

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propofol-Lipuro 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra injektio-/infuusionestettä sisältää 5 mg propofolia.

Yksi 20 ml:n ampulli sisältää 100 mg propofolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml emulsiota sisältää

Soijaöljyä 50 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, emulsio

Valkoinen, maitomainen öljy-vesi -emulsio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Propofol-Lipuro 5 mg/ml on lyhytvaikutteinen yleisanesteetti, jota käytetään:

- yleisanestesian induktioon aikuisilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä lapsilla
- aikuisten ja yli 1 kuukauden ikäisten lasten sedaatioon diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä
- lyhytkestoiseen sedaatioon aikuisille diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä joko yksinään tai yhdessä paikallisen tai johtopuudutuksen kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleiset ohjeet

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

Propofol-Lipuro 5 mg/ml -valmiste on tarkoitettu käytettäväksi lapsille, nuorille ja aikuisille, etenkin kipuherkille yksilöille, koska injektiokohdan kipu on vähäisempi verrattuna suurempiin vahvuuksiin.

Propofol-Lipuro -valmisteen lisäksi tarvitaan yleensä analgeetteja.

Annostus

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

- *Yleisanestesian induktio aikuisilla*

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro -valmistetta tulee antaa vasteen mukaan (20–40 mg propofolia joka kymmenes sekunti), kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Useimmat alle 55-vuotiaat aikuiset potilaat tarvitsevat propofolia 1,5–2,5 mg/kg. Toistuvia bolusinjektioita voidaan antaa kliinisen tarpeen mukaan.

Tätä vanhemmat potilaat ja etenkin ne sydämen toiminnanvajaksesta kärsivät potilaat, jotka kuuluvat ASA-luokkiin III ja IV, tarvitsevat propofolia vähemmän ja kokonaisuudesta voidaan vähentää minimiinsä, eli 1 mg propofolia /kg. Näillä potilailla antonopeutta tulee hidastaa (noin 4 ml Propofol-Lipuro -valmistetta vastaten noin 20 mg:aa 10 sekunnin välein).

- *Yleisanestesian induktio yli 1 kuukauden ikäisillä lapsilla*

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro -valmistetta tulee antaa hitaasti vasteen mukaan kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Annos tulee sovittaa iän ja/tai elopainon mukaan. Useimmat yli 8-vuotiaat potilaat tarvitsevat propofolia anestesian induktioon noin 2,5 mg/kg. Tätä nuoremmille lapsille (etenkin 1 kuukaudesta 3 vuoden ikäisiin) saatetaan tarvita suurempia annoksia (2,5–4 mg/kg).

Propofol-Lipuro 5 mg/ml ei ole tarkoitettu yleisanestesian ylläpitoon (ks. myös kohta 4.3).

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

- *Lyhytkestoinen sedaatio ja sedaation induktio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä aikuisilla*

Sedaatioon aikaansaamiseksi kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä, on annos ja annosnopeus sovittava kliinisen vasteen mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi propofolia 0,5–1 mg/kg 1–5 minuutin aikana annettuna. Sedaation ylläpidossa voidaan Propofol-Lipuro titrata toivotun sedaatiotason saavuttamiseksi, esim. ruiskupumpulla. Useimmat potilaat tarvitsevat propofolia 1,5–4,5 mg/kg/h. Mikäli sedaatiota halutaan syventää nopeasti, voidaan infuusiota täydentää 10–20 mg:n suuruisilla bolusannoksilla (2–4 ml Propofol-Lipuro 5 mg/ml -valmistetta).

Yli 55-vuotiaat potilaat ja ASA-luokkien III ja IV potilaat voivat tarvita Propofol-Lipuro -valmistetta vähemmän, ja annostusnopeutta voidaan joutua pienentämään.

- *Yli 1 kuukauden ikäisten lasten sedaation induktio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä*

Annostus ja antonopeus on sovittava tarvittavan sedaatiosyvyyden ja kliinisen vasteen mukaan. Useimmat pediatriiset potilaat tarvitsevat painon mukaisen propofoliannoksen 1–2 mg/kg sedaation aikaansaamiseksi.

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

Antotapa ja hoidon kesto

- *Antotapa*

Laskimoon.

