

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propolipid 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

Propolipid 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg/ml

Yksi ml emulsiota sisältää 10 mg propofolia.

Yksi 20 ml:n ampulli sisältää 200 mg propofolia.

Yksi 20 ml:n lasipullo sisältää 200 mg propofolia.

Yksi 50 ml:n lasipullo sisältää 500 mg propofolia.

Yksi 100 ml:n lasipullo sisältää 1000 mg propofolia.

20 mg/ml

Yksi ml emulsiota sisältää 20 mg propofolia.

Yksi 20 ml:n lasipullo sisältää 400 mg propofolia.

Yksi 50 ml:n lasipullo sisältää 1000 mg propofolia.

Yksi 100 ml:n lasipullo sisältää 2000 mg propofolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml emulsiota sisältää:

soijaöljyä, puhdistettua 50 mg

natriumia enintään 0,06 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, emulsio.

Valkoinen öljy/vesi -emulsio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Propolipid 10 mg/ml on laskimoon annettava lyhytvaikutteinen yleisanesteetti

- yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon aikuisille, nuorille ja yli 1 kuukauden ikäisille lapsille
- sedaatioon diagnostisten ja leikkaustoimenpiteiden yhteydessä yksinään tai yhdessä paikallis- tai johtopuudutteiden kanssa aikuisille, nuorille ja yli 1 kuukauden ikäisille lapsille
- hengityslaitteessa olevien yli 16-vuotiaiden tehohoitopotilaiden sedaatioon.

Propolipid 20 mg/ml on laskimoon annettava lyhytvaikutteinen yleisanesteetti

- yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon aikuisille, nuorille ja yli 3-vuotiaille lapsille
- sedaatioon diagnostisten ja leikkaustoimenpiteiden yhteydessä yksinään tai yhdessä paikallis- tai johtopuudutteiden kanssa aikuisille, nuorille ja yli 3-vuotiaille lapsille
- hengityslaitteessa olevien yli 16-vuotiaiden tehohoitopotilaiden sedaatioon

4.2. Annostus ja antotapa

Propolipid-injektio-/infuusionestettä saa antaa vain anestesiaan tai potilaiden tehohoitoon perehtynyt lääkäri sairaaloissa tai riittävästi varustetuissa terveydenhuollon yksiköissä. Potilaan kardiovaskulaarisia toimintoja ja hengitystä on jatkuvasti seurattava (EKG, pulssioksimetri) ja avoimen ilmatien turvaamiseen, hengityksen avustamiseen ja muuhun elvytykseen tarvittavan välineistön on oltava välittömästi saatavilla koko ajan.

Henkilö, joka suorittaa leikkausta tai diagnostista toimenpidettä, ei saa annostella Propolipid-injektio-/infuusionestettä sedaatioon näiden toimenpiteiden yhteydessä.

Propolipid-annos määräytyy yksilöllisesti potilaan vasteen ja käytetyn esilääkityksen perusteella.

Propolipid-laskimoanesteetin lisäksi tarvitaan yleensä lisäanalgeetteja.

Annostus

Aikuisen yleisanestesia

Anestesian induktio

Anestesian induktiossa Propolipid-valmiste on titrattava potilaan vasteen mukaan (noin 20–40 mg 10 sekunnin välein), kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisten merkkien perusteella.

Useimmille alle 55-vuotiaille aikuispotilaille tarvittava annos on todennäköisesti 1,5–2,5 mg propofolia/kg.

Tätä vanhemmille potilaille ja ASA luokkiin III tai IV kuuluville ja erityisesti sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan pienempi annos ja kokonaisannos voidaan rajoittaa minimiannokseen 1 mg:aan propofolia painokiloa kohti. Propolipid on annettava hitaammin (noin 2 ml Propolipid 10 mg/ml -emulsiota tai 1 ml Propolipid 20 mg/ml -emulsiota eli 20 mg propofolia 10 sekunnin välein).

Anestesian ylläpito

Anestesiaa ylläpidetään antamalla Propolipid 10 mg/ml -valmistetta jatkuvana infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina.

Anestesiaa ylläpidetään antamalla Propolipid 20 mg/ml -valmistetta jatkuvana infuusiona.

Anestesian ylläpitoon käytetään yleensä annoksia 4–12 mg/kg/h. Pienempi ylläpitoannos noin 4 mg/kg/h voi riittää kevyemmässä kirurgiassa, kuten vähän kajoavissa toimenpiteissä.

Jos kyseessä on iäkäs, yleistilaltaan epävakaa, hypovoleeminen tai ASA luokkiin III tai IV kuuluva potilas tai potilas, jolla on sydämen vajaatoiminta, Propolipid -annosta voi edelleen

pienentää riippuen potilaan voinnista ja käytetystä anestesiatekniikasta.

Jos anestesian ylläpitoon käytetään toistuvia bolusinjektioita, Propolipid 10 mg/ml – valmistetta on annettava 25–50 mg:n (2,5–5,0 ml Propolipid 10 mg/ml -valmistetta) lisäannoksina kliinisen vasteen mukaan.

Nopeita Propolipid 10 mg/ml bolusinjektioita (kerta-annokset tai toistuvat annokset) ei saa antaa iäkkäille potilaille, koska ne voivat johtaa kardiopulmonaaliseen lamaan.

Yli 1 kuukauden ikäisten lasten yleisanestesia

Anestesian induktio

Anestesian induktiossa Propolipid 10 mg/ml -valmiste titrataan hitaasti, kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisten merkkien perusteella.

Annos on sovitettava potilaan iän ja/tai painon mukaan. Useimmat yli 8-vuotiaat potilaat tarvitsevat noin 2,5 mg/kg anestesian induktioon. Tätä nuoremmat, varsinkin 1 kk – 3-vuotiaat lapset, voivat tarvita enemmän lääkettä (2,5–4 mg/kg).

Yleisanestesian ylläpito

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propolipid 10 mg/ml -valmistetta infuusiona tai toistuvina bolus-injektioina tarvittavan anestesiataason ylläpitämiseksi. Antonopeus vaihtelee huomattavasti eri potilailla, mutta antonopeuksilla 9–15 mg/kg/h saavutetaan yleensä riittävä anestesia. Nuoremmat lapset, varsinkin 1 kk-3 vuoden ikäiset lapset voivat tarvita suurempia annoksia.

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

Yli 3 vuoden ikäisten lasten yleisanestesia

Anestesian induktio

Kun Propolipid 10 mg/ml tai Propolipid 20 mg/ml -valmistetta käytetään anestesian induktioon, sen annostus titrataan hitaasti, kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisten merkkien perusteella.

Annos on sovitettava potilaan iän ja/tai painon mukaan. Useimmat yli 8-vuotiaat lapset tarvitsevat noin 2,5 mg/kg anestesian induktioon. Tätä nuoremmat voivat tarvita enemmän lääkettä (2,5–4 mg/kg).

Yleisanestesian ylläpito

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propolipid 10 mg/ml infuusiona tai toistuvina bolus-injektioina tai Propolipid 20 mg/ml -valmistetta infuusiona tarvittavan anestesiataason ylläpitämiseksi. Antonopeus vaihtelee huomattavasti eri potilailla, mutta antonopeuksilla 9–15 mg/kg/h saavutetaan yleensä riittävä anestesia. Nuoremmat lapset voivat tarvita suurempia annoksia.

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

Aikuisten sedaatio diagnostisten ja leikkaustoimenpiteiden yhteydessä

Sedaatioon diagnostisten ja leikkaustoimenpiteiden yhteydessä annos ja antonopeus on sovitettava kliinisen vasteen mukaan. Sedaation aloitukseen useimmat potilaat tarvitsevat 0,5–1 mg propofolia/kg 1–5 minuutin ajan. Sedaation ylläpito saadaan aikaan titraamalla annos halutulle sedaatiotasolle. Useimmat potilaat tarvitsevat 1,5–4,5 mg propofolia/kg/h. Infuusiota voidaan täydentää antamalla 10–20 mg propofolia bolusinjektiona (1-2 ml Propolipid 10 mg/ml tai 0,5–1 ml Propolipid 20 mg/ml -valmistetta), jos tarvitaan sedaation nopeaa syventämistä.

Yli 55-vuotiaille ja ASA III-IV-luokkiin kuuluville potilaille tarvitaan yleensä pienempiä annoksia ja pienempää annosnopeutta.

Yli 1 kuukauden ikäisten lasten sedaatio diagnostisten ja leikkaustoimenpiteiden yhteydessä

Annos ja antonopeus on sovitettava tarvittavan sedaatiotason ja kliinisen vasteen mukaan. Sedaation aloitukseen useimmat lapsipotilaat tarvitsevat 1–2 mg/kg propofolia. Sedaation ylläpito saadaan aikaan titraamalla annos halutulle sedaatiotasolle. Useimmat potilaat tarvitsevat 1,5–9 mg/kg/h propofolia. Infuusiota voidaan täydentää antamalla Propolipid 10 mg/ml -valmistetta bolusinjektiona enintään 1 mg/kg propofolia, jos tarvitaan sedaation nopeaa syventämistä.

ASA III- ja IV-luokan potilaat tarvitsevat yleensä pienempiä annoksia.

Yli 3-vuotiaiden lasten sedaatio diagnostisten ja leikkaustoimenpiteiden yhteydessä

Annos ja antonopeus on sovitettava tarvittavan sedaatiotason ja kliinisen vasteen mukaan. Sedaation aloitukseen useimmat lapsipotilaat tarvitsevat 1–2 mg/kg propofolia. Sedaation ylläpito saadaan aikaan titraamalla annos halutulle sedaatiotasolle. Useimmat potilaat tarvitsevat 1,5–9 mg/kg/h propofolia. Infuusiota voidaan täydentää antamalla Propolipid 10 mg/ml -valmistetta bolusinjektiona enintään 1 mg/kg propofolia, jos tarvitaan sedaation nopeaa syventämistä.

ASA III- ja IV-luokan potilaat tarvitsevat yleensä pienempiä annoksia.

Yli 16-vuotiaiden potilaiden sedaatio tehohoidossa

Kun valmistetta käytetään ventiloitujen potilaiden sedaatioon tehohoidossa, suositellaan että Propolipid -valmistetta annetaan jatkuvana infuusiona. Annos on säädettävä tarvittavan sedaation syvyyden mukaan. Yleensä riittävä sedaatio saadaan aikaan antonopeudella 0,3–4,0 mg/kg/h propofolia. Suurin suositeltava infuusionopeus on 4,0 mg/kg/h (ks. kohta 4.4).

