

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Profast 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

Profast 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Profast 10 mg/ml

Yksi ml injektio-/infuusionestettä, emulsio, sisältää 10 mg propofolia. Yksi

20 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg propofolia.

Yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg propofolia. Yksi

100 ml:n injektiopullo sisältää 1 000 mg propofolia.

Profast 20 mg/ml

Yksi ml injektio-/infuusionestettä, emulsio, sisältää 20 mg propofolia. Yksi

50 ml:n injektiopullo sisältää 1 000 mg propofolia

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml injektio-/infuusionestettä, emulsio, sisältää 50 mg puhdistettua soijaöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, emulsio.

Valkoinen maitomainen öljy-vesiemulsio.

Osmolaliteetti: 250–390 mOsm/kg.

pH 6,00–8,50

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Profast on lyhytvaikutteinen laskimoon annettava anestesia-aine seuraaviin käyttötarkoituksiin:

Profast 10 mg/ml

- anestesian induktioon ja ylläpitämiseen aikuisille ja vähintään 1 kuukauden ikäisille lapsille
- ventiloitujen yli 16-vuotiaiden tehohoitopotilaiden sedaatioon
- sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä yksinään tai yhdistelmänä paikallis- tai alueellisen puudutuksen kanssa aikuisille ja vähintään 1 kuukauden ikäisille lapsille.

Profast 20 mg/ml

- anestesian induktioon ja ylläpitämiseen aikuisille ja yli 3-vuotiaille lapsille
- ventiloitujen yli 16-vuotiaiden tehohoitopotilaiden sedaatioon
- sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä yksinään tai yhdistelmänä paikallis- tai alueellisen puudutuksen kanssa aikuisille ja yli 3-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Profast-valmistetta saa antaa vain anesthesiologiaan tai tehohoitoon koulutettu lääkäri. Profast-valmisteella toteutettavaa sedaatiota tai anestesiaa ei saa toteuttaa sama henkilö, joka suorittaa kirurgisen tai diagnostisen toimenpiteen.

Sydämen toimintaa, verenkiertoa ja hengitystoimintoja on seurattava jatkuvasti (esim. EKG:n ja pulssioksimetrian avulla). Tarvittavat välineet anestesian tai sedaation aikaisten komplikaatioiden hoitoon on oltava aina heti saatavilla.

Annostus on määritettävä yksilöllisesti käytetyn esilääkityksen ja potilaan vasteen mukaan.

Lisäksi tarvitaan tavallisesti myös analgesia-aineita.

Profast 20 mg/ml

Profast-bolusten antoa ei suositella.

Aikuisten anestesia:

Anestesian induktio:

Profast-annos anestesian induktiossa annetaan ja säädetään nopeudelle 20–40 mg propofolia 10 sekunnin välein, kunnes potilas on tajuton. Profast 20 mg/ml on annettava infuusiopumpulla.

Useimmat alle 55-vuotiaat aikuispotilaat tarvitsevat yleensä yhteensä 1,5–2,5 mg propofolia painokiloa kohti (mg/kg).

ASA-luokan III ja IV riskipotilaiden, etenkin jos potilaalla on entuudestaan sydänvaurio tai hän on iäkäs, Profast-kokonaisannosta voi olla tarpeen pienentää propofoliannokseen 1 mg painokiloa kohti (mg/kg). Tällöin Profast-valmisteen infuusionopeuden on oltava hitaampi (noin 20 mg propofolia 10 sekunnin välein).

Anestesian ylläpito:

Profast 10 mg/ml

Anestesia voidaan ylläpitää antamalla Profast-valmistetta joko pitkäkestoisena infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina.

Profast 20 mg/ml

Anestesian ylläpitoon jatkuvana infuusiona annettavan propofolin annostus ja infuusionopeus sovitetaan potilaskohtaisesti.