Propofol-Lipuro annetaan laimentamattomana injektiona tai jatkuvana infuusiona laimennettuna 50 mg/ml glukosiliuoksella tai 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (ks. myös kohta 6.6).

Pakkauksia on ravistettava ennen käyttöä.

Ampullin kaulaosa on puhdistettava denaturoidulla alkoholilla (sumute tai kosteuspyyhe) ennen

käyttöä. Avatut pakkaukset on hävitettävä käytön jälkeen.

Propofol-Lipuro ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita, joten se voi toimia mikro-organismien kasvualustana. Siksi Propofol-Lipuro on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Anto on aloitettava viipymättä. Aseptiikkaa täytyy ylläpitää sekä Propofol-Lipuro -valmisteen että annosteluvälineiden suhteen koko annon ajan.

Yhden Propofol-Lipuro -ampullin sisältö ja valmistetta sisältävät ruiskut on tarkoitettu potilaskohtaiseen kertakäyttöön.

Kaikki lääkevalmisteet ja nesteet, joita lisätään tiputettavaan Propofol-Lipuro -infuusion, on annosteltava lähelle kanyylikohtaa. Jos käytetään infuusiolaitetta, joissa on suodattimia, on suodattimien oltava rasvoja läpäiseviä.

Laimentamattoman Propofol-Lipuro -valmisteen antaminen

Annettaessa Propofol-Lipuro -valmistetta jatkuvana infuusiona tulee aina käyttää sopivaa laitetta, esim. ruiskupumppua, infuusionopeuksien tarkkailuun. Annostelun päätyttyä kaikki yli jäänyt Propofol-Lipuro on hävitettävä.

Laimennetun Propofol-Lipuro -valmisteen infuusio

Annettaessa laimennettua Propofol-Lipuro -valmistetta infuusiona, tulee aina käyttää byrettejä, tipanlaskijoita, ruiskupumppuja tai volumetrisiä infuusiopumppuja infuusionopeuden tarkkailuun. Siten vältetään vahingossa infusoimasta suuria määriä laimennettua Propofol-Lipuro -valmistetta.

Maksimilaimennos ei saa ylittää 1 osaa Propofol-Lipuro -valmistetta ja 4 osaa 50 mg/ml glukosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (minimikonsentraatio 1 mg propofolia/ml). Sekoitus tehdään aseptisesti juuri ennen antoa.

Kivun vähentämiseksi alkuinjektion aikana Propofol-Lipuro -valmistetta voidaan sekoittaa lidokaiinin kanssa: Yksi osa säilytysaineetonta 10 mg/ml (1 %) lidokaiini-injektionestettä voidaan lisätä 40 osaan Propofol-Lipuro -valmistetta.

Ennen kuin annetaan lihasrelaksantteja atrakuriumia tai mivakuriumia Propofol-Lipuro -valmisteen jälkeen saman laskimoyhteyden läpi, on suositeltavaa, että linja huuhdellaan ennen lääkkeen antoa.

- *Hoidon kesto*

Propofol-Lipuro 5 mg/ml -valmistetta voidaan antaa enintään yhden tunnin ajan.

4.3 Vasta-aiheet

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

Propofol-Lipuro 5 mg/ml on vasta-aiheinen

- anestesian ylläpidossa
- lapsille sedaation ylläpidossa diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä
- sedaatioon tehohoidossa.

Turvallisuutta ja tehoa näissä käyttöaiheissa ei ole osoitettu.

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.

Kun annetaan toistuvia annoksia anestesian induktioon, ei rasvan enimmäisannos saa ylittää 150 mg rasvaa/kg/h, mikä vastaa Propofol-Lipuro -annosta 1,5 ml/kg/h.

Kuten muidenkin yleisanesteettien käytön yhteydessä, propofolia lyhytkestoiseen 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 harvoissa tapauksissa seurata kirurgisen toimenpiteen jälkeinen tajuttomuuden jakso, johon voi 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 hypovolemisia tai huonokuntoisia potilaita (ks. myös kohta 4.2).

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

Propofolilta puuttuu vagolyttinen vaikutus ja siihen on liittynyt ilmoituksia (toisinaan voimakkaasta) bradykardiasta sekä asystolesta. Laskimoon annettavien antikolinergien käyttöä ennen anestesian induktiota tulee harkita, varsinkin tilanteissa, joissa vagaalinen tonus todennäköisesti on vallitsevana tai kun propofolia käytetään yhdessä muiden todennäköisesti bradykardiaa aiheuttavien aineiden kanssa.