TCI (Target Controlled Infusion) -laitteen käyttöä ei suositella annettaessa propofolia sedaatioon tehohoidossa.

Lääkkeen annon kesto

Lääkkeen anto ei saa kestää yli 7 vuorokautta.

Antotapa

Annetaan laskimoon.

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt emulsio on hävitettävä.

Pakkauksia on ravistettava ennen käyttöä.

Jos ravistamisen jälkeen on näkyvillä kaksi kerrosta, emulsiota ei saa käyttää.

Käytä ainoastaan tasa-aineisia valmisteita ja vahingoittumattomia pakkauksia.

Propolipid 10 mg/ml -valmistetta voidaan käyttää infuusioon laimentamattomana tai laimennettuna (ks. kohta 6.6).

Propolipid 20 mg/ml -valmiste annetaan laskimoon laimentamattomana jatkuvana infuusiona.

Propolipid 20 mg/ml valmistetta ei pidä antaa toistettuina bolusinjektioina anestesian ylläpitoon.

Propolipid -valmistetta käytettäessä infuusionopeuden säätelyyn on aina käytettävä byrettiä, tipanlaskijaa, ruiskupumppua (mukaan lukien TCI-systeemi) tai tilavuuden mittaavaa infuusiopumppua.

Ampullin kaula tai kumikalvo on puhdistettava ennen käyttöä alkoholisuihkeella tai alkoholiin kostutetulla vanutupolla. Avatut pakkaukset on hävitettävä käytön jälkeen.

Propolipid on rasvaemulsio, joka ei sisällä antimikrobista säilytysainetta ja joka on siten erityisen hyvä kasvualusta mikro-organismeille.

Propolipid-emulsio on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun ja antolaitteeseen heti ampullin avaamisen tai injektiopullon sinetin murtamisen jälkeen. Valmisteen anto on aloitettava viipymättä.

Propolipid-valmisteen ja infuusiolaitteiston osalta on noudatettava aseptiikkaa koko infuusion antamisen ajan. Muiden lääkkeiden tai nesteiden samanaikaisen annon Propolipid-siirtoletkuun on tapahduttava lähelle laskimokanyyliä käyttäen Y-kappaletta tai kolmitiehanaa. Katso ohjeet muiden lääkkeiden samanaikaisesta annosta kohdasta 6.6.

Propolipid-valmistetta ei saa antaa mikrobiologisen suodattimen kautta.

Propolipid-valmistetta sisältävä infuusiovälineistö on tarkoitettu **kertakäyttöön yhdelle potilaalle**. Käyttämättä jäänyt infuusioneste on hävitettävä.

Laimentamaton Propolipid -infuusio:

Rasvaemulsioiden käyttöön liittyvien yleisten suositusten mukaisesti **yksittäisen** laimentamattoman Propolipid -infuusion kesto ei saa ylittää 12:tä tuntia. Viimeistään 12 tunnin kuluttua infuusion alkamisesta infuusiovälineistö ja käyttämättä jäänyt Propolipid-valmiste on hävitettävä tai tarvittaessa korvattava uudella.

Laimennettu Propolipid 10 mg/ml -infuusio

Laimennetun Propolipid 10 mg/ml -infuusion nopeuden säätelyyn ja tahattoman, huomattavan yliannostuksen välttämiseksi on aina käytettävä byrettiä, tipanlaskinta tai infuusiopumppua. Yliannostuksen riski on huomioitava, jos harkitaan suurten laimennosten tekemistä byretillä.

Kivun vähentämiseksi injektiokohdassa voi juuri ennen Propolipid 10 mg/ml tai 20 mg/ml -valmisteen antoa antaa lidokaiini-injektion (ks. kohta 4.4).

Propolipid 10 mg/ml -valmisteen voi sekoittaa (kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa) juuri ennen käyttöä säilytysaineettoman 1 % lidokaiini-injektionesteen kanssa (20 osaa Propolipid 10 mg/ml -valmistetta ja enintään 1 osa 1 % lidokaiinia). Seos on annettava 6 tunnin sisällä valmistamisesta.

Lihasrelaksanteja, kuten atrakuuria tai mivakuuria, saa antaa vasta kun Propolipid -valmisteen antoon käytetty infuusiokohta on huuhdottu.

Jos Propolipid annetaan laskimoon sähkökäyttöisen pumpun avulla, on yhteensopivuus varmistettava.

Tavoiteohjattu infuusio (Target Controlled Infusion, TCI) – Propolipid-valmisteen antaminen pumpun avulla:

Propolipid-valmisteen antaminen TCI-laitteiston avulla on rajoitettu vain aikuisille annettavan yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon. Sitä ei suositella käytettäväksi sedaatioon tehohoidossa eikä sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä eikä lapsille.

Propolipid voidaan antaa tarkoituksenmukaisella TCI-ohjelmistolla varustetun TCI-laitteiston avulla. Käyttäjän on tutustuttava infuusiopumpun käyttöoppaaseen ja tiedettävä, miten Propolipid annetaan tavoiteohjattuna infuusiona.

Anestesia- ja tehohoitolääkärin on laitteen avulla mahdollista saavuttaa haluttu induktionopeus ja anestesiaisyvyys ja ohjata sitä asettamalla propofolin (ennakoitu) tavoitepitoisuus plasmassa ja/tai vaikutuspaikassa ja säätämällä sitä.

Pumppulaitteiden erilaiset toimintatavat on otettava huomioon, sillä TCI-laite saattaa olettaa, että propofolipitoisuus on potilaassa aluksi nolla. Jos potilas on saanut propofolia jo aiemmin, tavoiteohjattua infuusiota aloitettaessa saattaa olla tarpeen valita aluksi pienempi tavoitepitoisuus. Tavoiteohjatun infuusion aloittamista uudelleen heti pumpun sulkemisen jälkeen ei myöskään suositella.

Seuraavassa esitetään propofolin ohjeelliset tavoitepitoisuudet. Koska propofolin farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa on eroja potilaiden välillä riippumatta siitä, onko potilas saanut esilääkitystä, propofolin tavoitepitoisuus on titrattava potilaan vasteen mukaisesti, jotta saavutetaan tarvittava anestesiaisyvyys.

Yleisanestesian induktio ja ylläpito tavoiteohjatun infuusion aikana

Alle 55-vuotiaiden aikuispotilaiden anestesian induktio saadaan tavallisesti aikaan propofolin tavoitepitoisuudella noin 4-8 mikrogrammaa/ml. Jos potilas on saanut esilääkityksen, tavoitepitoisuudeksi suositellaan aluksi 4 mikrogrammaa/ml, ja jos potilas ei ole saanut esilääkitystä, tavoitepitoisuudeksi suositellaan aluksi 6 mikrogrammaa/ml. Induktion kesto on näiden tavoitepitoisuuksien yhteydessä tavallisesti 60–120 sekuntia. Suurempien tavoitepitoisuuksien yhteydessä anestesian induktio tapahtuu nopeammin, mutta siihen saattaa liittyä voimakkaammin hemodynamiikan laskua ja hengityslamaa.

Alkuvaiheen tavoitepitoisuuden on oltava pienempi, jos potilas on yli 55-vuotias tai kuuluu ASA-luokkaan 3 tai 4. Tavoitepitoisuutta voidaan tämän jälkeen suurentaa 0,5–1,0 mikrogrammaa/ml lisäyksin 1 minuutin välein anestesian induktion toteuttamiseksi asteittain.

Lisäanalgesia on yleensä tarpeen, ja samanaikaisesti annettu analgeettimäärä vaikuttaa siihen, miten paljon tavoitepitoisuutta anestesian ylläpitoon voidaan pienentää. Propofolin tavoitepitoisuus noin 3–6 mikrogrammaa/ml pitää anestesian tavallisesti riittävänä.

Ennakoitu propofolipitoisuus on heräämisvaiheessa yleensä noin 1,0–2,0 mikrogrammaa/ml, mutta ylläpitovaiheessa annettu analgeettimäärä vaikuttaa tähän.

Sedaatio tehohoidossa (tavoiteohjatun infuusion käyttöä ei suositella)

Propofolin tavoitepitoisuudeksi veressä on yleensä tarpeen asettaa 0,2–2,0 mikrogrammaa/ml. Anto on aloitettava pienellä tavoitepitoisuudella, jota titrataan potilaan vasteen mukaan halutun sedaatiosyvyyden saavuttamiseksi.

4.3. Vasta-aiheet

Propofoli on vasta-aiheista potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä propofolille tai kohdassa 6.1 mainituille aputoimilaineille.

Propolipid sisältää sojaöljyä, eikä sitä saa käyttää soijalle eikä maapähkinälle yliherkkien potilaiden hoidossa.

Propofolia ei saa käyttää 16-vuotiaiden eikä sitä nuorempien tehoitopotilaiden sedaatioon (ks. kohta 4.4).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Propofolia saa antaa vain anestesian käyttöön koulutuksen saanut henkilö (tai kun asianmukaista, potilaiden tehoitukseen koulutuksen saanut lääkäri).

Potilaita on seurattava jatkuvasti ja anestesian aikana on varmistettava jatkuva ja välitön valmius ilmäteiden pitämiseen auki, mekaaniseen ventilaatioon, hapella rikastetun ilman käyttöön ja muihin elvytystoimenpiteisiin. Sama henkilö, joka suorittaa diagnostiset tai kirurgiset toimenpiteet, ei saa antaa propofolia.

Pääasiassa terveydenhuollon ammattilaisten keskuudessa tapahtuvaa propofolin väärinkäyttöä ja riippuvuutta propofolista on raportoitu. Kuten muidenkin yleisanesteettien annon yhteydessä, propofolin antaminen huolehtimatta ilmäteiden pysymisestä auki saattaa aiheuttaa kuolemaan johtavia hengityskomplikaatioita.

Annettaessa propofolia kohtalaiseen sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden vuoksi potilasta on seurattava jatkuvasti hypotension varhaisten merkkien, hengitystieobstruktion ja happidesaturaation varalta.

Kun propofolia käytetään sedaatioon leikkaustoimenpiteiden aikana, potilas voi liikehtiä tahattomasti. Toimenpiteissä, jotka vaativat liikkumattomuutta, nämä liikkeet voivat olla vaaraksi.

