
Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propofol Primex 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää

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

Apuaineet:

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää

Puhdistettua soijaöljyä 50 mg

Natriumia 0,03 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, emulsio

Valkoinen, maitomainen öljy/vedessä -emulsio

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

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

- yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon aikuisille ja yli 3-vuotiaille lapsille
- sedaatioon diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, joko yksinään tai yhdessä paikallisen tai regionaalisen anestesian kanssa, aikuisille ja yli 3-vuotiaille lapsille
- hengityslaittehoidossa olevien potilaiden sedaatioon tehohoidossa yli 16-vuotiailla potilaille.

4.2. Annostus ja antotapa

Varoitus

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta 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 Primex 20 mg/ml -valmistetta.

Propofol Primex 20 mg/ml -injektio-/infuusionesteen lisäksi tarvitaan yleensä analgeetteja.

Suositteltu annostus

Propofol Primex 20 mg/ml annostellaan laskimoon. Annos sovitaan yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

- ***Aikuisten yleisanestesia***

Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol Primex 20 mg/ml tulee antaa vasteen mukaan (20–40 mg propofolia joka kymmenes sekunti), kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Useimmat alle 55-vuotiaat aikuiset potilaat tarvitsevat yleensä 1,5–2,5 mg/kg.

Tätä vanhemmat potilaat ja etenkin ne sydämen toiminnanvajauksesta kärsivät potilaat, jotka kuuluvat ASA-luokkiin III ja IV, tarvitsevat propofolia vähemmän. Näille potilaille Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen kokonaisannosta voidaan pienentää 1 mg:aan propofolia/kg tai vähemmän ja antonopeutta tulee hidastaa (noin 1 ml, vastaten 20 mg propofolia, 10 sekunnin välein).

Anestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol Primex 20 mg/ml jatkuvana infuusiona. Tarvittava annos on tällöin yleensä 4–12 mg/kg/h.

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

- ***Yli 3-vuotiaiden lasten yleisanestesia***

Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta tulee antaa hitaasti kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Annos tulee sovittaa iän ja/tai painon mukaan.

Useimmat yli 8-vuotiaat potilaat tarvitsevat propofolia anestesian induktioon yleensä n. 2,5 mg/kg. Tätä nuoremmille potilaille saatetaan tarvita suurempia annoksia (2,5–4 mg/kg).

Riskiryhmien potilaille (ASA-luokat III ja IV) suositellaan pienempiä annoksia

Koska kliinistä kokemusta ei ole, suositellaan nuorille, riskialttiille potilaille pienempiä annoksia (ASA-luokat III ja IV).

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta ei suositella käytettäväksi anestesian induktioon 1 kk – 3 vuoden ikäisille lapsille, sillä pienelle lapselle sopivan annoksen titraaminen 20 mg:n/ml vahvuudella on vaikeaa, koska tarvittavat injektio-/infuusionestetilavuudet ovat kovin pieniä, ks. myös kohta 4.4. Näille potilaille suositellaan Propofol Primex 10 mg/ml -injektio-/infuusionesteen käyttöä. Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta ei saa käyttää anestesian induktioon alle kuukauden ikäisille vauvoille.

Yleisanestesian ylläpito:

Yleisanestesiaa voidaan ylläpitää Propofol Primex –infuusiolla, jonka nopeus vaihtelee huomattavasti potilaskohtaisesti. Tyydyttävä anestesiataso saavutetaan infuusionopeudella 9–15 mg/kg/h. Nuoremmilla lapsilla voidaan tarvita suurempia annoksia. Annos säädetään yksilöllisesti, ja erityisesti on huolehdittava riittävästä kivunlievityksestä, ks. myös kohta 4.4.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta ei suositella anestesian ylläpitoon 1 kk – 3 vuoden ikäisille lapsille, sillä pienelle lapselle sopivan annoksen titraaminen 20 mg:n/ml vahvuudella on vaikeaa, koska tarvittavat injektio-/infuusionestetilavuudet ovat kovin pieniä, ks. myös kohta 4.4. Näille potilaille suositellaan Propofol Primex 10 mg/ml -injektio-/infuusionesteen käyttöä. Propofol Primex

20 mg/ml -injektio-/infuusionestettä ei saa käyttää anestesian ylläpitoon alle 1 kk ikäisille vauvoille.