Kun propofolia annetaan epilepsiapotilaalle, kouristuksen riski on mahdollinen.

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

Potilailla, joilla on hypoproteinemia, haittavaikutusten riski voi olla tavanomaista suurempi, koska vapaan propofolin osuus on suurempi. Annoksen pienentäminen on suositeltavaa näitä potilaita hoidettaessa.

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 vaikea-asteiseen lamaantumiseen.

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).

Ohjeita

Propofoliemulsion antoon infuusiona tehohoitopotilaiden sedaatiossa (ks. kohta 4.3) on liittynyt joukko aineenvaihduntahäiriöitä ja elintoimintojen häiriöitä, jotka voivat johtaa kuolemaan. Ilmoituksia seuraavista yhdistelmistä potilailla raportoitu: metabolinen asidoosi, rabdomyolyyysi, 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**.

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 (yleensä yli 48 tuntia jatkuva käyttö 4 mg/kg/h ylittävillä annoksilla).

Lääkettä määräävien lääkärin on oltava varuillaan näiden tapahtumien varalta, jos potilas kuuluu yllä mainittuihin riskiryhmiin, ja lopetettava propofolin anto heti, jos yllä mainittuja oireita ilmaantuu.

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

Jos potilaalle annetaan muuta rasva-ainehoittoa laskimoon samanaikaisesti, sen määrää pitää vähentää propofolivalmisteesta infusoitava rasva-aineen määrä huomioiden: 1,0 ml Propofol-Lipuro 5 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 ei sisällä mikrobeja tuhoavia säilöntäaineita ja edistää mikro-organismien kasvua.

Propofolia aspiroitaessa se on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun tai annostelulaitteeseen välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Annostelu pitää aloittaa viipymättä. Propofolin ja infuusiovälineen aseptinen tila tulee säilyttää koko infuusioajan.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 20 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 johtopudutusmenetelmien lisänä.

Muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten esilääkityksenä annettavien lääkkeiden, inhalaatioaineiden ja kipulääkkeiden, samanaikainen käyttö voi voimistaa propofolin sedatiivisia, anesteettisia sekä sydäntä ja hengityselimistöä lamaavia vaikutuksia. Merkittävää verenpaineen laskua on raportoitu propofolilla tapahtuvan anestesian induktion yhteydessä rifampisiinihoitoa saavilla potilailla.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Propofolin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Eläinkokeissa on 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

Imettävillä äideillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että pieniä määriä propofolia erittyy ihmisen rintamaitoon. Tämän vuoksi naisten ei pidä imettää 24 tunnin ajan propofolin annon jälkeen. Tänä aikana tuotettu rintamaito tulee hävittää.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutustaulukko

| Elinjärjestelmäluokka | Yleisyys | Haittavaikutukset |
|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| <i>Immuunijärjestelmä</i> | Hyvin harvinainen (< 1/10 000) | Anafylaksia ja jopa anafylaktinen sokki – johon saattaa liittyä angioedeema, bronkospasmi, eryteema ja hypotensio |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> | Yleisyys tuntematon (9) | Metabolinen asidoosi (5), hyperkalemia (5), hyperlipidemia (5) |
| <i>Psykkiset häiriöt</i> | Hyvin harvinainen (< 1/10 000) | Seksuaalinen estottomuus |

