

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 injektiopullo sisältää	1000 mg propofolia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää

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

- yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon aikuisilla ja yli 3-vuotiailla lapsilla
- hengityslaitteidossa 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 20 mg/ml 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 20 mg/ml injektio-/infuusionestettä.

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

Annostus

Propofol-Lipuro 20 mg/ml annetaan laskimoon. Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

- *Aikuisten yleisanestesia*

Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro 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 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 1 mg:aan propofolia/kg tai vähemmän ja antonopeutta tulee hidastaa (noin 1 ml:aan, joka vastaa 20 mg 10 sekunnin välein).

Anestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol-Lipuro 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 anestesianteekniikasta.

- *Yli 3-vuotiaiden lasten yleisanestesia*

Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro 20 mg/ml 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. Tätä nuoremmille potilaille (etenkin 1 kuukaudesta 3 vuoden ikäisiin) saatetaan tarvita suurempia annoksia (2,5–4 mg/kg).

Yleisanestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol-Lipuro 20 mg/ml -valmistetta infuusiona tarvittavan anestesia-antonsyvyuden ylläpitämiseksi. Tarvittava antonopeus vaihtelee huomattavasti eri potilailla, mutta antonopeudella noin 9–15 mg/kg/h saavutetaan tavallisesti riittävä anestesia. Nuoremmat lapset (etenkin 1 kuukaudesta 3 vuoden ikäisiin) saattavat tarvita suuremman annoksen.

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

- *Ventiloitujen tehohoitopotilaiden sedaatio*

Propofol-Lipuro 20 mg/ml -valmistetta neuvotaan annettavaksi jatkuvana infuusiona tehohoitopotilaiden 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 sovitettava kliinisen vasteen mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi 0,5–1 mg/kg annettuna 1–5 minuutin aikana. Sedaation ylläpidossa voidaan Propofol-Lipuro 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-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 20 mg/ml -valmiste on tarkoitettu annettavaksi laimentamattomana laskimoon. 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 20 mg/ml 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 20 mg/ml injektio-/infuusionesteen että infuusiövälineiden suhteen koko infuusion ajan.

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

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

Annettaessa Propofol-Lipuro 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-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 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-Lipuro 20 mg/ml injektiota.

Ennen kuin annetaan lihasrelaksantti atrakuuria tai mivakuuria Propofol-Lipuro 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 annossuositukset laitevalmistajan käyttöohjeista.

- *Hoidon kesto*

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Propofol-Lipuro 20 mg/ml sisältää soijaöljyä eikä sitä saa käyttää potilaille, jotka ovat yliherkkiä maapähkinöille tai soijalle.

Propofol-Lipuro 20 mg/ml –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, huonokuntoisia tai epileptisiä potilaita.

Propofolin puhdistuma riippuu veren virtauksesta, joten sydämen minuuttitilavuutta pienentävä samanaikainen lääkitys vähentää myös propofolin puhdistumaa.

Propofolilta puuttuu vagolyyttinen 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.

Pediatriset 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 vaikeaan 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, rabdomyolyysi, hyperkalemia, hepatomegalia, munuaisten vajaatoiminta, hyperlipidemia, sydämen rytmihäiriö, Brugadatyypinen 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 ylläpitävillä 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, aivoverisuoniopainetta avustavaa hoitoa näiden

hoitomuutosten aikana. Hoitavia lääkäreitä muistutetaan siitä, että 4 mg/kg/h:n annostusta ei pidä ylittää, jos vain mahdollista.

Eryistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rasvametabolian häiriötä 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 riittävä. Jos potilaalle annetaan muuta rasva-ainehoittoa laskimoon samanaikaisesti, sen määrää pitää vähentää propofolivalmisteesta infusoitava rasva-aineen määrä huomioiden: 1,0 ml Propofol-Lipuro 20 mg/ml -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 20 mg/ml 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 infuusioajan. Propofoliletkustoon lisättävät infuusionesteet tulee annostella kanyylipaikan lähellä. Jos käytetään infuusiolaitetta, joissa on suodattimia, on suodattimien oltava rasvoja läpäiseviä

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 infuusioletkusto 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. Merkittävää verenpaineen laskua on raportoitu propofolilla tapahtuvan anestesian induktion yhteydessä rifampisiinihoitoa saavilla potilailla.

Valproaattia ottavilla potilailla on havaittu tarvetta propofoliannosten pienentämiseen. Kun lääkkeitä 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 lamaanuneisuutta. 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.