Riskiryhmien potilaille (ASA-luokat III ja IV) suositellaan pienempiä annoksia.

- ***Ventiloitujen tehohoitopotilaiden sedaatio***

Tehohoitopotilaiden sedaatiossa valmiste suositellaan annettavaksi jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus määritetään toivotun sedaation syvyyden mukaan. Useimmilla potilailla riittävä sedaatio saavutetaan annoksella 0,3–4,0 mg propofolia/kg/h, ks. kohta 4.4.

Propofolia ei pidä käyttää 16-vuotiaiden tai sitä nuorempien potilaiden sedaatioon tehohoidossa, ks. kohta 4.3. Propofolin annostelemista Diprifusor TCI (Target Controlled Infusion) -systeemillä ei suositella potilaiden sedaatioon tehohoidossa.

Propofolia ei saa käyttää 16-vuotiaiden tai nuorempien potilaiden sedaatiossa, ks. kohta 4.3.

- ***Aikuisten sedaatio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä***

Käytettäessä valmistetta sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä, on annostus ja antonopeus sovitettava kliinisen vasteen mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi 0,5–1 mg/kg 1–5 minuutin aikana annettuna. Sedaation ylläpidossa voidaan Propofol Primex 20 mg/ml 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 Primex 20 mg/ml -valmistetta vähemmän, ja antonopeutta voidaan myös joutua hidastamaan.

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

Annostus ja antonopeus on sovitettava toivotun sedaation ja kliinisen vasteen mukaan. Useimmat lapsipotilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi 1–2 mg/kg Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta. Sedaation ylläpidossa voidaan Propofol Primex infuusio titrata toivotun sedaatiotason saavuttamiseksi. Useimmat potilaat tarvitsevat 1,5–9 mg/kg/h Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta.

Riskiryhmien potilaille (ASA-luokat III ja IV) suositellaan pienempiä annoksia.

Antotapa ja hoidon kesto

- ***Antotapa***

Propofol Primex 20 mg/ml annostellaan laimentamattomana laskimoon. Pakkauksia on ravistettava ennen käyttöä.

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

Propofol Primex 20 mg/ml ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita, joten se voi toimia mikro-organismien kasvualustana. Siksi valmiste on vedettävä aseptisesti steriliin ruiskuun tai infuusiolaitteistoon välittömästi injektionpullon sinetin rikkomisen jälkeen. Anto on tämän jälkeen aloitettava viipymättä. Aseptiikkaa täytyy ylläpitää sekä Propofol Primex 20 mg/ml -injektio-/infuusionesteen että infuusiövälineiden suhteen koko infuusion ajan.

Kaikki lääkeaineet ja nesteet, joita lisätään tiputettavaan Propofol Primex -infuusioon, on annosteltava lähelle kanyylikohtaa. Propofol Primex 20 mg/ml injektio-/infuusionestettä ei saa antaa sellaisten infuusiolaitteiden kautta, joissa on mikrobiologiset suodattimet.

Propofol Primex -injektiopullon sisältö ja valmistetta sisältävät ruiskut on tarkoitettu **potilaskohtaiseen kertakäyttöön**. Ylijäänyt valmiste on hävitettävä.

Annettaessa Propofol Primex 20 mg/ml -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 Primex 20 mg/ml -infuusion kesto saa ylittää 12 tuntia **yhdestä** infuusiolaitteistosta annettuna. Infuusiolinja ja Propofol Primex -valmistetta sisältävä säiliö on hävitettävä ja vaihdettava uusiin viimeistään 12 tunnin kuluttua. Infuusion tai infuusiolaitteiston vaihtamisen jälkeen ylijäänyt Propofol Primex 20 mg/ml -valmiste on hävitettävä.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin valmisteisiin kuin niihin, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Alkuinjektion yhteydessä esiintyvän kivun vähentämiseksi voidaan antaa lidokaiini-injektio juuri ennen Propofol Primex 20 mg/ml injektiota.