| | | |
|--|---|---|
| | Yleisyys tuntematon (9) | Euforia, lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeaineriippuvuus (8) |
| <i>Hermosto</i> | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Päänsärky heräämisvaiheen aikana |
| | Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) | Epileptiformiset liikkeet, mukautuneiden kouristukset ja opistotonus induktion, ylläpidon ja heräämisvaiheen aikana |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Postoperatiivinen tajuttomuus |
| | Yleisyys tuntematon (9) | Tahdottomat liikkeet |
| <i>Sydän</i> | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Bradykardia (1) |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Pulmonaaliedeema |
| | Yleisyys tuntematon (9) | Sydämen rytmihäiriö (5), sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta (5), (7) |
| <i>Verisuonisto</i> | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Hypotensio (2) |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Ohimenevä apnea induktion aikana |
| | Yleisyys tuntematon (9) | Hengityslama (annosriippuvainen) |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i> | Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Pahoinvointi ja oksentelu heräämisvaiheen aikana |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Pankreatiitti |
| <i>Maksa ja sappi</i> | Yleisyys tuntematon (9) | Hepatomegalia (5) |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | Yleisyys tuntematon (9) | Rabdomyolyyysi (3), (5) |
| <i>Sukupuolielimet ja rinnat</i> | Yleisyys tuntematon (9) | Priapismi |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i> | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Virtsan värjäytyminen pitkittyneen annon jälkeen |
| | Yleisyys tuntematon (9) | Munuaisten vajaatoiminta (5) |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | Hyvin yleinen ($\geq 1/10$) | Paikallinen kipu induktion yhteydessä (4) |
| | Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) | Injektiokohdan tromboosi ja injektiokohdan flebiitti |
| | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Kudosnekroosi (10) vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen (11) |
| | Yleisyys tuntematon (9) | Paikallinen kipu, turvotus ja tulehdus vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen (11) |
| <i>Tutkimukset</i> | Yleisyys tuntematon (9) | Brugadatyypinen EKG (5), (6) |
| <i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i> | Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) | Postoperatiivinen kuume |

- (1) Vakava bradykardia on harvinainen. Sen kehittymisestä asystoleen on saatu yksittäisiä ilmoituksia.
- (2) Hypotensio saattaa toisinaan edellyttää laskimoon annettavia nesteitä sekä propofolin annon vähentämistä.
- (3) Harvoja ilmoituksia rabdomyolyyysista on saatu tapauksissa, joissa propofolia on annettu suurempina annoksina kuin 4 mg/kg/h tehohoidossa annettavana sedaationa.

- (4) Saattaa vähentyä, kun propofoli annetaan kyynärvarren ja –taipeen suuriin laskimoihin. Propofol-Lipuro –valmisteeseen liittyvää kipua voidaan myös vähentää samanaikaisesti annettavalla lidokaiinilla.
- (5) Näiden tapahtumien yhdistelmiä, joita on ilmoitettu “propofoli-infuusio-oireyhtymänä”, saatetaan todeta vakavasti sairailta potilailla, joilla usein on monia riskitekijöitä näiden tapahtumien kehittymiselle, ks. kohta 4.4.
- (6) Brugadatyypinen EKG – ST-nousu ja kaareutuva T-aalto EKG:ssä.
- (7) Nopeasti etenevä (joissakin tapauksissa kuolemaan johtava) sydämen vajaatoiminta aikuisilla. Näissä tapauksissa sydämen vajaatoiminnassa ei tavallisesti saatu vastetta inotrooppisella tukihoitolla.
- (8) Pääasiassa terveydenhuollon ammattilaisten harjoittama propofolin väärinkäyttö ja lääkeaineriippuvuus.
- (9) Tunteeton, koska saatavissa oleva kliininen tutkimustieto ei riitä arviointiin.
- (10) Kudosnekroosia on raportoitu, kun kudoksen elinvoimaisuus on heikentynyt.
- (11) Hoito on oireenmukaista, ja siihen voi sisältyä immobilisaatio ja jos mahdollista jäsenen kohottaminen, viilentäminen, tarkkailu, tarvittaessa kirurgin konsultaatio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Vahingossa tapahtunut yliannostus todennäköisesti lamaa hengitystä ja verenkiertoa.

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi, farmakodynaaminen vaikutus

Propofol-Lipuro -valmisteen laskimoon annetun injektion jälkeen anestesiavaikutus alkaa nopeasti. Injektionopeudesta riippuen anestesian induktio alkaa 30–40 sekunnin kuluttua. Vaikutusaika yhden bolusannoksen jälkeen on lyhyt, johtuen nopeasta aineenvaihdunnasta ja erittymisestä (4–6 minuuttia).

Suosittelusta annoksista ei ole raportoitu aiheutuneen kliinisesti merkitsevää propofolin kertymistä toistuvien bolusinjektioiden 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.

Aihe Propofol-Lipuro 5 mg/ml -valmisteen kehittämiseen oli kivun vähentäminen injektio kohdassa; tämä vaikutus osoitettiin selvästi kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, toinen tutkimuksista lapsilla.

