfusionen till önskad grad av sedering. För de flesta patienter fordras 1,5–9 mg/kg/h propofol.

Åt patienter i ASA-klasserna 3 och 4 kan lägre doser vara nödvändiga.

Administreringsätt och behandlingstidens längd

- Administreringsätt

Intravenös användning

Propofol-Lipuro administreras utspädd som injektion eller kontinuerlig infusion. Förpackningen ska skakas före användning.

Före användning ska ytan på injektionsflaskans gummipropp rengöras med sprit (spray eller tork). Öppnade injektionsflaskor måste kasseras efter användning.

Propofol-Lipuro innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel, vilket medför ökad risk för växt av mikroorganismer. Därför ska Propofol-Lipuro dras upp i en steril spruta eller ett sterilt infusionsaggregat under aseptiska förhållanden omedelbart efter det att injektionsflaskans försegling har brutits. Tillförsel måste påbörjas utan dröjsmål. Såväl Propofol-Lipuro som infusionsutrustningen måste hållas bakteriefria under hela administreringsperioden.

Eventuella tillsatser av läkemedel eller vätska under pågående infusion av Propofol-Lipuro ska tillföras nära kanylen. Om infusionsaggregat med filter används måste dessa vara genomsläppliga för lipider.

Innehållet i en injektionsflaska med Propofol-Lipuro och sprutor innehållande Propofol-Lipuro är avsedda för **engångsbruk** till **en** patient. Överblivet innehåll skall kasseras.

När Propofol-Lipuro ges i form av kontinuerlig infusion bör alltid byrett, droppräknare sprutpump eller volumetrisk infusionspump användas för att kontrollera infusionstakten.

På samma sätt som vid parenteral administrering av alla slags fettemulsioner, får kontinuerlig infusion av Propofol-Lipuro från **ett** och samma infusionsystem pågå i högst 12 timmar. Infusionsaggregatet och behållaren med Propofol-Lipuro måste kasseras och bytas ut minst var 12:e timme. Efter infusion eller byte av infusionsystem måste all överbliven Propofol-Lipuro kasseras.

För att minska smärtan vid den initiala injektionen av Propofol-Lipuro för induktion av allmän anestesi, kan lidokain injiceras omedelbart före injektionen.

De muskelrelaxerande medlen atrakurium eller mivakurium får inte administreras via samma slang som Propofol-Lipuro utan föregående sköljning.

Propofol kan även användas som målstyrd infusion (Target Controlled Infusion). Sättet att räkna ut doseringen varierar beroende på vilken typ av apparat som används. För närmare anvisningar gällande dosering hänvisas därför till bruksanvisningen för aktuell apparat.

- Behandlingstid

Propofol-Lipuro kan administreras under maximalt 7 dagar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Propofol-Lipuro är kontraindicerat till barn under 16 år för sedering vid intensivvård. Säkerhet och effekt i dessa åldersgrupper har inte visats (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Propofol ska endast ges av personal utbildad i anestesi (eller, när så är lämpligt, av läkare med intensivvårdsutbildning).

Patienter ska stå under kontinuerlig övervakning och utrustning för att säkerställa fria luftvägar, artificiell ventilation eller syrgasbehandling samt annan utrustning för återupplivning ska hela tiden finnas omedelbart tillgänglig. Propofol ska inte administreras av samma person som genomför det diagnostiska eller kirurgiska ingreppet.

Missbruk och beroende av propofol, övervägande av hälso- och sjukvårdspersonal har rapporterats. Liksom med andra narkosmedel kan tillförsel av propofol utan att fria luftvägar säkerställs medföra fatala luftvägskomplikationer.

När propofol administreras för att sänka medvetandegraden inför kirurgiska eller diagnostiska ingrepp ska patienter kontinuerligt övervakas avseende tidiga symtom på hypotoni, luftvägshinder och syrgasdesaturation.

Liksom med andra sedativa läkemedel kan ofrivilliga rörelser hos patienten förekomma när propofol används för sedering under kirurgiska ingrepp. Under ingrepp som kräver att patienten ligger helt stilla kan sådana rörelser utgöra en risk för operationsområdet.