Ennen kuin annetaan lihasrelaksantteja atrakuuria tai mivakuuria Propofol Primex 20 mg/ml injektion/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 annossuosituksot laitevalmistajan käyttöohjeista.

- **Hoidon kesto**

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta voidaan antaa yhtäjaksoisesti enintään 7 päivän ajan.

4.3. Vasta-aiheet

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta ei saa käyttää

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä propofolille, soijalle, maapähkinöille tai jollekin valmisteen apuaineelle
- 16-vuotiaille tai sitä nuoremmille potilaille sedaatioon tehohoidossa, ks. myös kohta 4.4.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta saa antaa vain anestesian käyttöön koulutuksen saanut henkilö (tai kuin asianmukaista, 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.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu pääasiassa terveydenhuollon ammattilaisilla. Kuten muilla yleisanesteeteilla, Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen annostelu ilman valmiutta avointen hengitysteiden turvaamiseen voi johtaa fataaleihin hengitystiekomplikaatioihin.

Kun Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta käytetään kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden sedaatioon potilaan tajunnan säilyessä, potilasta on seurattava huolellisesti hypotensiota, hengitysteiden ahtautumista ja happisaturaation laskua ennakoivien merkkien varalta.

Kuten muita yleisanesteetteja käytettäessä, potilaalla voi esiintyä tahattomia liikkeitä, kun Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta käytetään leikkaustoimenpiteiden sedaatioon. Valmistetta on annosteltava varoen, kun tehtävän toimenpiteen kannalta äkilliset liikkeet ovat erityisen haitallisia, kuten esim. silmäkirurgiassa.

Ennen kotiuttamista on varmistuttava siitä, että potilas on täysin toipunut yleisanestesiasta. Yksittäistapauksissa voi esiintyä postoperatiivista tajuttomuutta, johon saattaa liittyä lisääntyntä lihasten tonusta. Tällaisen tajuttomuusjakson esiintyminen ei riipu siitä, onko potilas hereillä vai ei. Vaikka potilas palaakin tajuihinsa itsestään, on potilaan tilaa seurattava tarkoin koko tajuttomuusjakson ajan. Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen annon jälkeen tarvitaan riittävän pitkä seuranta-aika, ennenkuin potilas voidaan turvallisesti kotiuttaa toimenpiteen jälkeen.

Propofolin aiheuttamaa suorituskyvyn laskua ei yleensä havaita enää 12 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen vaikutukset, toimenpiteeseen liittyvät seikat, samanaikaisesti annetut lääkkeet, potilaan ikä ja terveydentila on otettava huomioon, kun potilasta ohjeistetaan:

- saattajan tarpeellisuudesta kotiutuessa
- autolla ajosta, koneiden käytöstä ja työskentelemisestä vaarallisissa tilanteissa
- muiden väsyttävien aineiden (esim. bentsodiatsepiinit, opiaatit, alkoholi) käytöstä

Kuten muitakin laskimonsisäisiä anestesia-aineita käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava, kun Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta annetaan potilaille, joilla on sydämen, hengityselimistön, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sekä hoidettaessa hypovolemisia, huonokuntoisia tai epilepsiapotilaita. Propofolin puhdistuma riippuu maksan verenvirtauksesta, minkä vuoksi samanaikainen sydämen minuuttivolyymin vähentävä lääkitys vähentää myös propofolin puhdistumaa. Näille potilasryhmille Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta on annettava tavallista hitaammin, ks. kohta 4.2. Hypovolemia, sydämen vajaatoiminta, verenkierron lama tai heikentynyt hengityselimistön toiminta on pyrittävä hoitamaan mahdollisuuksien mukaan ennen kuin potilaalle annetaan Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteella ei ole vagolyyttistä vaikutusta ja sen käyttöön on raportoitu liittyneen bradykardiaa (joskus vaikea-asteisena) ja myös asystolea. Laskimoon annettavien antikolinergien käyttöä tulisi harkita ennen induktiota tai anestesian ylläpidon aikana, varsinkin tilanteissa, joissa vagaalinen tonus todennäköisesti on vallitsevana tai kun valmistetta käytetään yhdessä muiden todennäköisesti bradykardiaa aiheuttavien aineiden kanssa.