Formulaatio, jossa propofoli on sekoitettuna keskipitkä- ja pitkäketjuisten triglyseridien emulsioon, saa aikaan pienemmät vapaan propofolin pitoisuudet vesifaasissa verrattuna pelkkään pitkäketjuisten triglyseridien emulsioon. Tämä ero ehkä selittää kivun esiintyvyyden ja voimakkuuden vähäisyyden Propofol-Lipuro -valmisteilla vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa, etenkin Propofol-Lipuro 5 mg/ml valmisteella johtuen hyvin pienestä vapaan propofolin pitoisuudesta.

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annon jälkeen noin 98 % propofolista sitoutuu plasman proteiineihin.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen bolusinjektion jälkeen veren alkuperäinen propofolipitoisuus pienenee nopeasti johtuen nopeasta jakautumisesta eri tiloihin (alfa-vaihe). Jakautumisen puoliintumisajaksi on laskettu 2–4 minuuttia.

Eliminaation aikana veren pitoisuuksien lasku on hitaampaa. Eliminaation puoliintumisaika beeta-vaiheen aikana on 30–60 minuuttia. Seuraavaksi ilmenevä kolmas syvä loppuvaihe edustaa propofolin uudelleenjakautumista huonosti perfusoidusta kudoksesta.

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Propofoli poistuu elimistöstä nopeasti (kokonaispuhdistuma noin 2 l/min). Eliminoituminen tapahtuu metaboloitumalla pääasiassa maksassa veren virtauksesta riippuvaisesti. Puhdistuma on pediatrisilla potilailla nopeampaa kuin aikuisilla. Noin 88 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan. Vain 0,3 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Pediatriset potilaat

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten

tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu.

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

Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu.

Tutkimuksissa paikallisesta siedettävyydestä lihaksensisäinen injektio aiheutti kudosaaurion injektioalueen ympärillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Soijaöljy,
keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit,
glyseroli,
fosfolipidit (muna) injektionestettä varten,
natriumoleaatti,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi.

Ohjeiden mukaan laimennettu valmiste: Laimennosten anto on aloitettava heti laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valmiste on pakattu lasisiin 20 ml:n ampulleihin.

Lasiampullit ovat Ph. Eur.:in mukaista väritöntä lasia (tyyppi I).

Pakkauskoot:

lasiampullit: 5 x 20 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ravistettava ennen käyttöä.

Kertakäyttöön vain yhdelle potilaalle. Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä.

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

Propofol-Lipuro -valmistetta saa sekoittaa ainoastaan seuraaviin valmisteisiin: 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioneste ja säilytysaineeton 10 mg/ml (1 %) lidokaiini-injektioneste (ks. kohta 4.2 ”Laimennetun Propofol-Lipuro -valmisteen infuusio”).

Propofol-Lipuro -valmistetta voidaan antaa yhdessä 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen kanssa injektiokohdan lähellä olevan kolmitiehanan kautta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

Postiosoite:
34209 Melsungen,
Saksa

Puh: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23783

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.8.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Propofol-Lipuro 5 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion innehåller 5 mg propofol.

1 ampull på 20 ml innehåller 100 mg propofol

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml emulsion innehåller

Sojaolja, raffinerad 50 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 5 mg/ml är ett kortverkande intravenöst anestetikum för

- induktion av allmän anestesi hos vuxna och barn över 1 månad
- induktion av sedering vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp hos vuxna och barn över 1 månad.
- kortvarig sedering vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, ensamt eller i kombination med lokal eller regional anestesi, hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Allmänna anvisningar

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

Propofol-Lipuro 5 mg/ml är avsett för barn, ungdomar och vuxna, särskilt för smärtekänsliga personer, eftersom smärtan vid injicering är mindre jämfört med de högre styrkorna.

Vanligen behöver analgetika ges som supplement till Propofol-Lipuro.

Dosering

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

- *Induktion av allmän anestesi hos vuxna*

Vid induktion av anestesi ska Propofol-Lipuro titreras (20–40 mg propofol var 10:e sekund) i förhållande till patientens svar tills 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. Upprepade bolusinjektioner kan ges i enlighet med kliniska behov.

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

- *Induktion av allmän anestesi hos barn över 1 månads ålder*

Vid induktion av anestesi ska Propofol-Lipuro titreras långsamt i enlighet med patientens svar tills kliniska tecken på anestesi observeras. Dosen ska justeras i förhållande till ålder och/eller kroppsvikt. De flesta 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 dos (2,5–4 mg propofol per kg kroppsvikt).