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 – 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>	Yleisyys tuntematon (9)	Euforia, lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeaineriippuvuus (8)
<i>Hermosto</i>	Yleinen (> 1/100, < 1/10)	Päänsärky heräämisvaiheen aikana
	Harvinainen (> 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 (> 1/100, < 1/10)	Bradykardia (1)
	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Pulmonaaliedeema
	Yleisyys tuntematon (9)	Sydämen rytmihäiriö (5), sydämen vajaatoiminta (5), (7)
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen (> 1/100, < 1/10)	Hypotensio (2)
	Melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100)	Injektiokohdan tromboosi ja flebiitti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen (> 1/100, < 1/10)	Ohimenevä apnea induktion aikana
	Yleisyys tuntematon (9)	Hengityslama (annosriippuvainen)

<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen ($> 1/100$, $< 1/10$)	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>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Virtsan värjäytyminen pitkittyneen annon jälkeen
	Yleisyys tuntematon (9)	Munuaisten vajaatoiminta (5)
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Seksuaalinen estottomuus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen ($> 1/10$)	Paikallinen kipu induktion yhteydessä (4)
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Kudosnekroosi ⁽¹⁰⁾ vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen
	Yleisyys tuntematon (9)	Paikallinen kipu ja turvotus vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen
<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 sedaatina.
- (4) Saattaa vähentyä, kun propofoli annetaan kyynärvarren ja –taipeen suuriin laskimoihin. Propofol-Lipuro 5 mg/ml –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 inotropisella 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-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. 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. Vaikutusaika on lyhyt yhden bolus-annoksen jälkeen johtuen aineen nopeasta metaboliasta ja erittymisestä (4–6 minuuttia).

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

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 keston 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

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen noin 98 % propofolista sitoutuu plasman proteiineihin. Laskimonsisäisen bolus-injektion jälkeen propofolin alkupitoisuus veressä pienenee nopeasti johtuen aineen nopeasta jakaantumisesta (α -vaihe). Jakaantumisen puoliintumisaikaksi on laskettu 2–4 minuuttia.

Eliminaation aikana veren propofolipitoisuuden lasku on hitaampaa. Eliminaation puoliintumisaika β -vaiheen aikana on 30 - 60 minuuttia. Seuraavaksi ilmenevä pitkähäkö, 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 lapsilla 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 synaptogeneesin aikana aiheuttavan kehittyvissä 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 kudosisäilyvaurion injektioalueen ympärille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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 ovat sinetöity bromobutyylimisulkimella 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 20 mg/ml -valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektio- tai infuusionesteiden kanssa. Valmistetta voidaan kuitenkin antaa yhdessä 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuoksen, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai 1,8 mg/ml (0,18 %) natriumkloridi- ja 40mg/ml (4 %) glukoosiliuoksen kanssa kolmitiehanan kautta ja mahdollisimman lähelle injektiokohtaa.

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

30.9.2019

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

Natrium 0,03 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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 20 mg/ml 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 20 mg/ml inte ges av samma person som utför det diagnostiska eller kirurgiska ingreppet.

Vanligen behöver analgetika ges som supplement till Propofol-Lipuro 20 mg/ml.

Dosering

Propofol-Lipuro 20 mg/ml ges intravenöst. Dosen anpassas individuellt till patientens svar.

- *Allmän anestesi hos vuxna*

Induktion av anestesi:

Vid induktion av anestesi ska Propofol-Lipuro 20 mg/ml 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 20 mg/ml behöva reduceras till 1 mg propofol per kg kroppsvikt eller mindre. 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 20 mg/ml 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 samt hos hypovolemiska patienter 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 anestesi ska Propofol-Lipuro 20 mg/ml titreras långsamt 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. Yngre barn särskilt mellan åldrarna 1 månad och 3 år kan behöva högre doser (2,5 – 4 mg/kg).

Underhåll av allmän anestesi:

Anestesi kan underhållas genom administrering av Propofol-Lipuro 20 mg/ml 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. Hos yngre barn särskilt mellan åldrarna 1 månad och 3 år kan högre doser behövas.

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 20 mg/ml 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 20 mg/ml 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 20 mg/ml 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.

Administreringssätt och behandlingstidens längd

- Administreringssätt

Intravenös användning

Propofol-Lipuro 20 mg/ml administreras utspätt intravenöst. 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 20 mg/ml innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel, vilket medför ökad risk för växt av mikroorganismer. Därför ska Propofol-Lipuro 20 mg/ml 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 20 mg/ml som infusionsutrustningen måste hållas bakteriefria under hela infusionsperioden.

Eventuella tillsatser av läkemedel eller vätska under pågående infusion av Propofol-Lipuro 20 mg/ml ska tillföras nära kanylen. Propofol-Lipuro 20 mg/ml får inte administreras via infusionsaggregat med mikrobiologiskt filter.