Ennen epilepsiapotilaan anestesiaa on varmistuttava siitä, että potilas on saanut antiepileptisen lääkityksen. Vaikka useissa tutkimuksissa on osoitettu propofolihoiton teho *status epilepticus* -potilaiden hoidossa, voi Propofol Primex 20 mg/ml -valmiste myös lisätä kohtausten riskiä epileptikoilla.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen käytössä on huomioitava potilaan mahdolliset rasvametabolian häiriöt tai sairaudet, joiden vuoksi lipidiemulsioiden käyttöä on rajoitettava.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen korvaamista muilla yleisanesteetailla suositellaan potilailla, joilla on samanaikainen rifampisiinilääkitys. Propofolin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö voi johtaa merkittävään hypotensioon, ks. kohdat 4.5 ja 4.8.

Lapsipoltilaat

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta ei suositella vastasyntyneille, koska lääketta ei ole tutkittu riittävästi tässä ikäryhmässä. Farmakokineettiset tiedot, ks. kohta 5.2, osoittavat, että propofolin puhdistuma on merkittävästi alentunut vastasyntyneillä, joiden yksilöiden välinen vaihtelu oli lisäksi huomattava. Vanhempien lasten annossuositusten noudattaminen vastasyntyneillä voi johtaa yliannosteluun ja vakavaan sydän- ja verenkiertoelimistön lamaan.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta ei suositella alle 3-vuoden ikäisille lapsille, sillä pienelle lapselle sopivan annoksen titraaminen 20 mg/ml vahvuudella on vaikeaa, koska tarvittavat injektio-/infusionestetilavuudet ovat kovin pieniä.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta ei saa käyttää 16-vuotiaiden ja sitä nuorempien tehohoitopotilaiden sedaatioon, koska propofolin turvallisuutta ja tehoa tämän ikäryhmän sedaatioissa ei ole osoitettu, ks. kohta 4.3.

Varoitukset koskien erityisesti tehohoitoa

Tehohoitopotilaiden sedaatioissa käytetty propofoli on liitetty metabolisen järjestelmän häiriintymiseen ja elinjärjestelmän häiriöihin, jotka voivat olla kuolemaan johtavia.

Propofoli-infuusio-oireyhtymä on seuraavien, raportoitujen haittavaikutusten yhdistelmä: metabolinen asidoosi, rhabdomyolyyysi, hyperkalemia, hepatomegalia, munuaisvaurio, hyperlipidemia, sydämen rytmihäiriöt, Brugada-tyyppinen EKG (ST-välin nousu ja T-aaltomuutokset) sekä inotropiselle tukihoidolle reagoimaton, nopeasti etenevä sydämen vajaatoiminta. Näitä haittavaikutuksia esiintyi eniten potilailla, joilla ilmeni vakavia päävammoja sekä hengitystieinfektioista kärsivillä lapsilla, joille annettiin aikuisten tehohoitopotilaiden sedaatioon suositeltuja annoksia suuremmat propofoliannokset.

Tärkeimmät propofoli-infuusio-oireyhtymälle altistavat tekijät näyttävät olevan kudosten alentunut hapensaanti, vaikeat neurologiset vauriot ja/tai sepsis, sekä isoilla annoksilla annetut vasokonstriktorit, steroidit ja inotropit ja/tai Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen pitkäaikainen käyttö (yli 48 tuntia) yli 4 mg/kg/t annoksilla.