Propofol-Lipuro 5 mg/ml får inte ges för underhåll av anestesi (se även avsnitt 4.3).

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

- *Kortvarig sedering och induktion av sedering hos vuxna i samband med diagnostiska och kirurgiska ingrepp*

Vid sedering i samband med kirurgiska eller 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 givet över 1–5 minuter för att sedering ska inträda. Sedering underhålls genom titrering av Propofol-Lipuro till önskat sederingsdjup med hjälp av t.ex. en spruta kopplad till en pump. De flesta patienter behöver 1,5–4,5 mg propofol per kg kroppsvikt per timme. Infusionen kan kompletteras med bolusdoser om 10–20 mg propofol (2–4 ml Propofol-Lipuro 5 mg/ml) om det är nödvändigt att snabbt öka sedationsdjupet.

Patienter som är äldre än 55 år och patienter i ASA-klass 3 och 4 kan behöva lägre dos Propofol-Lipuro och det kan vara nödvändigt att sänka tillförseltakten.

- *Induktion av sedering på barn över 1 månads ålder vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp*

Doser och administreringshastigheter bör justeras efter önskat sederingsdjupet och klinisk respons. För de flesta pediatrika patienter krävs 1–2 mg propofol/kg kroppsvikt för insättandet av sedering.

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

Administreringssätt och behandlingstidens längd

- *Administreringssätt*

Intravenös användning

Propofol-Lipuro administreras som injektion i utspädd form eller som kontinuerlig infusion utspädd med glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml (se även avsnitt 6.6).

Förpackningen ska skakas före användning.

Före användning ska ampullens hals rengöras med sprit (spray eller tork). Öppnade förpackningar kasseras efter användning.

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

Innehållet i en ampull med Propofol-Lipuro och sprutor innehållande Propofol-Lipuro är avsedda för engångsbruk till en patient.

Eventuella läkemedel eller vätskor som tillförs till en pågående Propofol-Lipuro-infusion måste administreras nära kanylstället. Om infusionsset med filter används, måste dessa vara genomsläppliga för lipider.

Administrering av utspädd Propofol-Lipuro

När Propofol-Lipuro administreras som kontinuerlig infusion ska alltid lämplig apparatur, såsom sprutpump, användas för att kontrollera administreringstakten. Efter avslutad administrering måste all överbliven Propofol-Lipuro kasseras.

Infusion av utspädd Propofol-Lipuro

Vid infusion av utspädd Propofol-Lipuro ska alltid byrett, droppräknare, sprutpump eller volymetrisk infusionspump användas för att kontrollera infusionstakten och undvika risk för oavsiktlig infusion av för stor volym utspädd Propofol-Lipuro.

Utspädningen får inte överstiga en del Propofol-Lipuro med 4 delar glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml (minsta propofolkoncentration 1 mg/ml).

Blandningen ska beredas aseptiskt omedelbart före administrering.

För att minska smärtan vid den första injektionen kan Propofol-Lipuro blandas med lidokain: blanda 1 del lidokain 10 mg/ml för injektion utan konserveringsmedel med 40 delar Propofol-Lipuro.

Sköljning rekommenderas innan de muskelrelaxerande läkemedlen atrakurium eller mivakurium administreras via samma slang som Propofol-Lipuro.

- *Behandlingstid*

Propofol-Lipuro 5 mg/ml kan administreras under maximalt 1 timme.

4.3 Kontraindikationer

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

Propofol-Lipuro 5 mg/ml är kontraindicerat:

- för underhåll av anestesi
- för underhåll av sedering på barn vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp
- för sedering vid intensivvård.

Säkerhet och effekt för dessa indikationer har inte visats.

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.

Vid användning av upprepade bolusdoser för induktion av anestesi bör den maximala fettdosen inte överskrida 150 mg fett/kg/timme vilket motsvarar 1,5 ml/kg/timme Propofol-Lipuro.

Liksom med andra sedativa läkemedel kan ofrivilliga rörelser hos patienten förekomma när propofol används för kortvarig 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 en period av postoperativ medvetslöshet, vilket kan åtföljas av förhöjd muskeltonus. Ibland kan detta föregås av en vakenhetsperiod. Även om återhämtning sker spontant ska lämplig vård av en medvetslös patient sättas in.