Efter användning av propofol krävs en tillräcklig period för att säkerställa full återhämtning innan patienten skrivs ut. I mycket sällsynta fall kan användning av propofol vara associerat med period av postoperativ medvetslöshet, vilket kan åtföljas av förhöjd muskeltonus. Ibland kan detta föregås av en vakenhetsperiod. Även om återhämtning sker spontant ska lämplig vård av en medvetslös patient sättas in.

Propofolinducerad försämring kan i regel inte påvisas efter 12 timmar. Effekterna av propofol, ingreppet, samtidig medicinering, patientens ålder och hälsotillstånd ska beaktas när patienter informeras om:

- tillräckligheten att ha någon med sig vid utskrivning
- tid att avvakta innan uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet eller som är riskfyllda, t.ex. bilkörning, kan återupptas
- användning av andra medel som kan verka lugnande (t.ex. bensodiazepiner, opiater, alkohol).

Liksom med andra intravenösa narkosmedel bör försiktighet iakttas med patienter med nedsatt hjärt-, lung-, njur- eller leverfunktion samt till hypovolemiska eller försvagade patienter (se även avsnitt 4.2).

Clearance för propofol är blodflödesberoende och därmed kommer samtidig medicinering som minskar hjärtminutvolymen även att minska clearance för propofol.

Propofol saknar vagolytisk aktivitet och har associerats med rapporter om bradykardi (ibland uttalad) samt asystoli. Intravenös tillförsel av ett antikolinergikum före induktion eller underhåll av anestesi ska övervägas, särskilt i situationer där risken för ökad vagal tonus förväntas uppstå eller när propofol används i kombination med andra medel som kan orsaka bradykardi.

När propofol administreras till patienter med epilepsi kan en risk för krampanfall föreligga.

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med rubbningar i fettmetabolismen och vid andra sjukdomar som kräver särskilt restriktiv användning av fettemulsioner.

Patienter med hypoproteinemi kan löpa högre risk för biverkningar till följd av en högre fraktion av obundet propofol. Dosreduktion rekommenderas hos dessa patienter (se även avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Användning av propofol rekommenderas inte till nyfödda spädbarn eftersom tillräckliga erfarenheter från denna patientgrupp saknas. Farmakokinetisk information (se avsnitt 5.2) indikerar att clearance är märkbart lägre hos nyfödda och har en mycket hög variation mellan individer. Relativ överdosering skulle kunna uppstå vid administrering av doser rekommenderade för äldre barn och resultera i allvarlig kardiovaskulär depression.

Användning av Propofol-Lipuro 20 mg/ml rekommenderas inte till barn < 3 år på grund av svårigheten att titrera små volymer.

Propofol får inte ges för sedering vid intensivvård till patienter som är 16 år eller yngre, eftersom säkerhet och effekt av propofol för sedering i denna åldersgrupp inte har visats (se avsnitt 4.3).

Instruktioner avseende hantering på intensivvårdsavdelning

Användning av propofol för sedering på intensivvårdsavdelning har förknippats med förekomst av metabola störningar och organsystemsvikt som kan leda till döden. Rapporter har inkommit om kombinationer av följande: metabolisk acidosis, rhabdomyolys, hyperkalemi, leverförstoring, njursvikt, hyperlipidemi, hjärtarytmi, Brugada-liknande EKG (förhöjt ST-segment och nedtryckt T-våg) och snabbt tilltagande hjärtsvikt som vanligtvis inte svarar på inotrop understödande behandling. Kombinationer av dessa händelser har benämnts **propofolinfusionsyndrom**. Dessa händelser sågs främst hos patienter med allvarliga skullskador och barn med luftvägsinfektioner som fick doser som översteg dem som rekommenderas till vuxna för sedering på intensivvårdsavdelning.

Följande förefaller vara de största riskfaktorerna för utveckling av dessa händelser: minskad syretillförsel till vävnad, allvarlig neurologisk skada och/eller sepsis, hög dos av en eller flera av följande läkemedelsgrupper: kärksammandragande medel, steroider, inotropa medel och/eller propofol (vanligtvis vid doser över 4 mg/kg/timme under mer än 48 timmar).