Jatkuva infuusio

Anestesian ylläpitoon jatkuvana infuusiona annettavan propofolin annostus ja infuusionopeus sovitetaan potilaskohtaisesti. Normaalisti annos on 4–12 mg propofolia painokiloa kohti tunnissa (mg/kg/h) tyydyttävän anestesia-tyydyttävyyden ylläpitämiseksi.

lääkäiden potilaiden, huonossa yleiskunnossa olevien tai hypovoleemisten sekä ASA-luokkiin III ja IV kuuluvien potilaiden Profast-annosta voidaan pienentää tasolle 4 mg propofolia/kg/h.

Toistuvat bolusinjektiot (vain vahvuus 10 mg/ml)

Kun anestesiaa ylläpidetään toistuvilla bolusinjektioilla, myöhempien injektioiden annos on yleensä 25–50 mg (= 2,5–5 ml Profast-valmistetta).

Profast 10 mg/ml

Anestesia vähintään 1 kuukauden ikäisillä lapsilla

Anestesian induktio

Anestesian induktion yhteydessä Profast on titrattava hitaasti, kunnes kliiniset merkit osoittavat anestesian alkaneen. Annos on sovitettava iän ja/tai painon mukaan. Yli 8 vuoden ikäisillä lapsilla anestesian induktioon tarvitaan yleensä noin 2,5 mg propofolia painokiloa kohti (mg/kg). Nuoremmilla lapsilla, etenkin 1 kuukauden – 3 vuoden ikäisillä, tarvittava annos voi olla suurempi (2,5–4 mg propofolia painokiloa kohti). ASA-luokkiin III ja IV kuuluville potilaille suositellaan pienempiä annoksia (ks. kohta 4.4).

Anestesian ylläpito

Tarvittavan anestesia-tyyppien ylläpito voidaan toteuttaa antamalla Profast-valmistetta infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina. Tarvittava antonopeus vaihtelee suuresti eri potilaiden välillä, mutta annoksilla 9–15 mg painokiloa kohti tunnissa (mg/kg/h) saavutetaan yleensä tyydyttävä anestesia. Nuoremmilla lapsilla, etenkin 1 kuukauden – 3 vuoden ikäisillä, tarvittava annos voi olla suurempi.

ASA-luokkiin III ja IV kuuluville potilaille suositellaan pienempiä annoksia (ks. kohta 4.4).

Profast 20 mg/ml

Anestesia vähintään 3 vuoden ikäisillä lapsilla

Anestesian induktio

Anestesian induktion yhteydessä Profast on titrattava hitaasti, kunnes kliiniset merkit osoittavat anestesian alkaneen. Annos on sovitettava iän ja/tai painon mukaan. Yli 8 vuoden ikäisillä lapsilla anestesian induktioon tarvitaan yleensä noin 2,5 mg propofolia painokiloa kohti (mg/kg). Nuoremmilla lapsilla tarvittava annos voi olla suurempi (2,5–4 mg propofolia painokiloa kohti). ASA-luokkiin III ja IV kuuluville potilaille suositellaan pienempiä annoksia (ks. kohta 4.4).

Anestesian ylläpito

Tarvittavan anestesia-tyyppien ylläpito voidaan toteuttaa antamalla Profast-valmistetta infuusiona. Tarvittava antonopeus vaihtelee suuresti eri potilaiden välillä, mutta annoksilla 9–15 mg propofolia painokiloa kohti tunnissa (mg/kg/h) saavutetaan yleensä tyydyttävä anestesia. Nuoremmilla lapsilla tarvittava annos voi olla suurempi.

ASA-luokkiin III ja IV kuuluville potilaille suositellaan pienempiä annoksia (ks. kohta 4.4).

Profast 20 mg/ml -valmisteen käytöstä alle 3 vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä riittävästi tietoa.

Yli 16-vuotiaiden potilaiden sedaatio tehohoidossa:

Ventiloitujen tehohoitopotilaiden sedaatiossa Profast annetaan jatkuvana infuusiona. Annostus perustuu tarvittavaan sedaatio-tyyppiin. Haluttu sedaatio-tyyppi saadaan yleensä annoksella 0,3–4,0 mg propofolia painokiloa kohti tunnin aikana (mg/kg/h) (ks. kohta 4.4).