Lääkettä määrävien lääkäreiden on oltava varuillaan näiden tapahtumien varalta, jos potilas kuuluu yllä mainittuihin riskiryhmiin ja lopetettava Propofol Primex 20 mg/ml anto heti, jos yllä mainittuja oireita ilmaantuu. Kaikkien tehohoidossa käytettävien sedatiivisten ja terapeuttisten aineiden, mukaanlukien Propofol Primex 20 mg/ml annokset tulee titrata hapensaannin ja hemodynaamisten parametrien optimoimiseksi. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurentunut kallonsisäinen paine ja matala verenpaine, sillä vaarana on huomattava aivojen perfuusiopaineen lasku. Potilaille, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine, tulee antaa sopivaa, aivoperfuusiopainetta avustavaa hoitoa näiden hoitomuutosten aikana. Yli 4 mg/kg/t annoksia tulee välttää, jos mahdollista.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen käytössä on huomioitava potilaan mahdolliset rasvametabolian häiriöt tai sairaudet, joiden vuoksi lipidiemulsioiden käyttöä on rajoitettava. Veren lipidipitoisuuksia suositellaan seurattavaksi, jos propofolia annetaan potilaille, joille liiallinen rasvan saanti muodostaa riskitekijän. Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen annosta tulee sovittaa asianmukaisesti, jos pitoisuudet osoittavat, että rasvojen puhdistuma elimistöstä on riittämätön. Jos potilas saa samanaikaisesti muuta laskimonsisäistä lipidiemulsiota, sen annoksesta on vähennettävä. Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen sisältämä rasvamäärä: 1,0 ml valmistetta sisältää 0,1 g rasvaa.

Lisävaroitukset

Varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on mitokondriosairaus. Näiden potilaiden sairaus saattaa herkemmin pahentua anestesian, leikkauksen tai tehohoidon yhteydessä. Potilaille suositellaan normaalilämmön ylläpitoa, hiilihydraateista huolehtimista ja riittävää nesteytystä. Mitokondriosairauden pahenemisen ja propofoli-infuusio-oireyhtymän ensimmäiset oireet voivat olla samankaltaiset.

Valmisteen käyttöä ei suositella sähkösoikkihoidon yhteydessä.

Huomattavasti ylipainoisille potilaille joudutaan yleensä käyttämään suurempia annoksia, joten hemodynaamisten haittavaikutusten lisääntynyt riski on otettava huomioon.

Propofoli-lidokaiini sekoituksia ei saa käyttää potilaille, joilla on perinnöllinen akuutti porfyria.

Propofolin käyttö imettäville äideille, ks. kohta 4.6.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 100 ml:ssa ja on käytännöllisesti katsoen natriumiton.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta on käytetty spinaali- ja epiduraalianestesian yhteydessä sekä yhdessä muiden anestesian yhteydessä yleisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa (esilääkitykset, inhalaatioanesteetit, analgeetit, lihasrelaksantit, paikallispuudutusaineet) eikä farmakologista yhteensopimattomuutta ole tavattu. Jotkut näistä sentraalisesti vaikuttavista lääkevalmisteista voivat heikentää verenkierron ja hengityselimistön toimintaa, ja tämä vaikutus voi korostua, mikäli niitä käytetään yhdessä Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen kanssa. Samanaikainen käyttö bentsodiatsepiinien, parasymptomolyttisten aineiden tai inhalaatioanesteettien kanssa pitkittää anestesiaa ja pienentää hengitystiaajuutta.

Kun opioideja käytetään osana esilääkitystä, voi apneaa esiintyä enemmän ja sen kesto voi pitkittyä.

Bradykardia ja sydämenpysähdys saattavat ilmaantua suksametoni- tai neostigmiinihoitojen jälkeen.

On otettava huomioon, että propofolin ja esilääkitykseen käytettävien lääkevalmisteiden, inhalaatioaineiden tai analgeettisten aineiden samanaikainen käyttö saattaa tehostaa anestesiaa ja kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia. Samanaikainen käyttö keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten esim. alkoholin, yleisanestesia-aineiden ja narkoottisten analgeettien kanssa tehostaa näiden sedatoivaa vaikutusta.

Fentanyylin annon jälkeen veren propofolipitoisuus saattaa hetkellisesti lisääntyä, mikä lisää apnean esiintymistä.

Siklosporiinia saavilla potilailla on raportoitu leukoenkefaliittia rasvaemulsioiden, kuten propofolin, annon yhteydessä.

Käytettäessä Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta regionaalianestesian lisänä, saatetaan sen annosta joutua pienentämään.