Innehållet i en injektionsflaska med Propofol-Lipuro 20 mg/ml och sprutor innehållande Propofol-Lipuro 20 mg/ml är avsedda för **engångsbruk** till **en** patient. Överblivet innehåll skall kasseras.

När Propofol-Lipuro 20 mg/ml 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 20 mg/ml från ett och samma infusionssystem pågå i högst 12 timmar. Infusionsaggregatet och behållaren med Propofol-Lipuro 20 mg/ml måste kasseras och bytas ut minst var 12:e timme. Efter infusion eller byte av infusionssystem måste all överbliven Propofol-Lipuro 20 mg/ml kasseras.

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

För att minska smärtan vid den initiala injektionen av Propofol-Lipuro 20 mg/ml 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 20 mg/ml 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 20 mg/ml kan administreras under maximalt 7 dagar.

4.3 Kontraindikationer

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

Propofol-Lipuro 20 mg/ml innehåller sojaolja och ska inte användas till patienter med överkänslighet mot jordnötter eller soja.

Propofol-Lipuro 20 mg/ml 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, ge 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:

- tillrädligheten 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.

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 anesthesi 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.

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: kärlsammandragande 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 20 mg/ml innehåller 0,1 g fett.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Försiktighet ska iakttas 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 20 mg/ml 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. Alla infusionsvätskor som tillförs via propofolslangen måste administreras nära kanylstället. Om infusionsset med filter används, måste dessa vara genomsläppliga för lipider.

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 och är därmed praktiskt taget ”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. 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. Mjölk som produceras under denna period ska kastas.

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 – 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>	Ingen känd frekvens (9)	Eufori, läkemedelsmissbruk och läkemedelsberoende (8)
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga (>1/100, <1/10)	Huvudvärk under uppvaknande
	Sällsynta (>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 (>1/100, <1/10)	Bradykardi (1)
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Lungödem
	Ingen känd frekvens (9)	Hjärtarytmi (5), hjärtsvikt (5), (7)
<i>Blodkärl:</i>	Vanliga (>1/100, <1/10)	Hypotoni (2)
	Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)	Trombos och flebit på injektionsstället
<i>Andningsvägar, bröstorg och</i>	Vanliga (>1/100, <1/10)	Övergående apné under induktion

Organsystem	Frekvens	Biverkning
<i>mediastinum:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Andningsdepression (dosberoende)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga (>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)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Rabdomyolys (3), (5)
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Missfärgning av urinen efter långvarig administration
	Ingen känd frekvens (9)	Njursvikt (5)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Sexuell disinhibition
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mycket vanliga (>1/10)	Lokal smärta vid induktion (4)
	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Vävnadsnekros (10) efter oavsiktlig extravaskulär administration
	Ingen känd frekvens (9)	Lokal smärta, svullnad, efter oavsiktlig extravaskulär administration
<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Brugada-likande EKG (5), (6)
<i>Skador och förgiftningar 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 20 mg/ml kan lokal smärta även minimeras genom samtidig administration av lidokain.
- (5) Kombinationer av dessa händelser, rapporterade som "propofolinfusionsyndrom", kan ses hos allvarligt sjuka patienter som ofta har multipla riskfaktorer för utveckling av dessa händelser, se avsnitt 4.4.
- (6) Brugada-likande 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 understödjande 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.

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

Oavsiktlig överdosering ger risk för försämrad hjärt-lungfunktion. 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 20 mg/ml snabbt insättande hypnotisk effekt. Beroende på injektionstakt är tiden till induktion av anestesi mellan 30 och 40 sekunder. Efter injektion av en bolusdos är verkan kortvarig på grund av den snabba metabolismen och utsöndringen (4 – 6 minuter).

Någon kliniskt relevant ackumulering av propofol har inte observerats efter injektion av upprepade bolusdoser eller infusion enligt den rekommenderade doseringsplanen.

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.

Pediatrisk 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

Distribution

Efter intravenös tillförsel av propofol binds ca 98 % till plasmaproteiner. Efter en intravenös bolusdos sjunker den initiala blodkoncentrationen av propofol snabbt på grund av snabb distribution till olika vävnader (alfa-fas). Halveringstiden i distributionsfasen är 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 barn 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,
ägglecitin,
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 bromobutylgummiförslutning 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 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 20 mg/ml får inte blandas med andra lösningar för injektion eller infusion. Propofol-Lipuro 20 mg/ml kan dock administreras samtidigt med glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml, 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

30.9.2019