Profast-valmistetta ei saa käyttää 16-vuotiaiden tai nuorempien potilaiden sedaatioon tehohoidossa.

Profast-valmisteen antamista tavoiteohjattuna infuusiona (Target Controlled Infusion, TCI) sedaatioon tehohoitoyksikössä ei suositella.

Sedaatio aikuispotilaiden kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä:

Profast-valmisteen annon aikana potilaan vointia on seurattava jatkuvasti verenpaineen laskun, hengitystieobstruktion ja happivajauksen merkkien varalta, ja komplikaatioiden hoidossa käytettävien tavanomaisten välineiden on oltava saatavilla.

Anestesian induktion yhteydessä annetaan yleensä 0,5–1 mg propofolia painokiloa kohti (mg/kg) 1–5 minuutin aikana. Anestesian ylläpidossa annostus riippuu halutusta sedaatio-tyyppistä ja on yleensä

alueella 1,5–4,5 mg propofolia/kg/h.

10 mg/ml vahvuutta käytettäessä infuusion lisäksi voidaan antaa bolusannoksen 10–20 mg, jos sedaatiota on tarpeen syventää nopeasti.

ASA-luokkiin III ja IV kuuluvat potilaat saattavat tarvita pienemmän annostuksen ja hitaamman antonopeuden. Pienempi annostus voi olla tarpeen myös yli 55-vuotiailla potilailla.

Huomautus

Iäkkäiden potilaiden kohdalla anestesian induktioon tarvitaan pienempiä Profast-annoksia. Potilaan yleisvointi ja ikä on otettava huomioon. Pienempi annos annetaan hitaammin ja titrataan vasteen mukaan.

Myös käytettäessä Profast-valmistetta anestesian ylläpitoon ja sedaatioon infuusionopeutta on hidastettava ja propofolin tavoitepitoisuutta veressä on pienennettävä.

Annostusta on pienennettävä ja infuusionopeutta hidastettava edelleen, jos potilas kuuluu ASA-luokkaan III tai IV. Iäkkäille potilaille ei saa antaa bolusinjektioita (kerta-annoksina eikä toistuvasti), sillä tämä voi aiheuttaa verenkierron lamaantumista ja hengityslamaa.

Profast 10 mg/ml

Sedaatio vähintään 1 kuukauden ikäisten lasten kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä

Annostus ja antotiheydet on määritettävä tarvittavan sedaatiosyvyyden ja kliinisen vasteen mukaan. Useimmat pediatriiset potilaat tarvitsevat propofoliannoksen 1-2 mg painokiloa kohti (mg/kg) sedaation induktioon. Sedaatio voidaan ylläpitää titraamalla Profast-infuusio haluttuun sedaatiotasoon. Useimmat potilaat tarvitsevat propofoliannoksen 1,5-9 mg/kg/h. Infuusion lisäksi voidaan antaa boluksena enintään 1 mg propofolia/kg, jos sedaatiota on tarpeen syventää nopeasti.

Profast 20 mg/ml

Sedaatio vähintään 3-vuotiaiden lasten kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä

Annostus ja antotiheydet on määritettävä tarvittavan sedaatiosyvyyden ja kliinisen vasteen mukaan. Useimmat pediatriiset potilaat tarvitsevat propofoliannoksen 1–2 mg painokiloa kohti (mg/kg) sedaation induktioon. Sedaatio voidaan ylläpitää titraamalla Profast-infuusio haluttuun sedaatiotasoon. Useimmat potilaat tarvitsevat propofoliannoksen 1,5–9 mg/kg/h.

ASA-luokkien III ja IV potilaat saattavat tarvita pienempiä annoksia.

Profast-valmistetta ei saa käyttää 16-vuotiaiden tai nuorempien potilaiden sedaatioon tehohoidossa.