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

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

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

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

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

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

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

Patienter med hypoproteinemi kan löpa högre risk för biverkningar till följd av en högre fraktion av obundet propofol. Dosreduktion rekommenderas hos dessa patienter.

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.

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

Användning av propofol för sedering (se avsnitt 4.3) 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, rabdomyolys, 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 **propofolinfusionssyndrom**. 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: kärlsammansdragande 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.

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

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 5 mg/ml innehåller 0,1 g fett.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 20 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Propofol har använts i samband med spinal och epidural anestesi och med vanligen använd premedicinering, neuromuskulära blockerare, inhalationsmedel och analgetika; ingen farmakologisk inkompatibilitet har påträffats. Lägre doser av propofol kan krävas när allmän anestesi eller sedering används som tillägg till regionalanestetiska tekniker.

Samtidig administrering av andra CNS-dämpande medel såsom läkemedel för premedicinering, inhalationsläkemedel eller analgetika kan förstärka propofols sederande, anestetiska och kardiorespiratoriskt dämpande effekter. Uttalad hypotoni har rapporterats efter induktion av anestesi med propofol hos patienter som behandlades med rifampicin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av propofol under graviditet har inte påvisats.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

Amning

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

Fertilitet

Inga tillgängliga data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska informeras om att förmågan att utföra uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet, t.ex. framförande av fordon och användning av maskiner, kan vara försämrad under en viss tid efter användning av propofol.

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

4.8 Biverkningar

Induktion och underhåll av anestesi eller sedering med propofol är i allmänhet jämn med minimala tecken på excitation. De vanligast rapporterade biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av anestetika/sedativa som t.ex. hypotoni. Arten, svårighetsgraden och incidensen av biverkningar som observerats hos patienter som fått propofol kan ha samband med tillståndet hos mottagarna och de operativa eller terapeutiska åtgärder som genomförs.

Tabell över biverkningar

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|---|--|--|
| <i>Immunsystemet:</i> | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Anafylaxi upp till anafylaktisk chock – kan omfatta angioödem, bronkospasm, erytem och hypotoni |
| <i>Metabolism och nutrition:</i> | Ingen känd frekvens (9) | Metabolisk acidosis (5), hyperkalemi (5), hyperlipidemi (5) |
| <i>Psykiska störningar:</i> | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Sexuell disinhibition |
| | Ingen känd frekvens (9) | Eufori, läkemedelsmissbruk och läkemedelsberoende (8) |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> | Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10) | Huvudvärk under uppvaknande |
| | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000) | Epileptiforma rörelser inklusive konvulsioner och opistotonus under induktion, underhåll och uppvaknande |
| | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Postoperativ medvetslöshet |
| | Ingen känd frekvens (9) | Ofrivilliga rörelser |
| <i>Hjärtat:</i> | Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10) | Bradykardi (1) |
| | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Lungödem |
| | Ingen känd frekvens (9) | Hjärtarytmi (5), hjärtstillestånd, hjärtsvikt (5), (7) |
| <i>Blodkärl:</i> | Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10) | Hypotoni (2) |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i> | Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10) | Övergående apné under induktion |
| | Ingen känd frekvens (9) | Andningsdepression (dosberoende) |
| <i>Magtarmkanalen:</i> | Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10) | Illamående och kräkningar under uppvaknande |
| | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Pankreatit |
| <i>Lever och gallvägar</i> | Ingen känd frekvens (9) | Leverförstoring (5) |
| <i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i> | Ingen känd frekvens (9) | Rabdomyolys (3), (5) |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i> | Ingen känd frekvens (9) | Priapism |
| <i>Njurar och urinvägar</i> | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Missfärgning av urinen efter långvarig administration |
| | Ingen känd frekvens (9) | Njursvikt (5) |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i> | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Lokal smärta vid induktion (4) |
| | Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, <1/100) | Trombos och flebit vid injektionsstället |
| | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Vävnadsnekros (10) efter oavsiktlig extravaskulär administrering (11) |