Propofol Primex 20 mg/ml voi laskea merkittävästi verenpainetta rifampisiinia käyttävillä potilailla, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

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

4.6. Raskaus ja imetys

Propofolin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, ks. kohta 5.3.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta ei tule käyttää raskaana olevilla naisilla, ellei se ole välttämätöntä. Propofoli läpäisee istukan ja saattaa aiheuttaa vastasyntyneen lamaantuneisuutta. Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta voi käyttää raskauden keskeytyksen yhteydessä.

Imettävillä äideillä tehdyt tutkimukset osoittavat propofolin erittyvän rintamaitoon pieninä määrinä. Tämän takia äitien tulee lopettaa rintaruokinta ja heittää rintamaito pois 24 tunnin ajan Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen annon jälkeen.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteella on merkittävä vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Riittävän toipumisen varmistamiseksi on potilasta Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen annon jälkeen seurattava riittävän pitkään heräämisen jälkeen. Potilasta on kiellettävä ajamasta autoa, käyttämästä koneita tai työskentelemästä mahdollisesti vaarallisissa tilanteissa. Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen aiheuttama suorituskyvyn lasku ei yleensä kestä kauemmin kuin 12 tuntia lääkkeen annosta, ks. kohta 4.4. Potilaalla on oltava saattaja, kun hänet kotiutetaan ja potilasta on kiellettävä nauttimasta alkoholia.

4.8. Haittavaikutukset

Propofolia käytettäessä anestesian induktio ja ylläpito ovat yleensä tasaisia, kiihotustilasta on vähän näyttöä. Tavallisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat farmakologisesti ennustettavia anestesia-aineiden/unilääkkeiden vaikutuksia, kuten hypotensio. Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta saavilla potilailla havaittujen haittavaikutusten ilmaantuvuus, luonne ja vaikeusaste voivat liittyä potilaan tilaan sekä operatiivisiin tai terapeuttisiin toimenpiteisiin. Vaikutukset riippuvat propofoliannoksen suuruudesta, mutta myös käytetystä esilääkityksestä ja muusta samanaikaisesta lääkityksestä. Etenkin seuraavia haittavaikutuksia on havaittu:

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<u>Hyvin harvinainen</u> (<1/10 000)	Vakavat yliherkkyysoireet (anafylaksia), joihin voi liittyä: Quincken ödeema. bronkospasmi, eryteema tai hypotensio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon (9)	metabolinen asidoosi (5) hyperkalemia (5) hyperlipidemia (5)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Tuntematon (9)	euforia väärinkäyttö, riippuvuus (8)
<i>Hermosto</i>	Yleinen (>1/100, <1/10)	päänsärky heräämisvaiheessa
	Harvinainen	epileptiformiset kouristukset, mukaan lukien opistotonus anestesian induktion,

	(>1/10 000, <1/1000)	ylläpito- ja heräämisvaiheen aikana
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	postoperatiivinen tajuttomuus
	Tuntematon (9)	tahattomat liikkeet
Sydän	Yleinen (>1/100, <1/10)	bradykardia (1)
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	keuhkoödeema
	Tuntematon (9)	sydämen rytmihäiriöt (5) sydämen vajaatoiminta (5), (7)
Verisuonisto	Yleinen (>1/100, <1/10)	hypotensio (2)
	Melko harvinainen (>1/1000, <1/100)	tromboosi flebiitti
	Tuntematon (9)	hypotensio yhteiskäytössä rifampisiinin kanssa
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen (>1/100, <1/10)	ohimenevä apnea anestesian induktion aikana
	Tuntematon (9)	Hengityslama (annoksesta riippuva)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen (>1/100, <1/10)	pahoinvointi ja oksentelu heräämisvaiheessa
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	haimatulehdus
Maksa ja sappi	Tuntematon (9)	hepatomegalia (5)
Luusto, lihakset ja sidekudos:	Tuntematon (9)	rabdomyolyyysi (3), (5)
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	virtsan värjäytyminen pitkäaikaisen käytön jälkeen
	Tuntematon (9)	munuaisten vajaatoiminta (5)
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	seksuaalinen estottomuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen (>1/10)	paikallinen kipu induktiovaiheessa (4)
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Kudosnekroosi (10) vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen
	Tuntematon (9)	Paikallinen kipu ja turvotus vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen
Tutkimukset	Tuntematon (9)	Brugada-tyyppinen EKG (5), (6)
Vammat, myrkytykset ja	Hyvin harvinainen	postoperatiivinen kuume

toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot	(<1/10 000)	
--	-------------	--