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

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

- suositus poistua antopaikalta saattajan kanssa
- taitoa vaativien tai vaarallisten toimintojen kuten autolla ajamisen ajankohta
- muiden mahdollisesti sedaatiota aiheuttavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinien, opiaattien ja alkoholin) käyttö.

Viivästyneitä epileptiformisia kohtauksia voi ilmetä myös muilla kuin epilepsiapotilailla, ja viive voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin.

Erityiset potilasryhmät

Sydämen toiminnanvajaumus, verenkierron toiminnanvajaumus, hengitysinsuffisienssi ja nestevajaumus

Kuten muidenkin laskimoanesteettien käytön yhteydessä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on sydämen, hengityksen, munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai jos kyseessä on heikkokuntoinen tai hypovoleeminen potilas.

Propofolin puhdistuma riippuu verenvirtauksesta ja tämän takia samanaikainen, sydämen minuuttitilavuutta pienentävä lääkitys voi myös pienentää propofolin puhdistumaa.

Sydämen toiminnanvajaumus, verenkierron riittämättömyys, hengitysinsuffisienssi ja nestevajaumus on tasapainotettava ennen propofolin antoa.

Propofolia ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai muu vaikea sydänsairaus, muutoin kuin erityistä varovaisuutta noudattaen ja tarkassa valvonnassa.

Sydämeen ja verenkiertoon kohdistuvat vaikutukset on otettava huomioon kun hoidetaan vaikeasti ylipainoisia potilaita, joille on annettava tavallista suurempia propofoliannoksia.

Propofolilla ei ole vagolyyttistä vaikutusta, ja valmisteen käyttöön on liittynyt ilmoituksia (toisinaan voimakkaasta) bradykardiasta sekä asystolesta. Laskimoon annettavien antikolinergien käyttöä ennen anestesian induktiota tai sen ylläpitovaiheessa on harkittava varsinkin tilanteissa, joissa todennäköisesti vallitsee vagaalinen tonus, tai kun propofolia käytetään yhdessä muiden todennäköisesti bradykardiaa aiheuttavien aineiden kanssa.

Epilepsia

Kun propofolia annetaan epilepsiapotilaalle, kouristuskohtausten riski on mahdollinen.

Epilepsiapotilailla voi ilmetä viivästyneitä epileptiformisia kohtauksia, ja viive voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin.

Ennen epilepsiapotilaan anestesiaa on tarkistettava, että potilas on saanut epilepsialääkityksen. Vaikka useissa tutkimuksissa onkin osoitettu lääkkeen teho status epilepticuksen hoidossa, propofolin anto epilepsiapotilaille voi myös lisätä kouristuskohtausten riskiä.

Propofolin käyttöä ei suositella sähköshokkihoidon yhteydessä.

Potilaat, joilla on rasva-aineenvaihdunnan häiriö

Asianmukaista varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rasva-aineenvaihdunnan häiriö tai muu sairaus, jonka vuoksi lipidiemulsioita on käytettävä varoen.

Potilaat, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine ja matala keskivaltimopaine, koska tällöin on merkitsevän aivoperfuusiopaineen laskemisen riski.

Pediatriset potilaat

Propofolin käyttöä vastasyntyneille ei suositella, koska käyttöä tässä potilasryhmässä ei ole tutkittu täysin. Farmakokineettisten tietojen (ks. kohta 5.2) perusteella puhdistuma on merkittävästi pienentynyt vastasyntyneillä, ja siinä on hyvin suurta yksilöllistä vaihtelua. Jos käytetään vanhemmille lapsille suositeltuja annoksia, saattaa tapahtua suhteellinen yliannostus, joka voi johtaa vaikeaan verenkiertolamaan.

Propolipid 10 mg/ml -valmistetta ei suositella yleisanestesiaan alle 1 kuukauden ikäisille lapsille.

Alle 2 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei suositella tavoiteohjatun infuusion käyttöä, koska siitä on saatavissa vain vähän tietoja.

Propolipid 20 mg/ml -valmistetta ei pidä käyttää alle 3 vuoden ikäisten lasten yleisanestesiaan sillä sen avulla on vaikeaa asianmukaisesti annostella pienille lapsille tarvittavia hyvin pieniä lääkemääriä. 1 kuukauden – 3 vuoden ikäisille lapsille voidaan harkita Propolipid 10 mg/ml -valmisteen käyttöä, jos ennakoitu tarvittava annos on pienempi kuin esim. 100 mg/h.

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

Tehohoitoa koskevat ohjeet

Propofoliemulsion antoon infuusiona tehohoitopotilaiden sedaatioon on liittynyt joukko aineenvaihduntahäiriöitä ja elintoimintojen häiriöitä, jotka voivat johtaa kuolemaan. Seuraavien oireiden yhdistelmiä on ilmoitettu: metabolinen asidoosi, rabdomyolyyysi, hyperkalemia, hepatomegalia, munuaisten vajaatoiminta, hyperlipidemia, sydämen rytmihäiriö, Brugada-tyyppinen EKG (ST-nousu ja kaareutuva T-aalto) ja nopeasti paheneva sydämen vajaatoiminta, johon ei yleensä saada vastetta inotrooppisella tukihoidolla. Näiden tapahtumien yhdistelmiä on kutsuttu propofoli-infuusio-oireyhtymäksi. Näitä tapahtumia esiintyi eniten potilailla, joilla oli vakavia päävammoja, ja lapsilla, joilla oli hengitystieinfektioita ja joilla annostus oli aikuisten tehohoitopotilaiden sedaatioon suositeltua annostusta suurempi.

Näiden tapahtumien kehittymisen suurimpia riskitekijöitä ovat ilmeisesti: vähentynyt hapenkuljetus kudoksiin, vakava neurologinen vamma ja/tai sepsis, yhden tai useamman seuraavan lääkkeen suuret annostukset: vasokonstriktorit, steroidit, inotroopit ja/tai propofoli (annos yleensä yli 4 mg/kg/h yli 48 tunnin ajan).

Lääkkeen määrääjien on kiinnitettävä huomiota näiden tapahtumien mahdollisuuteen, jos potilaalla on edellä mainittuja riskitekijöitä, ja lopetettava propofolin anto heti, jos edellä mainittuja oireita ilmaantuu. Kaikkien tehohoidossa käytettävien sedatiivien ja muiden lääkkeiden annostusta on titrattava parhaan mahdollisen hapenkuljetuksen ja hemodynaamisten parametrien ylläpitämiseksi. Potilaille, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine, on annettava asianmukaista aivojen läpivirtauspainetta tukevaa hoitoa näiden

hoitomuutosten aikana.

Hoitavia lääkäreitä muistutetaan, ettei annosta 4 mg/kg/h pidä ylittää, jos vain mahdollista. Asianmukaista varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rasvametabolian häiriö tai muu sairaus, jonka vuoksi lipidiemulsioita on käytettävä varoen.

Veren lipidipitoisuuksien seuranta on suositeltavaa, jos propofolia annetaan potilaille, joilla oletetaan olevan erityinen rasvaylikuormituksen riski. Jos seurannassa selviää, että rasvan eliminaatio elimistöstä on riittämätöntä, propofolin annostusta pitää muuttaa asianmukaisesti. Jos potilaalle annetaan jotakin muuta rasva-ainehoitoa laskimoon samanaikaisesti, sen määrää pitää vähentää propofolivalmisteesta infusoitava rasva-aineen määrä huomioiden: 1,0 ml Propolipid-valmistetta sisältää noin 0,1 g rasvaa.

Muut varotoimet

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on mitokondriotauti, koska potilaat voivat olla alttiita sairauden pahentumiselle anestesian, leikkauksen tai tehohoidon aikana. Näille potilaille suositellaan elimistön normaalin lämpötilan ylläpitämistä, hiilihydraattien antoa ja hyvää nesteytystä. Mitokondriotaudin pahenemisen ja propofoli-infuusio-oireyhtymän varhaiset merkit voivat muistuttaa toisiaan.

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

Propofolia aspiroitaessa se on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun ja annostelulaitteeseen välittömästi ampullin avaamisen tai injektiopullon sinetin murtamisen jälkeen. Lääkkeenanto on aloitettava viipymättä. Propofolin ja infuusiovälineen aseptinen tila on säilytettävä koko infusioajan. Propofoliletkustoon lisättävät infuusionesteet on annettava lähellä kanyylikohtaa. Propofolia ei saa antaa mikrobiologisen suodattimen läpi.

Propofoli ja kaikki propofolia sisältävät ruiskut ovat vain potilaskohtaista kertakäyttöä varten. Muiden lipidiemulsioiden vakiintuneiden ohjeiden mukaisesti propofolin kertainfuusio ei saa kestää yli 12:tä tuntia. Toimenpiteen päätyttyä tai 12 tunnin kuluttua, sen mukaan, kumpi näistä tapahtuu ensin, sekä propofolisäiliö että infuusioletkusto on hävitettävä ja vaihdettava uuteen tarpeen mukaan.

Injektiokohdan kipu

Kivun vähentämiseksi injektio kohdassa Propolipid-anestesian induktion aikana lidokaiini-injektion voi antaa ennen propofoliemulsion antamista (ks. kohta 4.2).

Lidokaiinia ei saa antaa laskimoon potilaille, joilla on perinnöllinen akuutti porfyria.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia / 100 ml, eli se ei käytännössä sisällä natriumia.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Propofolia on käytetty selkäydin- ja epiduraalipuudutuksen ja yleisesti käytettävien esilääkitysten yhteydessä sekä lihasrelaksanttien, inhalaatioaineiden ja kipulääkkeiden kanssa, eikä farmakologista yhteensopimattomuutta ole havaittu. Propofoliannosten pienentäminen saattaa olla välttämätöntä, kun yleisanestesiaa tai sedaatiota käytetään johtopuudutusmenetelmien lisänä.

Merkittävää hypotensiota on raportoitu propofolilla tapahtuvan anestesian induktion jälkeen

rifampisiinihoitoa saavilla potilailla.

Bentsodiatsepiinien, parasymptomolyttien tai inhalaatioanesteettien samanaikaisen käytön on raportoitu pitkittävän anestesiaa ja hidastavan hengitystaajuutta.