Förskrivare ska noga uppmärksamma dessa händelser hos patienter med ovanstående riskfaktorer och omedelbart avbryta propofol när ovanstående tecken utvecklas. Alla sedativa och terapeutiska medel som används på intensivvårdsavdelningen ska titreras för att upprätthålla optimal syrgastillförsel och hemodynamiska parametrar. Patienter med förhöjt intrakraniellt tryck bör ges passande behandling för att stödja det cerebrala perfusionstrycket medan behandlingen modifieras. Behandlande läkare påminns om att om möjligt inte överskrida doseringen 4 mg/kg/timme.

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med rubbningar i fettmetabolismen och vid andra sjukdomar som kräver särskilt restriktiv användning av fettemulsioner.

Om propofol administreras till patienter som misstänks löpa särskild risk för fettöverbelastning rekommenderas övervakning av lipidnivåerna i blodet. Administrering av propofol ska lämpligen justeras om övervakningen antyder otillräcklig förmåga att eliminera fett från kroppen. Om patienten samtidigt får andra intravenösa lipider ska en minskad mängd ges för att kompensera mängden lipider som infunderas som del av propofolformuleringen; 1,0 ml Propofol-Lipuro innehåller 0,1 g fett.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med mitokondriell sjukdom. Dessa patienter kan

ha en benägenhet för exacerbationer av sin sjukdom när de genomgår anestesi, kirurgi och vård på intensivvårdsavdelning. För sådana patienter rekommenderas att man upprätthåller normotermi, tillför kolhydrater och hydrerar patienten väl. De tidiga manifestationerna vid exacerbation av mitokondriell sjukdom kan likna dem vid propofolinfusionssyndromet.

Propofol-Lipuro innehåller inte några antimikrobiella konserveringsmedel vilket kan öka risken för tillväxt av mikroorganismer.

När propofol ska aspireras måste det dras upp aseptiskt i en steril spruta eller ett sterilt infusionsaggregat omedelbart efter att injektionsflaskans försegling brutits. Administrering måste inledas utan dröjsmål. Aseptik måste upprätthållas för både propofol och infusionsutrustning under hela infusionsperioden.

Propofol och alla sprutor som innehåller propofol är endast avsedda för engångsbruk till en patient. I enlighet med fastställda riktlinjer för andra fettemulsioner får en infusion med propofol inte överskrida 12 timmar. Efter avslutat ingrepp eller efter 12 timmar, beroende på vilket som inträffar först, måste både propofolbehållaren och infusionsslangen kastas och bytas ut.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 100 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Propofol har använts i samband med spinal och epidural anestesi och med vanligen använd premedicinering, neuromuskulära blockerare, inhalationsmedel och analgetika; ingen farmakologisk inkompatibilitet har påträffats. Lägre doser av propofol kan krävas när allmän anestesi eller sedering används som tillägg till regionalanestetiska tekniker. Samtidig administrering av andra CNS-dämpande medel såsom läkemedel för premedicinering, inhalationsläkemedel eller analgetika kan förstärka propofols sederande, anestetiska och kardiorespiratoriskt dämpande effekter. Uttalad hypotoni har rapporterats efter induktion av anestesi med propofol hos patienter som behandlades med rifampicin.

Behov av lägre propofoldoser har observerats hos patienter som tar valproat. När läkemedlen används samtidigt bör en minskning av dosen propofol övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av propofol under graviditet har inte visats.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Propofol ska inte ges till gravida kvinnor utom då det är absolut nödvändigt. Propofol passerar över placenta och kan orsaka neonatal andningsdepression. Propofol kan däremot användas under framkallad abort.

Amning

Studier rörande ammande mödrar visar att små mängder propofol passerar över i modersmjölk. Kvinnor ska därför inte amma under 24 timmar efter administrering av propofol. Mjolk som produceras under denna period ska kastas.

Fertilitet

Inga tillgängliga data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska informeras om att förmågan att utföra uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet, t.ex.

framförande av fordon och användning av maskiner, kan vara försämrad under en viss tid efter användning av propofol.

Propofolinducerad försämring påvisas i allmänhet inte efter 12 timmar (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Induktion och underhåll av anestesi eller sedering med propofol är i allmänhet jämn med minimala tecken på excitation. De vanligast rapporterade biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av anestetika/sedativa som t.ex. hypotoni.

Arten, svårighetsgraden och incidensen av biverkningar som observerats hos patienter som fått propofol kan ha samband med tillståndet hos mottagarna och de operativa eller terapeutiska åtgärder som genomförs.