- (1) Vakavat bradykardiat ovat harvinaisia. Yksittäisissä tapauksissa on kuvattu bradykadian edenneen asystoleksi.
- (2) Merkittävän verenpaineen laskun riski on otettava huomioon potilailla, joilla on huonontunut sepelvaltimoiden tai aivojen verenkierto tai hypovolemia. Huomattava hypotensio voi vaatia suonensisäisten nesteiden antoa, tarvittaessa verisuonia supistavien lääkkeiden käyttöä ja Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen antonopeuden hidastamista.
- (3) Rabdomyolyyisia on kuvattu erittäin harvoin tapauksissa, joissa propofolia on käytetty tehohoidossa sedaatioon yli 4 mg/kg/t annoksilla.
- (4) Propofol Primex 20 mg/ml -valmisteen aloitusinjektion yhteydessä mahdollisesti esiintyvää paikallista kipua voidaan vähentää antamalla samanaikaisesti lidokaiinia ja injisoimalla/infusoimalla valmiste kyynärvarren suureen laskimoon tai kyynärtaipeeseen. Samanaikaisen lidokaiinin annon jälkeen voi ilmetä seuraavia haittavaikutuksia: huimausta, oksentelua, uneliaisuutta, kouristuksia, bradykardiaa, sydämen rytmihäiriöitä ja sokki.
- (5) Näiden oireiden yhdistelmää eli propofoli-infuusio-oireyhtymä (kohdat 5) voidaan todeta vakavasti sairailta potilailla, joilla on oireyhtymälle altistavia useita riskitekijöitä, ks kappale 4.4.
- (6) Brugada-tyyppinen EKG: ST-välin nousu ja T-aaltomuutokset.
- (7) Nopeasti etenevä sydämen vajaatoiminta aikuisilla (joissain tapauksissa fataali). Näissä tapauksissa sydämen vajaatoiminta ei reagoi inotropiselle tukilääkitykselle.
- (8) Erityisesti terveydenhuollon ammattilaisilla esiintyvä lääkkeen väärinkäyttö ja riippuvuus.
- (9) Tuntematon, koska ei voida arvioida käytettävissä olevan kliinisen tutkimustiedon perusteella.
- (10) Kudosnekroosia on raportoitu, kun kudoksen elinvoimaisuus on heikentynyt.

Muut:

Puhdistettu soijaöljy voi hyvin harvoin aiheuttaa allergisia reaktioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon 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

Vahingossa tapahtunut yliannostus todennäköisesti lamaa hengitystä ja verenkiertoa. Hengityslamaa hoidetaan ventiloimalla keinotekoisesti ja antamalla lisähappaa. Verenkierron lamaa hoidetaan tarvittaessa laskemalla potilaan pääpuolta ja vaikeassa lamassa antamalla plasmavolyymin lisääjiä sekä vasopressoreita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Laskimoon annetun Propofol Primex 20 mg/ml -injektion jälkeen anestesiavaikutus alkaa nopeasti. Injektionopeudesta riippuen anestesian induktio alkaa 30–40 sekunnin kuluttua. Vaikutusaika yhden bolus-annoksen jälkeen on lyhyt johtuen aineen nopeasta metaboliasta ja erittymisestä (4–6 minuuttia).

Suosittelulla annoksilla ei ole raportoitu aiheutuneen kliinisesti merkitsevää propofolin kertymistä toistuvien bolus-injektioiden tai infuusion jälkeen.

Potilaat tulevat tajuihinsa nopeasti.

Bradykardiaa ja hypotensiota ilmenee ajoittain anestesian induktion aikana luultavasti vagolyyttisen vaikutuksen puuttumisen takia. Sydämen ja verenkierron tilanne normalisoituu yleensä anestesian ylläpidon aikana.