Midatsolaamia käyttävien potilaiden on havaittu tarvitsevan pienempiä propofoliannoksia. Propofolin ja midatsolaamin samanaikainen anto todennäköisesti syventää sedaatiota ja aiheuttaa hengityslaman. Samanaikaisen käytön yhteydessä pitää harkita propofoliannoksen pienentämistä.

Jos lisälääkityksenä annetaan opioideja, propofolin sedatiivinen vaikutus voi voimistua ja pitkittyä sekä apneaa voi esiintyä useammin ja se voi pitkittyä.

On otettava huomioon, että samanaikainen propofolin ja esilääkityksen, inhalaatioanesteetin tai analgeetin käyttö voi voimistaa anestesiaa ja kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia.

Keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. alkoholin, yleisanestesia-aineen tai narkoottisen analgeetin) yhteiskäyttö voi voimistaa niiden sedatiivista vaikutusta. Jos Propolipid-valmistetta käytetään yhdessä parenteraalisten, keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa, seurauksena voi olla vaikea hengitys- ja kardiovaskulaaridepressio.

Fentanyylin annon jälkeen veren propofolipitoisuus voi hetkellisesti suurentua ja lisätä apnean ilmenemistä.

Suksametonin tai neostigmiinin antamisen jälkeen voi ilmetä bradykardiaa tai sydänpysähdys.

Siklosporiinia saavilla potilailla on ilmennyt leukoenkefalopatiaa rasvaemulsioiden, kuten Propolipid-valmisteen annon yhteydessä.

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

4.6. Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Propofolin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Propofolia ei saa antaa raskaana oleville naisille, ellei se ole ehdottoman tarpeellista. Propofoli läpäisee istukan ja voi aiheuttaa vastasyntyneen lamaantuneisuutta. Propofolia voidaan kuitenkin käyttää abortin yhteydessä.

Suuria annoksia (yli 2,5 mg/kg anestesian induktiossa ja 6 mg/kg/h anestesian ylläpidossa) on vältettävä.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että kyky suoriutua taitoa edellyttävistä toimita, kuten ajamisesta tai koneiden käyttämisestä, voi huonontua joksikin aikaa propofolin käytön jälkeen.

Propolipid-anestesian jälkeen potilasta on seurattava riittävän pitkään. Potilasta on kehoitettava olemaan ajamatta autoa, käyttämättä koneita tai ryhtymättä mahdollisesti vaarallisiin töihin. Potilasta ei saa päästää kotiin ilman saattajaa ja häntä on kehoitettava välttämään alkoholin käyttöä.

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 vähän. Yleisimmän raportoituja haittavaikutuksia ovat anesteettien / sedatiivisten aineiden farmakologisesti odotettavissa olevat haittavaikutukset, esim. hypotensio. Propofolia saaneilla potilailla havaittujen haittavaikutusten luonne, voimakkuus ja ilmaantuvuus saattavat liittyä potilaan vointiin ja käytettyihin toimenpiteisiin tai hoitotoimiin.

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⁾	Euforinen mieliala, seksuaalinen estottomuus Lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus ⁽⁸⁾
<i>Hermosto</i>	Yleinen (> 1/100, < 1/10)	Päänsärky heräämisvaiheen aikana
	Harvinainen (> 1/10 000, < 1/1000)	Epileptiformiset liikkeet, mukaan lukien kouristukset ja opistotonus induktio-, ylläpito- ja heräämisvaiheen aikana Huimaus, vilunväreet ja viluisuus heräämisvaiheen aikana
	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Postoperatiivinen tajuttomuus
	Yleisyys tuntematon ⁽⁹⁾	Tahattomat liikkeet

<i>Sydän</i>	Yleinen (> 1/100, < 1/10)	Bradykardia ⁽¹⁾ ja takykardia induktion aikana
	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Keuhkopöhö
	Yleisyys tuntematon ⁽⁹⁾	Sydämen rytmihäiriö ⁽⁵⁾ , sydämen vajaatoiminta ^{(5),(7)}
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen (> 1/100, < 1/10)	Hypotensio ⁽²⁾
	Melko harvinainen (> 1/1000, < 1/100)	Tromboosi ja laskimotulehdus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i>	Yleinen (> 1/100, < 1/10)	Ohimenevä apnea, yskä ja nikottelu 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>	Yleisyys tuntematon	Priapismi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit</i>	Hyvin yleinen (> 1/10)	Paikallinen kipu induktion yhteydessä ⁽⁴⁾
	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Kudosnekroosi ⁽¹⁰⁾ vahingossa tapahtuneen ekstrasvaskulaarisen annon jälkeen
	Yleisyys tuntematon ⁽⁹⁾	Paikallinen kipu ja turvotus vahingossa tapahtuneen ekstrasvaskulaarisen annon jälkeen
<i>Tutkimukset</i>	Yleisyys tuntematon ⁽⁹⁾	Brugada-tyyppinen EKG ^{(5),(6)}
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Postoperatiivinen kuume

⁽¹⁾ Vakava bradykardia on harvinaista. Asystoleen etenemistä on ilmoitettu yksittäisissä raporteissa.

⁽²⁾ Hypotensio voi joskus vaatia IV-nesteytystä ja propofolin antonopeuden pienentämistä.

⁽³⁾ Rabdomyolyysia on ilmoitettu hyvin harvoin tapauksissa, joissa propofolia on annettu yli 4 mg/kg/h annoksina tehohoitopöytäan sedaatioon.

⁽⁴⁾ Voidaan minimoida käyttämällä kyynärvarren ja kyynärtaipeen suurempia laskinoita. Propolipid-valmistetta käytettäessä paikallista kipua voidaan vähentää myös antamalla samanaikaisesti lidokaiinia.

- (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) Brugada-tyyppinen EKG – ST -nousu ja kaareutuva T-aalto EKG:ssä.
- (7) Nopeasti etenevä (joissakin tapauksissa kuolemaan johtava) sydämen vajaatoiminta aikuisilla. Näissä tapauksissa inotrooppisella tukihoidolla ei yleensä saavutettu vastetta sydämen vajaatoiminnan hoidossa.
- (8) Propofolin väärinkäyttö ja propofoliriippuvuus, lähinnä terveydenhuoltohenkilöstön keskuudessa.
- (9) Tuntematon, koska saatavissa oleva kliininen tutkimustieto ei riitä arviointiin.
- (10) Nekroosia on raportoitu, kun kudoksen elinkelpoisuus on heikentynyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 annettu yliannostus todennäköisesti aiheuttaa sydän- ja hengitysdepression. Hengitysdepressiota on hoidettava mekaanisella happiventilaatiolla. Kardiovaskulaarinen lama voi edellyttää potilaan pääpuolen laskemista ja vaikeissa tapauksissa plasmavolyymin lisääjien ja vasopressorien antoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anestesia-aineet, muut yleisanesteetit. ATC-koodi: N01AX10.

Vaikutusmekanismi/Farmakodynaamiset vaikutukset

Propofoli (2,6-di-isopropyylifenoli) on lyhytvaikutteinen yleisanesteetti, jonka vaikutus alkaa nopeasti. Injektionopeudesta riippuen anestesian induktio alkaa 30 - 40 sekunnin kuluessa annosta. Anestesian kesto yhden bolusinjektion jälkeen on lyhyt ja kestää metaboliasta ja eliminaatiosta riippuen 4-6 minuuttia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tavallisen ylläpitoannoksen aikana ei ole havaittu merkitsevää kumuloitumista infuusiota tai toistuvia injektioita käytettäessä. Potilaat heräävät anestesiasta nopeasti.

Bradykardia ja verenpaineen lasku, joita on raportoitu anestesian induktion yhteydessä, voivat johtua kohonneesta sentraalisesta vagaalisesta tonuksesta tai sympaattisen vaikutuksen inhibitiosta. Hemodynamiikka yleensä palautuu normaaliksi anestesian ylläpidon aikana.

Pediatriset potilaat

Pienessä määrässä tutkimuksia, joissa tutkittiin propofolianestesian kestoa lapsilla, propofoli osoitettiin turvalliseksi ja tehokkaaksi enintään 4 tuntia kestävässä anestesiassa. Kirjallisuudesta on löydettävissä tietoa pitempiaikaisesta käytöstä lapsille ilman turvallisuuden ja tehon muutosta.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Propofoli sitoutuu plasman proteiineihin 98-prosenttisesti. Laskimoon annon jälkeen propofolin farmakokinetiikkaa voi kuvata 3-tilamallin avulla.

Jakautuminen/Biotransformaatio/Eliminaatio

Propofoli jakautuu laajasti ja poistuu nopeasti elimistöstä (kokonaispuhdistuma on 1,5–2 l/min). Eliminaatio tapahtuu metaboloitumalla, lähinnä maksassa, ja on **riippuvaista verenvirtauksesta**. Metaboliaprosesseissa muodostuu propofolin inaktiivisia konjugaatteja ja vastaavaa kinolimetaboliittia, jotka erittyvät virtsaan.

Laskimoon annetun 3 mg/kg kerta-annoksen jälkeen propofolin puhdistuma/kg suureni iän mukana seuraavasti: mediaanipuhdistuma oli merkittävästi pienempi alle kuukauden ikäisillä vastasyntyneillä (n=25) (20 ml/kg/min) verrattuna vanhempiin lapsiin (n=36, ikäjakauma 4 kk – 7 vuotta). Lisäksi vastasyntyneillä yksilöiden välinen vaihtelu oli huomattavan suurta (vaihteli välillä 3,7–78 ml/kg/min). Näiden vähäisten koetulosten perusteella, jotka osoittavat suurta vaihtelua, annossuosituksia ei voida antaa tälle ikäryhmälle.

Propofolin mediaanipuhdistumat vanhemmilla lapsilla yhden 3 mg/kg kerta-annoksen jälkeen olivat 37,5 ml/min/kg (4–24 kk, n=8), 38,7 ml/min/kg (11–43 kk, n=6), 48 ml/min/kg (1–3-vuotiaat, n=12), 28,2 ml/min/kg (4–7-vuotiaat, n=10) verrattuna aikuisiin 23,6 ml/min/kg (n=6).

Alle 2 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei suositella tavoiteohjatun infuusion käyttöä, koska siitä on saatavissa vain vähän tietoja.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot, jotka perustuvat tavanomaisiin kokeisiin, joissa on tutkittu toksisuutta toistuvilla annoksilla tai genotoksisuutta, eivät ole osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu. Tutkittaessa paikallista siedettävyyttä aiheutti lihaksensisäinen injektio kudoksen vaurion injektiokohdan ympärillä. Injektiot suonen ulkopuolelle ja ihon alle aiheuttivat histologisia reaktioita, jotka ilmenivät tulehdusinfiltraatteina ja paikallisina fibrooseina.