Antotapa

Profast 10 mg/ml

Kumitulppa on puhdistettava ennen valmisteen käyttöä alkoholisumutteella tai alkoholiin kostutetulla pyyhkeellä. Avattu pakkaus on hävitettävä käytön jälkeen. Profast annetaan laskimoon joko laimentamattomana muoviruiskusta tai lasisesta injektiopullosta tai 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen sekoitettuna PVC-pussista tai lasipullosta.

Profast ei sisällä antimikrobista säilöntäainetta, ja siten sen koostumus edistää mikro-organismien kasvua.

Emulsio on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun tai steriiliin antolaitteeseen heti injektiopullon sinetin rikkomisen jälkeen. Valmisteen anto on aloitettava **heti**.

Sekä Profast-valmisteen että infuusion antolaitteiden aseptisyys on säilytettävä tarkoin koko infuusion annon ajan. Muut Profast-valmisteen lisäksi samaan aikaan saman infuusiolinjan kautta annettavat

lääkeaineet tai nesteet on annettava lähellä kanyyliä.

Profast-valmistetta ei saa antaa bakteerisuodattimen läpi.

Injektiopullon sisältö ja kaikki infuusiotarvikkeet on tarkoitettu **yhtä** antokertaa varten ja vain **yhtä** potilasta varten.

Laimentamaton Profast-infuusio:

Kun Profast annetaan laimentamattomana infuusiona, on käytettävä infuusiopumppua tai volymetristä infuusiopumppua.

Profast-infuusion, kuten rasvaemulsioiden yleensäkin, anto **yhden** infuusiojärjestelmän avulla ei saa ylittää 12 tuntia. Infuusion päättyessä tai viimeistään 12 tunnin kuluttua jäljellä oleva määrä Profast-valmistetta ja antolaitteisto on poistettava käytöstä tai tarvittaessa vaihdettava uuteen.

Laimennettu Profast-infuusio:

Kun Profast annetaan laimennettuna infuusiona, liian suurten Profast-määrien tahattoman annon välttämiseksi on aina käytettävä kontrolloitavaa infuusiolaitteistoa (byrettiä tai volymetristä infuusiopumppua).

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

Suurin laimennusmäärä ei saa ylittää yhtä osaa Profast-valmistetta ja neljää osaa 5-prosenttista (50 mg/ml) glukoosiliuosta, 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta tai 0,18-prosenttista (1,8 mg/ml) natriumkloridi- ja 4-prosenttista (40 mg/ml) glukoosiliuosta (pienin pitoisuus 2 mg propofolia/ml). Seos on valmistettava aseptisesti (kontrolloidut ja validoidut olosuhteet säilyttäen) juuri ennen antoa ja annettava 12 tunnin kuluessa valmiiksi sekoittamisesta.

Injektiokohdan kivun vähentämiseksi voidaan injisoida lidokaiinia juuri ennen Profast-valmisteen antoa tai Profast-valmisteseen voidaan juuri ennen antoa sekoittaa säilöntäaineetonta lidokaiini-injektionestettä (20 osaa Profast-valmistetta ja enintään 1 osa 1-prosenttista (10 mg/ml) lidokaiini-injektio-liuosta) kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Seos on annettava 12 tunnin kuluessa valmiiksi sekoittamisesta.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Lihaskivunlääkkeitä ja mivakuuria voidaan antaa saman laskimoreitin kautta vasta, kun Profast-valmisteen antoon käytetty infuusiokohta on huuhdeltu annon jälkeen.

Injektiopulloja on ravistettava ennen käyttöä.

Profast 20 mg/ml

Injektiopulloja on ravistettava ennen käyttöä.

Profast ei sisällä antimikrobista säilöntäainetta, ja siten sen koostumus edistää mikro-organismien kasvua. Tästä syystä emulsio on käytettävä **heti**.

Sekä Profast-valmisteen että infuusion antolaitteiden aseptisyys on säilytettävä tarkoin koko infuusion annon ajan. Muut Profast-valmisteen lisäksi samaan aikaan saman infuusiolinjan kautta annettavat lääkeaineet tai nesteet on annettava lähellä kanyyliä.