Tabell över biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Immunsystemet:</i>	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Anafylaxi upp till anafylaktisk chock – kan omfatta angioödem, bronkospasm, erytem och hypotoni
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Metabolisk acidosis (5), hyperkalemi (5), hyperlipidemi (5)
<i>Psykiska störningar:</i>	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Sexuell disinhibition
	Ingen känd frekvens (9)	Eufori, läkemedelsmissbruk och läkemedelsberoende (8)
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Huvudvärk under uppvaknande
	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000)	Epileptiforma rörelser inklusive konvulsioner och opistotonus under induktion, underhåll och uppvaknande
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Postoperativ medvetslöshet
	Ingen känd frekvens (9)	Ofrivilliga rörelser
<i>Hjärtat:</i>	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Bradykardi (1)
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Lungödem
	Ingen känd frekvens (9)	Hjärtarytmi (5), hjärtstillestånd, hjärtsvikt (5), (7)
<i>Blodkärl:</i>	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Hypotoni (2)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Övergående apné under induktion
	Ingen känd frekvens (9)	Andningsdepression (dosberoende)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Illamående och kräkningar under uppvaknande
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Leverförstoring (5)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Rabdomyolys (3), (5)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Priapism
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Missfärgning av urinen efter långvarig administration
	Ingen känd frekvens (9)	Njursvikt (5)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mycket vanliga (≥1/10)	Lokal smärta vid induktion (4)
	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Trombos och flebit vid injektionsstället
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Vävnadsnekros (10) efter oavsiktlig extravaskulär administrering
	Ingen känd frekvens (9)	Lokal smärta, svullnad och inflammation, efter oavsiktlig extravaskulär administrering (11)
<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Brugada-likande EKG (5), (6)
<i>Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer:</i>	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Postoperativ feber

- (1) Allvarliga bradykardier är sällsynta. Det har förekommit isolerade fall av progression till asystoli.
- (2) Emellanåt kan hypotoni kräva tillförsel av intravenösa vätskor och en sänkt administreringshastighet för propofol.
- (3) Mycket sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats när propofol har givits vid doser överstigande 4 mg/kg/timme för sedering på intensivvårdsavdelning.
- (4) Kan minimeras genom att använda de större venerna i underarmen eller armbågsvecket. Med Propofol-Lipuro kan lokal smärta även minimeras genom samtidig administrering av lidokain.
- (5) Kombinationer av dessa händelser, rapporterade som "propofolinfusionssyndrom", kan ses hos allvarligt sjuka patienter som ofta har multipla riskfaktorer för utveckling av dessa händelser, se avsnitt 4.4.
- (6) Brugada-liknande EKG - förhöjt ST-segment och en nedtryckt T-våg i EKG.
- (7) Snabbt tilltagande hjärtsvikt (ibland med dödlig utgång) hos vuxna. Den hjärtsvikt som uppträdde i dessa fall svarade vanligtvis inte på inotrop understödande behandling.
- (8) Missbruk och läkemedelsberoende av propofol, övervägande av hälso- och sjukvårdspersonal.
- (9) Ingen känd frekvens eftersom den inte kan beräknas från tillgängliga kliniska studiedata.
- (10) Nekros har rapporterats i fall där vävnadsviabiliteten har varit nedsatt.
- (11) Behandlingen är symptomatisk och kan inkludera immobilisering och, om möjligt, förhöjning av den påverkade extremiteten, nedkylning, noggrann observation, konsultation med kirurg om nödvändigt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet (se kontaktuppgifter nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Oavsiktlig överdosering ger risk för försämrad hjärt-lungfunktion.

Behandling

Andningsdepression ska behandlas med artificiell ventilation med syrgas.

Kardiovaskulär depression kan kräva att patientens huvudända sänks och om allvarlig, användning av plasmaexpanders och pressorsubstanser.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga allmänna anestetika, ATC-kod N01AX10.

Verkningsmekanism, farmakodynamisk effekt

Efter intravenös injektion har Propofol-Lipuro snabbt insättande hypnotisk effekt. Beroende på injektionstakt är tiden till induktion av anestesi mellan 30 och 40 sekunder.

Patienten återfår snabbt medvetandet.