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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Soijaöljy, puhdistettu
Keskipitkätjuiset triglyseridit
Puhdistetut munafosfatidit
Glyseroli
Öljyhappo

Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3. Kestoaika

Lääkevalmisteen kesto aika alkuperäispakkauksessa ennen avaamista:

10 mg/ml, ampulli ja injektio pullo:

3 vuotta.

20 mg/ml:

20 ml ja 100 ml injektio pullo: 2 vuotta.

50 ml injektio pullo: 3 vuotta

Kestoaika pakkauksen avaamisen jälkeen: käytettävä välittömästi.

Laimentamattoman Propolipid -valmisteen antoon käytettävä laitteisto tulee vaihtaa 12 tunnin kuluttua.

Kestoaika laimentamisen jälkeen: Valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen. Antamisen tulee tapahtua 6 tunnin kuluessa laimentamisesta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätää.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 mg/ml

20 ml väritön lasiampulli (tyyppi I).

20 ml väritön lasinen injektio pullo (tyyppi I tai II), jossa on bromobutyylitulppa.

50 ml väritön lasinen injektio pullo (tyyppi II), jossa on bromobutyylitulppa.

100 ml väritön lasinen injektio pullo (tyyppi II), jossa on bromobutyylitulppa.

Pakkaus, joka sisältää 5 lasiampullia, á 20 ml.

Pakkaus, joka sisältää 10 lasiampullia, á 20 ml.

Pakkaus, joka sisältää 1 lasipullon, á 20 ml, 50 ml tai 100 ml.

Pakkaus, joka sisältää 5 lasipulloa, á 20 ml.

Pakkaus, joka sisältää 10 lasipulloa, á 20 ml, 50 ml tai 100 ml.

Pakkaus, joka sisältää 15 lasipulloa á 50 ml tai 100 ml.

20 mg/ml

20 ml (tyyppi I tai II), 50 ml (tyyppi II) tai 100 ml (tyyppi II) väritön lasinen injektio pullo, jossa on bromobutyylitulppa.

Pakkaus, joka sisältää 10 injektio pulloa, á 20 ml.

Pakkaus, joka sisältää 1 injektio pullon, á 50 ml.

Pakkaus, joka sisältää 10 injektio pulloa, á 50 ml.

Pakkaus, joka sisältää 15 injektio pulloa, á 50 ml.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Propolipid 10 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion

Propolipid 20 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg/ml

1 ml emulsion innehåller 10 mg propofol.

Varje 20 ml ampull innehåller 200 mg propofol.

Varje 20 ml glasflaska innehåller 200 mg propofol.

Varje 50 ml glasflaska innehåller 500 mg propofol.

Varje 100 ml glasflaska innehåller 1000 mg propofol.

20 mg/ml

1 ml emulsion innehåller 20 mg propofol.

Varje 20 ml glasflaska innehåller 400 mg propofol.

Varje 50 ml glasflaska innehåller 1000 mg propofol.

Varje 100 ml glasflaska innehåller 2000 mg propofol.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml emulsion innehåller:

sojaolja, raffinerad 50 mg

natrium max 0,06 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion.

Vit olja-i-vatten-emulsion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Propolipid 10 mg/ml är ett kortverkande, intravenöst allmänanestetikum för:

- induktion och underhåll av allmän anestesi hos vuxna, ungdomar och barn > 1 månad
- sedering vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, ensamt eller i kombination med lokal eller regional anestesi hos vuxna, ungdomar och barn > 1 månad
- sedering av ventilerade patienter > 16 år i intensivvård.

Propolipid 20 mg/ml är ett kortverkande, intravenöst allmänanestetikum för:

- induktion och underhåll av allmän anestesi hos vuxna, ungdomar och barn > 3 år
- sedering vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, ensamt eller i kombination med lokal eller regional anestesi hos vuxna, ungdomar och barn > 3 år

- sedering av ventilerade patienter > 16 år i intensivvård.

4.2 Dosering och administreringsätt

Propolipid får endast ges på sjukhus eller adekvat utrustade öppenvårdsenheter av läkare som är utbildade i anestesi eller intensivvård.

Blodcirkulationen och andningsfunktionen ska övervakas löpande (t.ex. EKG, pulsoximeter) och utrustning för att säkerställa fria luftvägar, för artificiell ventilation och för återupplivning ska hela tiden finnas omedelbart tillgänglig.

Vid sedering under kirurgiska och diagnostiska ingrepp ska administrering av Propolipid ej skötas av samma person som utför det diagnostiska/kirurgiska ingreppet.

Dosen av Propolipid skall anpassas individuellt och baseras på patientsvar och premedicinering.

Vanligen behöver analgetika ges som supplement till Propolipid.

Dosering

Allmän anestesi hos vuxna

Induktion av anestesi

Vid induktion av anestesi ska Propolipid titreras (cirka 20–40 mg propofol var 10:e sekund) i förhållande till patientens svar, till dess att kliniska tecken på anestesi observeras.

De flesta vuxna patienter som är yngre än 55 år behöver vanligen 1,5-2,5 mg propofol/kg kroppsvikt.

Patienter över 55 år liksom patienter i ASA-klass III och IV, särskilt de med nedsatt hjärtfunktion, behöver oftast en lägre dos och i dessa fall kan totaldosen Propolipid reduceras till en minimidos om 1 mg propofol/kg kroppsvikt. Tillförseln av Propolipid bör hos dessa patienter ske långsammare (ca 2 ml av Propolipid 10 mg/ml eller 1 ml av Propolipid 20 mg/ml (20 mg propofol) var 10:e sekund).

Underhåll av anestesi

Med Propolipid 10 mg/ml underhålls anestesin genom kontinuerlig infusion eller upprepade bolusinjektioner.

Med Propolipid 20 mg/ml underhålls anestesin genom kontinuerlig infusion.

För underhåll av anestesi bör i allmänhet doser på 4–12 mg propofol/kg kroppsvikt/timme ges. En reducerad underhållsdos på ca 4 mg propofol/kg kroppsvikt/timme kan vara tillräcklig under mindre ingrepp såsom minimal invasiv kirurgi.

Till äldre patienter, patienter med instabilt allmäntillstånd, patienter med nedsatt hjärtfunktion samt till hypovolemiska patienter eller patienter i ASA-klass III och IV kan dosen av Propolipid reduceras ytterligare beroende på patientens tillstånd samt vilken sövningsteknik som tillämpas.

Med Propolipid 10 mg/ml kan anestesi underhållas genom upprepade bolusinjektioner i doser om 25–50 mg propofol (= 2,5–5,0 ml Propolipid 10 mg/ml) i enlighet med det kliniska svaret.

Snabb administrering av enstaka eller upprepade bolusdoser med Propolipid 10 mg/ml ska inte ges till äldre patienter eftersom det kan leda till kardiopulmonal depression.

Allmän anestesi hos barn över 1 månads ålder

Induktion av anestesi

Vid induktion av anestesi ska Propolipid 10 mg/ml titreras långsamt till dess att kliniska tecken på anestesi observeras.

Dosen ska justeras i förhållande till ålder och/eller kroppsvikt. De flesta patienter över 8 år behöver cirka 2,5 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion av anestesi. Det kan krävas högre doser (2,5–4 mg/kg kroppsvikt) för yngre barn, speciellt mellan 1 månads och 3 års ålder.

Underhåll av allmän anestesi

Ett tillfredställande anestesidjup kan upprätthållas genom administrering av Propolipid 10 mg/ml som infusion eller upprepade bolusinjektioner. Den doseringshastighet som krävs varierar betydligt mellan olika patienter men en hastighet omkring 9–15 mg/kg/timme ger vanligtvis en tillfredsställande anestesi. Det kan krävas högre doser för yngre barn, speciellt mellan 1 månads och 3 års ålder.

För patienter i ASA-klass III och IV rekommenderas en lägre dosering (se även avsnitt 4.4).

Allmän anestesi hos barn över 3 års ålder

Induktion av anestesi

Vid induktion av anestesi ska Propolipid 10 mg/ml som infusion eller upprepade bolusinjektioner eller Propolipid 20 mg/ml titreras långsamt till dess att kliniska tecken på anestesi observeras.

Dosen ska justeras i förhållande till ålder och/eller kroppsvikt. De flesta patienter över 8 år behöver cirka 2,5 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion av anestesi. Det kan krävas högre doser hos yngre barn (2,5–4 mg/kg kroppsvikt).

Underhåll av allmän anestesi

Ett tillfredställande anestesidjup kan upprätthållas genom administrering av Propolipid 10 mg/ml eller 20 mg/ml som infusion. Den doseringshastighet som krävs varierar betydligt mellan olika patienter men en hastighet omkring 9–15 mg/kg/timme ger vanligtvis en tillfredsställande anestesi. Det kan krävas högre doser för yngre barn.

För patienter i ASA-klass III och IV rekommenderas en lägre dosering (se även avsnitt 4.4).

Sedering av vuxna patienter i samband med diagnostiska och kirurgiska ingrepp

För att ge sedering under kirurgiska och diagnostiska ingrepp ska dosen och doseringshastigheten anpassas till det kliniska svaret. För de flesta patienter krävs 0,5–1 mg propofol/kg kroppsvikt under 1–5 minuter för tillslag av sedering. Underhåll av sedering kan utföras genom titrering av Propolipid infusion till önskat sederingsdjup. De flesta patienter kräver 1,5–4,5 mg propofol/kg kroppsvikt per timme. Infusionen kan kompletteras med en

bolusadministrering av 10–20 mg propofol (1–2 ml Propolipid 10 mg/ml eller 0,5–1 ml Propolipid 20 mg/ml) om en snabb ökning av sederingsdjupet krävs.

För patienter över 55 år liksom patienter i ASA-klass III och IV kan det vara nödvändigt med lägre doser av Propolipid och administreringshastigheten kan behöva sänkas.