Profast-valmistetta ei saa antaa bakteerisuodattimen läpi.

Profast-infuusion, kuten rasvaemulsioiden yleensäkin, anto **yhden** infuusiojärjestelmän avulla ei saa

ylittää 12 tuntia. Infuusion päättyessä ja viimeistään 12 tunnin kuluttua jäljellä oleva määrä Profast-valmistetta ja antolaitteisto on poistettava käytöstä tai tarvittaessa vaihdettava uuteen.

Profast-valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektio- eikä infuusionesteiden kanssa. Profastin kanssa voidaan kuitenkin antaa samanaikaisesti 5-prosenttista (50 mg/ml) glukoosiliuosta, 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta tai 0,18-prosenttista (1,8 mg/ml) natriumkloridi- ja 4-prosenttista (40 mg/ml) glukoosiliuosta tai säilöntäaineetonta 1-prosenttista (10 mg/ml) lidokaiiniliuosta Y-liittimen kautta lähelle injektiokohtaa.

Kivun vähentämiseksi injektiokohdassa Profast on annettava isoon laskimoon tai ennen Profast-anestesian induktiota voidaan antaa lidokaiini-injektionestettä.

Lihaskrelaksanteja atrakuuria ja mivakuuria voidaan antaa saman laskimoreitin kautta vasta, kun Profast-valmisteen antoon käytetty infuusiokohta on huuhdeltu annon jälkeen. Injektiopullon sisältö ja kaikki infuusiotarvikkeet on tarkoitettu *yhtä* antokertaa varten ja vain *yhtä* potilasta varten.

Hoidon kesto

Profast-hoidon potilaskohtainen kesto ei saa ylittää 7 päivää.

4.3 Vasta-aiheet

Profast-valmistetta ei saa käyttää:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle, maapähkinöille tai kohdassa 6.1 mainituille emulsion apuaineille.
- 16-vuotiaille tai nuoremmille potilaille sedaatioon tehohoidossa (ks. kohta 4.4).

Näiden lisäksi Profast 20 mg/ml -valmistetta ei saa myöskään käyttää:

- anestesiaan alle 3 vuoden ikäisillä lapsilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun Profast-valmistetta käytetään sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä, potilaan vointia on seurattava jatkuvasti verenpaineen laskun, hengitystieobstruktion ja happivajauksen merkkien varalta.

Kun Profast-valmistetta käytetään kirurgisissa toimenpiteissä sedaatioon, potilas saattaa liikehtii tahattomasti, kuten käytettäessä muitakin sedatiiveja. Jos toimenpide vaatii potilaan liikkumattomuutta, tahattomat liikkeet saattavat vaarantaa leikkauksen lopputuloksen.

Propofolin yhteydessä on ilmoitettu väärinkäyttöä ja riippuvuutta lähinnä terveydenhuollon henkilöstön parissa. Kuten kaikkia yleisanestesia-aineita käytettäessä, valmistetta ei saa käyttää, ellei hengitysteiden avoimuutta ole varmistettu. Muutoin käyttöön liittyy kuolemaan johtavien hengitystiekomplikaatioiden riski.

Profast-valmisteen käytön jälkeen on varmistettava, että potilas on täysin toipunut anestesiasta ennen kotiuttamista.

Profast-valmisteen käyttöön on liittynyt yksittäistapauksina leikkauksen jälkeisiä tajuttomuusjaksoja, joihin voi liittyä lihasjäykkyyttä. Tajuttomuusjaksojen esiintyminen ei riipu siitä, oliko potilas aiemmin hereillä vai ei. Tajunta palautuu itsestään, mutta tajutonta potilasta on valvottava tehostetusti.

Profast-valmisteseen liittyvää toimintojen heikkenemistä ei yleensä havaita enää 12 tunnin jälkeen. Kun potilaalle kerrotaan Profast-valmisteen vaikutuksista, ja annetaan seuraavia ohjeita, lääkärin on otettava huomioon toimenpiteen tyyppi sekä potilaan samanaikainen lääkitys, ikä ja terveydentila.