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|--|------------------------------|---|
| | Ingen känd frekvens (9) | Lokal smärta, svullnad och inflammation, efter oavsiktlig extravaskulär administrering (11) |
| <i>Undersökningar</i> | Ingen känd frekvens (9) | Brugada-likande EKG (5), (6) |
| <i>Skador och 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 kan lokal smärta även minimeras genom samtidig administrering av lidokain.
- (5) Kombinationer av dessa händelser, rapporterade som ”propofolinfusionssyndrom”, kan ses hos allvarligt sjuka patienter som ofta har multipla riskfaktorer för utveckling av dessa händelser, se avsnitt 4.4.
- (6) Brugada-liknande EKG - förhöjt ST-segment och en nedtryckt T-våg i EKG.
- (7) Snabbt tilltagande hjärtsvikt (ibland med dödlig utgång) hos vuxna. Den hjärtsvikt som uppträdde i dessa fall svarade vanligtvis inte på inotrop understödande behandling.
- (8) Missbruk och läkemedelsberoende av propofol, övervägande av hälso- och sjukvårdspersonal.
- (9) Ingen känd frekvens eftersom den inte kan beräknas från tillgängliga kliniska studiedata.
- (10) Nekros har rapporterats i fall där vävnadsviabiliteten har varit nedsatt.
- (11) Behandlingen är symptomatisk och kan inkludera immobilisering och, om möjligt, förhöjning av den påverkade extremiteten, nedkylning, noggrann observation, konsultation med kirurg om nödvändigt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Oavsiktlig överdosering orsakar sannolikt försämrad hjärt- och lungfunktion.

Behandling

Andningsdepression ska behandlas med artificiell ventilation med syrgas. Kardiovaskulär depression kan kräva att patientens huvudända sänks och, om allvarlig, användning av plasmaexpanders och pressorsubstanser.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism, farmakodynamisk effekt

Efter intravenös injektion har Propofol-Lipuro snabbt insättande hypnotisk effekt. Beroende på

injektionstakt är tiden till induktion av anestesi mellan 30 och 40 sekunder. Efter en enda bolusinjektion 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 efter infusion enligt den rekommenderade doseringsplanen.

Patienten återfår snabbt medvetandet.

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

Motiveringen till att utveckla Propofol-Lipuro 5 mg/ml var minskning av smärta på injektionsstället; detta har klart visats i två kliniska studier, en studie hos barn och en hos vuxna.

Jämfört med emulsioner bestående av rena långkedjiga triglycerider leder sammansättningen av propofol i en blandad emulsion av medellångkedjiga och långkedjiga triglycerider till lägre koncentrationer av fri propofol i vätskefasen. Denna skillnad kan förklara den lägre smärtfrekvensen och -intensiteten som observerats med sammansättningar av Propofol-Lipuro i jämförande kliniska studier, särskilt med Propofol-Lipuro 5 mg/ml tack vare den mycket låga koncentrationen av fri propofol.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

I eliminationsfasen sjunker blodkoncentrationen långsammare. Halveringstiden är 30–60 minuter under beta-fasen. Därefter följer en tredje djup 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 huvudsakligen i levern till glukuronider av propofol samt glukuronider och sulfatkonjugat av dess kinol. Alla metaboliter är inaktiva.

Eliminering

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

Pediatrisk population

Efter en intravenös engångsdos på 3 mg/kg ökade clearance för propofol per kg kroppsvikt med åldern på följande sätt: Median clearance 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.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Lokala toleransstudier utförda med intramuskulär injektion visar vävnadsskador runt injektionsstället.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att ampullen öppnats: används omedelbart.

Hållbarhet efter utspädning enligt anvisningarna: administrering måste ske omedelbart efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Denna produkt är tillgänglig i glasampuller på 20 ml.

Glasampullerna tillverkas av färglöst glas (typ I) i enlighet med Ph.Eur.

Förpackningsstorlekar:

Glasampuller: 5x20 ml

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 till en patient. Överblivet innehåll måste kasseras.

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

Propofol-Lipuro får endast blandas med följande produkter: glukos 50 mg/ml infusionsvätska, natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska och lidokain 10 mg/ml injektionsvätska utan konserveringsmedel (se avsnitt 4.2, stycket ”Infusion av utspädd Propofol-Lipuro”).

Det är möjligt att administrera Propofol-Lipuro samtidigt med glukos 50 mg/ml infusionsvätska eller natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska via Y-koppling 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

Tel: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23783

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.8.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 5.6.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.03.2022