Sedering vid diagnostiska/kirurgiska ingrepp hos barn över 1 månads ålder

Dos och administreringshastighet ska justeras utifrån det önskade sederingsdjupet och det kliniska svaret. För de flesta pediatrika patienter krävs 1–2 mg propofol/kg kroppsvikt för tillslag av sedering. Underhåll av sedering kan utföras genom titrering av infusion med Propolipid till önskat sederingsdjup. De flesta patienter kräver 1,5–9 mg propofol/kg/timme. Med Propolipid 10 mg/ml kan infusionen kompletteras med en bolusadministrering på upp till 1 mg/kg/kroppsvikt om en snabb ökning av sederingsdjupet krävs.

För patienter i ASA-klass III och IV kan det vara nödvändigt med en lägre dos.

Sedering vid diagnostiska/kirurgiska ingrepp hos barn över 3 års ålder

Dos och administreringshastighet ska justeras utifrån det önskade sederingsdjupet och det kliniska svaret. För de flesta pediatrika patienter krävs 1–2 mg propofol/kg kroppsvikt för tillslag av sedering. Underhåll av sedering kan utföras genom titrering av infusion med Propolipid till önskat sederingsdjup. De flesta patienter kräver 1,5–9 mg propofol/kg/timme. Med Propolipid 10 mg/ml kan infusionen kompletteras med en bolusadministrering på upp till 1 mg/kg/kroppsvikt om en snabb ökning av sederingsdjupet krävs.

För patienter i ASA-klass III och IV kan det vara nödvändigt med en lägre dos.

Sedering av patienter över 16 års ålder vid intensivvård

Vid sedering av ventilerade patienter i samband med intensivvård rekommenderas att Propolipid ges i form av kontinuerlig infusion. Dosen ska justeras efter behov av sederingsdjup. Tillfredsställande sedering uppnås vanligen med en infusionstakt på 0,3–4,0 mg propofol/kg kroppsvikt/timme. Infusionshastigheter överstigande 4,0 mg propofol/kg kroppsvikt/timme rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Målstyrd infusion (TCI) av propofol rekommenderas inte vid sedering i samband med intensivvård.

Administreringens längd

Propolipid får inte administreras längre än 7 dagar.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Endast för engångsbruk. Oanvänd emulsion ska kasseras.

Behållarna ska skakas före användning.

Om två skikt kan ses efter skakning ska emulsionen inte användas.

Använd endast homogena emulsioner och oskadade behållare.

Propolipid 10 mg/ml kan ges som infusion utspädd eller utspädd (se avsnitt 6.6).

Propolipid 20 mg/ml administreras utspädd intravenöst genom kontinuerlig infusion. Propolipid 20 mg/ml ska inte ges som upprepad bolusinjektion för underhåll av anestesi.

När Propolipid ges som infusion ska byrett, droppräknare, sprutpump (inklusive målstyrd infusionsutrustning) eller volumetrisk infusionspump alltid används för att kontrollera infusionshastigheten.

Före användning ska ampullens hals eller gummimembranet rengöras med hjälp av en alkoholspray eller en kompress indränkt i alkohol. Öppnade förpackningar kasseras efter användning.

Propolipid är en lipidemulsion utan antimikrobiella konserveringsmedel vilket medför ökad risk för snabb tillväxt av mikroorganismer.

Emulsionen måste dras upp aseptiskt i en steril spruta och ett sterilt infusionsaggregat omedelbart efter det att ampullen öppnats eller injektionsflaskans försegling brutits. Tillförsel måste påbörjas utan dröjsmål.

Hantering av Propolipid och infusionsutrustning måste ske aseptiskt under hela infusionsperioden. Samtidig tillförsel av andra läkemedel eller injektionsvätskor måste ske nära kanylens placering med hjälp av en Y-koppling eller trevägskran. För instruktioner om samtidig administrering av läkemedel, se avsnitt 6.6.

Propolipid får inte administreras via ett mikrobiologiskt filter.

Propolipid och allt förbrukningsmaterial som används i samband med infusionen är avsett för **engångsbruk** till en **enskild patient**. Efter användning måste all kvarvarande Propolipid kasseras.

Infusion av utspädd Propolipid

I likhet med andra fettemulsioner får **en** infusion av utspädd Propolipid via ett och samma infusionsystem pågå i högst 12 timmar. Efter 12 timmar ska infusionsaggregat och överbliven emulsion kasseras eller vid behov bytas ut.

Infusion av utspädd Propolipid 10 mg/ml

När Propolipid 10 mg/ml ges utspädd ska byrett, droppräknare eller infusionspump alltid användas för att kontrollera infusionshastigheten och undvika risk för oavsiktlig, okontrollerad infusion av stora volymer utspädd Propolipid 10 mg/ml. Denna risk för överdosering måste beaktas när man beslutar om den maximala utspädningen i byretten.

För att minska smärtan vid injektionsstället kan lidokain injiceras omedelbart före administrering av Propolipid 10 mg/ml eller 20 mg/ml (se avsnitt 4.4). Propolipid 10 mg/ml kan blandas, omedelbart innan användning, med 1 % lidokain för injektion utan konserveringsmedel (20 delar Propolipid 10 mg/ml med upp till 1 del lidokain för injektion, 1 %) under kontrollerade och validerade, aseptiska förhållanden. Blandningen måste administreras inom 6 timmar.

Muskelavslappnande medel som atrakurium och mivakurium får inte ges via samma infusionsställe som Propolipid utan föregående spolning.

Om Propolipid injiceras in i en ven med en elektrisk pump ska kompatibilitet säkerställas.

Målstyrd infusion – administrering av Propolipid med pump:

Tillförsel av Propolipid med ett målstyrt infusionssystem (TCI - Target Controlled Infusion) får endast användas för induktion och underhåll av allmän anestesi hos vuxna. Metoden rekommenderas ej för sedering inom intensivvård eller vid sedering i samband med kirurgiska eller diagnostiska ingrepp eller till barn.

Propolipid kan administreras med ett målstyrt infusionssystem med lämplig mjukvara. Användaren måste vara förtrogen med infusionspumpens bruksanvisning och med målstyrd infusion av Propolipid.

Systemet tillåter anestesilog eller intensivvårdsläkare att uppnå och kontrollera önskad induktionshastighet och anestesidjup genom att specificera och justera en förutbestämd målkoncentration i plasma och/eller på målstället för effekt av propofol.

Hänsyn ska tas till skillnad i konfigurering mellan olika pumpsystem, t.ex. kan systemet förutsätta att den initiala propofolkoncentrationen är noll. Hos patienter som redan har fått propofol kan det därför vara nödvändigt att välja en lägre initial målkoncentration vid inledande av målstyrd infusion. Det är inte heller rekommenderat att omedelbart återuppta målstyrd infusion ifall pumpen har varit avstängd.

Vägledning rörande målkoncentration av propofol ges nedan. På grund av farmakodynamiska och farmakokinetiska olikheter hos både premedicerade och icke premedicerade patienter måste behandlingssvaret på den valda målkoncentrationen av propofol kontinuerligt utvärderas för att uppnå det avsedda anestesidjupet.

Induktion och underhåll av allmän anestesi med målstyrd infusion

Hos vuxna patienter under 55 år induceras allmän anestesi vanligen med en målkoncentration av propofol i blod på cirka 4–8 mikrogram/ml. En initial målkoncentration av 4 mikrogram/ml rekommenderas för premedicerade och 6 mikrogram/ml för icke premedicerade patienter. Induktionstiden med dessa nivåer är vanligen 60–120 sekunder. Högre nivåer ger en snabbare induktion av anestesi men ger också mer påtaglig hemodynamisk och respiratorisk påverkan.

En lägre initial induktionsnivå ska användas hos patienter över 55 år och hos patienter med ASA-klass III och IV. Målkoncentrationen i blodet kan sedan ökas gradvis med 0,5–1,0 mikrogram/ml och 1 minuts intervall för att erhålla en gradvis induktion av anestesi.

Tillägg av smärtstillande behandling behövs i regel och möjligheten att reducera målkoncentrationen vid underhåll av anestesi påverkas av omfattningen av samtidigt given analgetika. En målkoncentration av propofol på cirka 3–6 mikrogram/ml ger vanligtvis tillfredställande underhåll av anestesi.

Blodkoncentrationen av propofol är vid uppvaknandet vanligen cirka 1,0–2,0 mikrogram/ml och påverkas av den mängd smärtstillande behandling som givits i underhållsfasen.

Sedering vid intensivvård (målstyrd infusion rekommenderas inte)

En målkoncentration i blodet på 0,2–2,0 mikrogram/ml krävs i allmänhet. Tillförseln ska starta med en låg målkoncentration för att sedan titreras efter patientsvaret till önskat sederingsdjup.

4.3 Kontraindikationer

Propofol är kontraindicerat till patienter med känd överkänslighet mot propofol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Propolipid innehåller sojaolja och ska därför inte användas till patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja.

Propofol får inte användas för sedering i samband med intensivvård till patienter som är 16 år eller yngre (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Propofol ska ges av personer med utbildning inom anestesi (eller, där så är lämpligt, läkare med utbildning i vård av patienter inom intensivvård).

Patienterna ska övervakas konstant och utrustning för upprätthållande av öppen luftväg, artificiell ventilation, oxygenberikning och annan återupplivningsutrustning ska alltid finnas lätt tillgänglig. Propofol får inte administreras av den person som utför det diagnostiska eller kirurgiska ingreppet.

Missbruk och beroende av propofol har rapporterats, främst hos sjukvårdspersonal. Som för andra allmänanestetika kan administrering av propofol, utan att fria luftvägar säkerställs, resultera i fatala luftvägskomplikationer.

När propofol administreras för vaken sedering vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp ska patienterna övervakas kontinuerligt med avseende på tidiga tecken på hypotoni, luftvägsobstruktion och sänkt syrgasmättnad.

Ofrivilliga rörelser kan förekomma när propofol används för sedering vid kirurgiska ingrepp. Vid ingrepp som kräver att patienten är helt stilla kan dessa rörelser utgöra en risk.

Efter användning av propofol måste man låta det gå tillräckligt lång tid för att patienten ska återhämta sig helt innan han/hon skrivs ut. I mycket sällsynta fall kan användning av propofol ge upphov till en period av postoperativ medvetlöshet, som kan vara förenad med en förhöjd muskeltonus. Detta kan förekomma med eller utan en föregående vakenhetsperiod. Även om uppvaknandet sker spontant måste man ge lämplig behandling för en medvetlös patient.