Propofolianestesian kestosta lapsilla tehdyt harvat tutkimukset osoittavat, että lääkkeen turvallisuus ja teho säilyvät 4 tuntiin saakka. Kirjallisuuskäytön perustuen ei ole tullut esille propofolin turvallisuuteen tai tehoon liittyviä muutoksia, kun lääkettä on käytetty lapsilla pitkittyvissä toimenpiteissä.

5.2. Farmakokineetiikka

Laskimoon annon jälkeen noin 98 % propofolista sitoutuu plasman proteiineihin.

Laskimonsisäisen bolus-injektion jälkeen veren alkuperäinen propofolipitoisuus pienenee nopeasti. Propofoli jakautuu nopeasti kudoksiin ja eliminoituu nopeasti (kokonaispuhdistuma 1,5–2 l/min). Jakautumisen puoliintumisaikasi on laskettu 2–4 minuuttia.

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

Jakautumisen keskitilavuus on välillä 0,2–0,79 l/kg ja jakautumisen steady-state tilavuus on välillä 1,8–5,3 l/kg. Propofoli eliminoituu nopeasti metaboloitumalla pääasiassa maksassa, jolloin muodostuu propofolin ja sitä vastaavan kinolin inaktiivisia konjugaatteja, jotka erittyvät virtsaan. Propofolin maksapuhdistuma on verenvirtauksesta riippuvainen. Kaikki metaboliitit ovat inaktiivisia. Noin 88 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan. Vain 0,3 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Propofolin puhdistuma on nopeampaa lapsilla kuin aikuisilla. Propofolin puhdistuman mediaani painokiloa kohti lisääntyi 3 mg/kg kerta-annoksen jälkeen iän lisääntyessä. Puhdistuma oli merkittävästi alhaisempi alle 1 kuukauden ikäisillä vastasyntyneillä (20 ml/kg/min, n=25) verrattuna vanhempiin lapsiin iältään 4 kk – 7v (n=36). Lisäksi vastasyntyneiden puhdistuman yksilönsisäinen vaihtelu oli merkittävää (3,7–78 ml/kg/min). Koska tutkimustietoa on vähän ja tulosten vaihteluvälit suuria, annossuosituksia ei voida antaa tässä ikäryhmässä.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisista pitkäaikaistoksisuus- tai genotoksisuustutkimuksista saatujen prekliinisten tietojen perusteella erityisiä haittoja ihmiselle ei ole. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu.

Lisääntymistoksisuustutkimukset ovat osoittaneet vaikutuksia liittyen propofolin farmakodynaamisiin

ominaisuuksiin vain suurilla annoksilla.

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

Paikallista siedettävyyttä tutkittaessa lihaksensisäinen injektio aiheutti kudosaivaurion injektioalueen ympärille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Puhdistettu soijaöljy,
keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit,
glyseroli,
munalesitiini,
natriumoleaatti,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muihin valmisteisiin kuin niihin, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

Lasisen injektiopullon sulkimen avaamisen jälkeen sisältö on käytettävä välittömästi.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Värittömät tyyppin II lasiset injektiopullot, jotka on sinetöity bromobutylikumitulpalla, sisältävät 50 ml emulsiota.

Pakkauskoot: 1 x 50 ml, 10 x 50 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet

Injektiopullot on ravistettava ennen käyttöä.
Jos ravistamisen jälkeen havaitaan kaksi kerrosta, valmistetta ei saa käyttää.

Vain kertakäyttöön yhdellä potilaalla. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä, ks. kohta 4.2.

Propofol Primex 20 mg/ml -valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektio- tai infuusionesteiden kanssa. Valmistetta voidaan kuitenkin antaa kolmitiehanan kautta lähelle injektiokohtaa 5 % glukooosiliuoksessa, 0,9 % natriumkloridiliuoksessa tai yhdistetyssä 4 % glukooosi-/0,18 % natriumkloridiliuoksessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Primex Pharmaceuticals Oy,
Mariankatu 21 C, 00170 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

26885

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.9.2009/25.2.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.8.2019