Under induktion av anestesi uppstår ibland bradykardi och hypotoni, troligen på grund av avsaknaden av vagolytisk aktivitet, men cirkulationen normaliseras vanligen vid fortsatt underhåll av anestesi.

Pediatrik population

Begränsade studier över durationen för propofolbaserad anestesi hos barn indikerar att säkerhet och effekt är oförändrade upp till en duration på 4 timmar. Litteraturbaserade studier över användning på barn visar inga förändringar i säkerheten eller effekten under användning vid utdragna ingrepp.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter intravenös tillförsel av propofol binds ca 98 % till plasmaproteiner.

Distribution

Efter en intravenös bolusdos sjunker den initiala blodkoncentrationen av propofol snabbt på grund av snabb distribution till olika vävnader (alfa-fas). Halveringstiden i distributionsfasen har beräknats vara 2–4 minuter.

I eliminationsfasen sjunker blodkoncentrationen långsammare. Halveringstiden är 30–60 minuter under beta-fasen. Därefter följer en tredje fas som representerar redistribution av propofol från vävnader med låg perfusion.

Den centrala distributionsvolymen är 0,2–0,79 l/kg kroppsvikt och distributionsvolymen vid steady state är 1,8–5,3 l/kg kroppsvikt.

Metabolism

Propofol metaboliseras i huvudsakligen i levern till glukuronider av propofol och glukuronider och sulfatkonjugat av dess kinol. Alla metaboliter är inaktiva.

Eliminering

Propofol elimineras snabbt från kroppen (total clearance ca 2 l/min). Clearance sker genom metabolism, huvudsakligen i levern, där det är blodflödesberoende. Clearance är högre hos pediatrika patienter än hos vuxna. Ca 88 % av den administrerade dosen utsöndras i form av metaboliter i urinen. Endast 0,3 % utsöndras oförändrat i urin.

Pediatriisk population

Efter en intravenös engångsdos på 3 mg/kg ökade clearance för propofol per kg kroppsvikt med åldern på följande sätt: Medianclearance var märkbart lägre hos nyfödda < 1 månad gamla (n = 25) (20 ml/kg/min) jämfört med äldre barn (n = 36, åldersintervall 4 månader–7 år). Dessutom var variationerna mellan individer avsevärda hos nyfödda (i intervallet 3,7–78 ml/kg/min). På grund av dessa begränsade studieresultat som visar en stor variation, kan inga dosrekommendationer ges för denna åldersgrupp.

Medianclearance för propofol hos äldre barn efter en engångsbolusdos på 3 mg/kg var 37,5 ml/min/kg (4–24 månader) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11–43 månader) (n=6), 48 ml/min/kg (1–3 år) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4–7 år) (n = 10) jämfört med 23,6 ml/min/kg hos vuxna (n=6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

Publicerade studier på djur (inklusive primater) vid doser som ger lätt till måttlig anestesi visar att användning av anestesimedel under perioden av snabb hjärntillväxt eller synaptogenes leder till cellförlust i den utvecklande hjärnan som kan vara förknippad med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är inte känd. Teratogena effekter har inte observerats.

Lokala toleransstudier utförda med intramuskulär injektion visar vävnadsskador runt injektionsstället.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Raffinerad sojaolja,
medellångkedjiga triglycerider,
glycerol,
äggfosfolipider för injektion,
natriumoleat,
vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnande:

Används omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasinjektionsflaskorna är tillverkade av ofärgat glas (typ II) i enlighet med Pharm. Eur.

Injektionsflaskorna är förseglade med bromobutylgummipropp och aluminiumkapsyl.

Förpackningsstorlekar:

Injektionsflaskor av glas: 1x50 ml, 10x50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningen skakas före användning.

Endast för engångsbruk. Efter första användning måste överblivet innehåll kasseras (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Produkten ska inte användas om innehållet skiktas efter det att förpackningen har skakats.

Propofol-Lipuro får inte blandas med andra lösningar för injektion eller infusion. Propofol-Lipuro kan dock administreras samtidigt med glukos 50 mg/ml infusionsvätska eller natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska, eller en blandning av natriumklorid 1,8 mg/ml och glukos 40 mg/ml via en trevägskran så nära injektionsstället som möjligt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16780

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.2.2002

Datum för den senaste förnyelsen: 23.11.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.03.2022