Propofolinducerad försämring kan i allmänhet inte påvisas efter 12 timmar. Man måste ta hänsyn både till effekterna av propofol, själva ingreppet, andra samtidigt läkemedel samt patientens ålder och tillstånd när man ger råd till patienterna angående:

- Det lämpliga i att patienten har sällskap när han/hon lämnar den plats där administreringen skett
- Valet av tidpunkt för att återuppta arbetsuppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet eller är riskfyllda, t.ex. bilkörning
- Användning av andra medel som kan ha sederande effekt (t.ex. bensodiazepiner, opiater, alkohol)

Fördröjda epileptiforma attacker kan inträffa även hos icke-epileptiker. Fördröjningsperioden kan variera från ett par timmar till flera dagar.

Särskilda patientgrupper

Hjärtinsufficiens, cirkulationssvikt, pulmonell insufficiens och hypovolemi

I likhet med andra anestetika för intravenöst bruk ska försiktighet iaktas hos patienter med nedsatt hjärt-, lung-, njur- eller leverfunktion, hos hypovolemiska patienter eller hos försvagade patienter.

Clearance för propofol är beroende av blodflödet och därför kommer samtidig behandling med läkemedel som reducerar hjärtminutvolymen även att reducera clearance för propofol.

Cirkulatorisk insufficiens, hjärt-lunginsufficiens och patienter som är hypovolemiska skall kompenseras före administrering av propofol.

Propofol bör inte ges vid svår hjärtinsufficiens eller andra svåra hjärtsjukdomar utan med yttersta försiktighet och under noggrann övervakning.

Starkt överviktiga patienter kräver en högre dos varför risken för hemodynamiska effekter på det kardiovaskulära systemet måste beaktas.

Propofol saknar vagolytisk effekt och har rapporterats ge bradykardi (ibland svår) och även asystoli. Man bör överväga intravenös administrering av ett antikolinergikum före induktion eller under underhåll av anestesi, särskilt i situationer där man kan vänta sig vaguspåslag eller när propofol används tillsammans med andra läkemedel som kan ge upphov till bradykardi.

Epilepsi

När propofol administreras till en patient med epilepsi kan det finnas en risk för krampanfall.

Fördröjda epileptiforma attacker kan inträffa hos epileptiker. Fördröjningsperioden kan variera från ett par timmar till flera dagar.

Innan anestesi induceras hos patienter med epilepsi ska det kontrolleras att patienten har fått antiepileptisk behandling. Trots att flera studier visat effekt av behandling med propofol vid status epilepticus kan också administrering av propofol till epileptiska patienter öka risken för krampanfall.

Användning av propofol rekommenderas ej i samband med elektrokonvulsiv behandling.

Patienter med rubbningar i fettmetabolismen

Lämplig försiktighet måste iaktas hos patienter med rubbningar i fettmetabolismen och vid andra tillstånd där lipidemulsioner måste användas med försiktighet.

Patienter med högt intrakraniellt tryck

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med högt intrakraniellt tryck och lågt medelartärtryck då det finns risk för en uttalad sänkning av det intracerebrala perfusionstrycket.

Pediatrik population

Användning av propofol rekommenderas ej till nyfödda barn, eftersom denna patientpopulation ej har studerats fullständigt. Farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2) indikerar att clearance är avsevärt nedsatt hos nyfödda med en mycket hög interindividuell variabilitet. En relativ överdosering skulle kunna uppträda efter administrering av de doser som rekommenderas för äldre barn och leda till svår kardiovaskulär depression.

Propolipid 10 mg/ml rekommenderas inte för allmän anestesi hos barn yngre än 1 månad.

Målstyrd infusion rekommenderas inte för barn under 2 års ålder då endast begränsade data finns tillgängliga.

Propolipid 20 mg/ml ska inte användas för allmän anestesi hos barn under 3 års ålder eftersom det är svårt att ställa in korrekt dos av styrkan 20 mg/ml då behandling av små barn kräver extremt små volymer. För barn mellan 1 månad och 3 år, då lägre dos än 100 mg/timme behövs, kan istället Propolipid 10 mg/ml övervägas.

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

Råd angående vård på intensivvårdsavdelning

Vid användning av infusioner med propofolemulsion för IVA-sedering har metabola störningar och händelser av organsvikt, som kan leda till döden, förekommit. Rapporter har inkommit om patienter som drabbats av kombinationer av metabolisk acidosis, rhabdomyolys, hyperkalemi, hepatomegali, njursvikt, hyperlipidemi, hjärtarytmi, EKG av Brugada-typ (förhöjt ST-segment och inverterad T-våg) och snabbt tilltagande hjärtsvikt som vanligen inte svarar på inotrop understödande behandling. Kombinationer av dessa biverkningar har benämnts som "propofolinfusionssyndromet". Dessa händelser sågs främst hos patienter med allvarliga skallskador och barn med luftvägsinfektioner som fick doser som översteg dem som rekommenderas till vuxna för sedering på intensivvårdsavdelning.

Följande förefaller vara de främsta riskfaktorerna för utveckling av dessa biverkningar: nedsatt syretillförsel till vävnaderna; allvarlig neurologisk skada och/eller sepsis; höga doser av ett eller flera av följande läkemedel: vasokonstriktorer, steroider, inotropa medel och/eller propofol (vanligen vid doseringshastigheter över 4 mg/kg/h under mer än 48 timmar).

Förskrivare bör vara uppmärksamma på dessa möjliga biverkningar hos patienter med ovan nämnda riskfaktorer och genast avbryta propofolbehandlingen när ovan nämnda tecken utvecklas. Alla sederande och terapeutiska medel som används på intensivvårdsavdelningen (IVA) måste titreras så att man upprätthåller optimala parametrar för syretillförsel och hemodynamik. Patienter med förhöjt intrakraniellt tryck bör ges lämplig behandling för att kontrollera det cerebrala perfusionstrycket om behandlingen ändras.

Behandlande läkare påminns att om möjligt ej överskrida en dosering på 4 mg/kg/h.

Lämplig försiktighet måste iakttas hos patienter med rubbningar i fettmetabolismen och vid andra tillstånd där lipidemulsioner måste användas med försiktighet.

Det rekommenderas att man monitorerar blodlipidnivåerna om propofol ges till patienter som tros löpa särskild risk för fettöverbelastning. Administreringen av propofol måste justeras på lämpligt sätt om monitoreringen indikerar att fett inte elimineras på ett adekvat sätt från kroppen. Om patienten behandlas med annan intravenös lipid samtidigt, måste man minska mängden av denna för att ta hänsyn till den mängd lipid som infunderas som en del av propofolberedningen; 1,0 ml Propolipid innehåller cirka 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 IVA-vård. 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”.

Propolipid innehåller inte antibakteriella konserveringsmedel, vilket kan underlätta växt av mikroorganismer.

När propofol ska aspireras måste det dras upp aseptiskt i en steril spruta och ett infusionsset omedelbart efter det att man öppnat ampullen eller brutit förseglingen på injektionsflaskan. Administreringen måste påbörjas omedelbart. Aseptik måste upprätthållas för både propofol och infusionsutrustningen under hela infusionsperioden. Alla eventuella infusionsvätskor som tillsätts till propofolledningen måste administreras nära kanylstället. Propofol får ej administreras via ett mikrobiologiskt filter.

Propofol och injektionssprutor med propofol är avsedda för engångsbruk på en enskild patient. I enlighet med fastställda riktlinjer för andra lipidemulsioner får en enskild infusion av propofol ej pågå längre än 12 timmar. I slutet av proceduren, eller efter 12 timmar, beroende på vilket som inträffar först, måste både propofolreservoaren och infusionsledningen kasseras och vid behov ersättas.

Smärta vid injektionsstället

För att minska smärtan vid injektionsstället under induktion av anestesi med Propolipid kan lidokain injiceras före propofolemulsionen (se avsnitt 4.2).

Lidokain får inte ges intravenöst till patienter med ärftlig, akut porfyri.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Propofol har använts i kombination med spinal- och epiduralanestesi och med vanligt förekommande premedicineringar, neuromuskulärt blockerande läkemedel, inhalationsanestetika och analgetika; ingen farmakologisk inkompatibilitet har iakttagits. Lägre doser av propofol kan krävas i fall där man använder allmän anestesi eller sedering som komplement till tekniker med regional anestesi.

Uttalad hypotoni har rapporterats efter narkosinduktion med propofol hos patienter som behandlades med rifampicin.

Samtidig användning av bensodiazepiner, parasimpatikolytiska medel eller inhalationsanestetika har rapporterats förlänga anestesi och sänka andningsfrekvensen.

Ett behov av lägre propofoldoser har observerats hos patienter som tar midazolam. Samtidig administrering av propofol och midazolam resulterar sannolikt i förstärkt sedering och andningsdepression. Vid samtidig användning, bör en minskad dos av propofol övervägas.

Efter supplementerande medicinering med opioider kan den sederande effekten av propofol förstärkas och förlängas och apné inträffa i stigande frekvens och över en förlängd period.

Det bör observeras att samtidig användning av propofol och läkemedel för premedicinering, inhalationsanestetika eller analgetika kan förstärka anestesin och kardiovaskulära biverkningar.

Samtidig användning av centraldepressiva medel (t.ex. alkohol, allmänanestetika, narkotiska analgetika) förstärker deras sedativa effekter. Propolipid kan i kombination med parenterala centraldämpande läkemedel ge svår dämpning av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner.

Efter administrering av fentanyl kan koncentrationen av propofol i blodet tillfälligt stiga vilket medför en ökad apnéfrekvens.

Bradykardi och hjärtstillestånd kan uppträda efter behandling med suxameton och neostigmin.

Leukoencefalopati har rapporterats i samband med administrering av lipidemulsioner, såsom Propolipid, till patienter som får ciklosporin.

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. Propofol ska ej ges till gravida kvinnor utom när det är absolut nödvändigt. Propofol passerar över placentan och kan förorsaka neonatal depression. Propofol kan dock användas under en framkallad abort.

Höga doser (mer än 2,5 mg/kg för induktion eller 6 mg/kg/timme för underhåll av anesthesi) skall undvikas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Studier på ammande mödrar visade att små mängder av propofol utsöndras i bröstmjölk. Kvinnor ska därför inte amma under 24 timmar efter administrering av propofol. Mjolk som produceras under denna period ska kasseras.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienten ska informeras om att förmågan att utföra arbetsuppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom bilkörning eller användning av maskiner, kan vara nedsatt en tid efter användning av propofol.

Efter administrering av Propolipid ska patienten hållas under noggrann uppsikt under en rimlig tidsperiod. Patienten bör uppmanas att ej köra motorfordon, använda maskiner eller utföra riskfyllda arbeten. Patienten bör inte få gå hem utan medföljande och ska informeras om att undvika intag av alkohol.

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

4.8 Biverkningar

Induktion och underhåll av anesthesi eller sedering med propofol sker vanligen smidigt med minimala tecken på excitation. De vanligaste rapporterade biverkningarna är farmakologiskt

försägbara biverkningar av ett anestetikum/sedativum, såsom hypotoni. Karaktären, svårighetsgraden och incidensen för de biverkningar som observeras hos patienter som behandlas med propofol kan vara kopplade till patientens tillstånd och till de kirurgiska och terapeutiska procedurer som utförs.

Tabell över biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet</i>	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Anafylaxi – kan inbegripa 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⁾	Euforisk sinnestämning, sexuell hämningslöshet Läkemedelsmissbruk och läkemedelsberoende ⁽⁸⁾
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga (> 1/100, < 1/10)	Huvudvärk under återhämtningsfasen
	Sällsynta (> 1/10 000, < 1/1000)	Epileptiforma rörelser, inklusive kramper och opistotonus under induktion, underhåll och återhämtning Yrsel, frossbrytningar och köldkänsla under återhämtningsfasen
	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Postoperativ medvetslöshet
	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Ofrivilliga rörelser
<i>Hjärtat</i>	Vanliga (> 1/100, < 1/10)	Bradykardi ⁽¹⁾ och takykardi under induktion
	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
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga (> 1/100, < 1/10)	Övergående apné, hosta och hicka under induktion
	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Andningsdepression (dosberoende)
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga (> 1/100, < 1/10)	Illamående och kräkningar under återhämtningsfasen
	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Hepatomegali ⁽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 administrering
	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Njursvikt ⁽⁵⁾
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Ingen känd frekvens	Priapism
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga (> 1/10)	Lokal smärta efter induktion ⁽⁴⁾
	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Vävnadsnekros ⁽¹⁰⁾ efter oavsiktlig extravaskulär administrering
	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Lokal smärta och svullnad efter oavsiktlig extravaskulär administrering
<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	EKG av Brugada-typ ^{(5), (6)}
<i>Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer</i>	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Postoperativ feber

- ⁽¹⁾ Allvarlig bradykardi är sällsynt. Det har förekommit isolerade rapporter om progression till asystoli.
- ⁽²⁾ Ibland kan hypotonin kräva användning av intravenösa vätskor och sänkning av administreringshastigheten av propofol.
- ⁽³⁾ Mycket sällsynta rapporter om rabdomyolys har mottagits i fall där propofol har givits i doser över 4 mg/kg/h för sedering på IVA.
- ⁽⁴⁾ Kan minimeras genom injektion i större vener på underarmen eller i armbågsvecket. Den lokala smärtan kan också minimeras genom samtidig tillförsel av lidokain.
- ⁽⁵⁾ Kombinationer av dessa biverkningar, rapporterade som "propofolinfusionssyndrom", kan ses hos allvarligt sjuka patienter som ofta har multipla riskfaktorer för utveckling av dessa biverkningar; se avsnitt 4.4.
- ⁽⁶⁾ EKG av Brugada-typ – förhöjt ST-segment och inverterad T-våg i EKG.
- ⁽⁷⁾ Snabbt progredierande hjärtsvikt (i vissa fall med fatal utgång) hos vuxna. Hjärtsvikten i sådana fall svarade vanligen inte på inotrop understödande behandling.
- ⁽⁸⁾ Missbruk och beroende av propofol, främst hos sjukvårdspersonal.
- ⁽⁹⁾ Ingen känd frekvens, eftersom den inte kan beräknas från tillgängliga data från kliniska studier.
- ⁽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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Oavsiktlig överdosering orsakar sannolikt kardiorespiratorisk depression. Andningsdepression bör behandlas med artificiell ventilering med syre. Vid kardiovaskulär depression kan patientens huvud behöva sänkas och, om allvarligt, plasmaexpanders samt vasopressiva medel ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika, övriga allmänanestetika. ATC-kod: N01AX10.

Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Propofol (2,6-diisopropylfenol) är en kortverkande allmänanestetisk substans med ett snabbt tillslag. Beroende på injektionshastigheten, är tiden till induktion av anestesi 30–40 sekunder. Efter injektion av en bolusdos är effekten kortvarig och varar cirka 4–6 minuter beroende på metabolism och elimination.

Klinisk effekt och säkerhet

Vid vanlig underhållsanestesi har inte någon signifikant ackumulering konstaterats vare sig vid upprepade injektioner eller vid infusioner med propofol. Patienten återfår snabbt medvetandet.

De fall av bradykardi och hypotension som rapporterats under induktion av anestesi kan ha orsakats av central vagoton effekt eller sympatikushämning. Vanligtvis normaliseras hemodynamiken vid underhåll av anestesi.

Pediatrik population

Ett begränsat antal studier avseende duration av propofol vid anestesi av barn indikerar att säkerhet och effekt är oförändrat vid upp till 4 timmars användningstid. Litteraturreferenser avseende användning till barn påvisar användning under längre ingrepp utan förändring av säkerhet och effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Proteinbindningsgraden för propofol är 98 %. Farmakokinetiken för propofol efter intravenös infusion beskrivs bäst som en trekompartmentsmodell.

Distribution/Metabolism/Eliminering

Propofol har en omfattande distribution och en snabb eliminationsfas (totalt clearance 1,5–2 liter per minut). Clearance sker genom metabolism. Metabolism sker i huvudsak i levern **där metabolismen är beroende av blodflödet**. Inaktiva konjugat av propofol och motsvarande kinol bildas som utsöndras i urinen.

Efter en singeldos på 3 mg/kg intravenöst, ökar propofolclearance/kg kroppsvikt med ålder enligt följande: medianen av clearance var betydligt lägre hos nyfödda < 1 månads ålder (n=25) (20 ml/kg/minut) jämfört med äldre barn (n=36, ålder 4 månader–7 år). Dessutom var den interindividuelle variationen stor hos nyfödda (3,7–78 ml/kg/minut). Beroende på att denna begränsade information från kliniska försök tyder på en stor variation kan inga dosrekommendationer ges för denna åldersgrupp.

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

Administrering med TCI-system (Target Controlled Infusion) rekommenderas inte för barn under 2 års ålder då endast begränsade data finns tillgängligt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Karcinogenicitetsstudier har ej utförts. Teratogena effekter har inte observerats. Vid toleransstudier avseende lokal administrering sågs vävnadsskada kring injektionsstället efter

intramuskulär injektion. Paravenös och subkutan injektion inducerade histologiska reaktioner vilka utmärktes av inflammatorisk infiltration och fokal fibros.

Publicerade djurstudier (inklusive studier i primater) med doser som resulterar i lätt till måttlig anestesi visar att användandet av anestesimedel under perioden då hjärnan har snabb tillväxt, eller under synaptogenes, resulterar i cellförlust under hjärnans utvecklingsperiod vilket kan associeras med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är inte klarlagd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sojaolja, raffinerad
Medellångkedjiga triglycerider
Renade äggfosfolipider
Glycerol
Oljesyra
Natriumhydroxid
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

Hållbarhet i obruten förpackning:
10 mg/ml, ampull och injektionsflaska:
3 år.

20 mg/ml:
20 ml och 100 ml injektionsflaska: 2 år.
50 ml injektionsflaska: 3 år.

Hållbarhet efter öppnandet: Efter öppnande måste produkten användas omedelbart.

Infusionssystem för administrering av utspädd Propolipid skall bytas ut efter 12 timmar.

Hållbarhet efter spädning: Produkten måste användas omedelbart efter spädning. Administreringen ska vara slutförd inom 6 timmar efter spädning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 mg/ml
20 ml färglös glasampull (typ I).
20 ml färglös injektionsflaska av glas (typ I eller II) med brombutylpropp.
50 ml färglös injektionsflaska av glas (typ II) med brombutylpropp.

100 ml färglös injektionsflaska av glas (typ II) med brombutylpropp.

Förpackning innehållande 5 glasampuller med 20 ml emulsion.

Förpackning innehållande 10 glasampuller med 20 ml emulsion.

Förpackning innehållande 1 glasflaska med 20, 50 eller 100 ml emulsion

Förpackning innehållande 5 glasflaskor med 20 ml emulsion

Förpackning innehållande 10 glasflaskor med 20, 50 eller 100 ml emulsion

Förpackning innehållande 15 glasflaskor med 50 eller 100 ml emulsion

20 mg/ml

20 ml (typ I eller II), 50 ml (typ II) eller 100 ml (typ II) färglös injektionsflaska av glas med brombutylpropp.

Förpackning innehållande 10 injektionsflaskor med 20 ml emulsion.

Förpackning innehållande 1 injektionsflaska med 50 ml emulsion.

Förpackning innehållande 10 injektionsflaskor med 50 ml emulsion.

Förpackning innehållande 15 injektionsflaskor med 50 ml emulsion.

Förpackning innehållande 10 injektionsflaskor med 100 ml emulsion.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Propolipid 10 mg/ml ska inte blandas före administrering med andra injektions- eller infusionslösningar än glukos 50 mg/ml (5 %), natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller okonserverad lidokain 10 mg/ml (1 %), injektionslösning. Den maximala utspädningen får inte överstiga 1 del Propolipid 10 mg/ml med 4 delar glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning (slutlig propofolkoncentration får inte underskrida 2 mg/ml). Blandningen ska beredas aseptiskt (kontrollerade och validerade förhållanden) omedelbart före administrering och måste ges inom 6 timmar efter beredning.

Samtidig administrering av glukos 50 mg/ml (5 %) injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) injektionsvätska, lösning och glukos 40 mg/ml (4 %) injektionsvätska, lösning med Propolipid kan ske via en Y-koppling nära injektionsstället.

Propolipid 20 mg/ml får inte blandas med andra lösningar för infusion eller injektion.

Före användning ska ampullens hals eller gummimembranet rengöras med alkoholspray eller en kompress indränkt i alkohol. Öppnade förpackningar kasseras efter användning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg/ml: 20006

20 mg/ml: 20007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.5.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 28.2.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.2.2022