- Potilas saa kotiutua vain saattajan kanssa.
- Potilaalle on kerrottava, milloin hän voi jälleen ryhtyä fyysisiin tai riskialttiisiin toimiin (kuten ajamaan moottoriajoneuvoa).
- Potilaan on oltava tietoinen siitä, että muiden sedatiivien (esim. bentsodiatsepiinit, opiaatit, alkoholi) käyttö saattaa pitkittää tai voimistaa valmisteen aiheuttamaa toimintojen heikkenemistä.

Kuten muitakin laskimoanesteetteja käytettäessä, Profast on annettava hitaammin ja erityistä varovaisuutta noudattaen, jos potilaan sydämen, hengityselimistö, munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt tai potilas on hypovoleeminen tai hänen yleiskuntonsa on huono (ks. kohta 4.2).

Sydämen, verenkierron tai hengityksen vajaatoiminta ja hypovolemia on mahdollisuuksien mukaan kompensoitava ennen valmisteen antamista.

Jos potilaalla on vaikea-asteinen sydänvaurio, Profast-valmistetta saa antaa vain äärimmäistä varovaisuutta noudattaen ja potilaan tilaa tehostetusti tarkkaillen.

Merkittävä verenpaineen lasku saattaa vaatia plasmankorvikkeiden ja mahdollisesti vasokonstriktorien antoa sekä Profast-valmisteen antonopeuden hidastamista. Verenpaineen romahtamisen mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla on sepelvaltimoiden tai aivojen heikentynyt perfuusio tai hypovolemia.

Propofolin puhdistuma riippuu verenvirtauksesta. Propofolin puhdistuma pienenee, jos samanaikaisesti käytetään sydämen minuuttitilavuutta pienentäviä lääkkeitä.

Propofolilla ei ole vagolyttistä vaikutusta. Sen käytön yhteydessä on raportoitu bradykardiaa ja joskus vakavia seurauksia (sydämenpysähdys). Antikolinergisen lääkkeen antoa laskimoon ennen anestesiaa tai anestesian aikana on harkittava tilanteissa, joissa vagustonus on entuudestaan suuri tai Profast-valmistetta käytetään yhdessä muiden mahdollisesti sykettä hidastavien lääkkeiden kanssa.

Profast-valmisteen anto epilepsiaa sairastaville saattaa laukaista kouristuskohtauksen.

Ennen toistuvaa tai pitkäaikaista (> 3 tuntia) propofolin käyttöä alle 3-vuotiailla lapsilla ja raskaana olevilla on pohdittava suunnitellun toimenpiteen hyötyjä ja riskejä, sillä prekliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu neurotoksisuutta; ks. kohta 5.3.

Pediatriset potilaat

Profast-valmisteen käyttöä ei suositella vastasyntyneille, koska sitä ei ole tutkittu riittävästi tällä potilasryhmällä. Farmakokineettiset tiedot (ks. kohta 5.2) osoittavat, että propofolin puhdistuma on vastasyntyneillä merkittävästi vähäisempää ja yksilöiden välinen vaihtelu on suurta. Käytettäessä vanhemmille lapsille suositeltuja annoksia voi tapahtua yliannostus, joka johtaa vaikeaan verenkierron ja hengityksen lamaantumiseen (ks. kohta 4.8).

Profast 20 mg/ml

Profast 20 mg/ml -valmistetta ei suositella alle 3 vuoden ikäisille lapsille, koska tätä Profast-valmistetta on vaikea titrata pienille lapsille tarvittavan annoksen äärimmäisen pienen tilavuuden takia.

Propofolia ei saa käyttää alle 16-vuotiaiden lasten sedaatioon tehohoidon aikana, sillä propofolin turvallisuutta ja tehoa sedaatioissa ei ole osoitettu tässä ikäryhmässä (ks. kohta 4.3).

Tietoa tehohoidosta

Propofoliemulsioinfusioiden käyttöön tehohoitosedaatiossa liittyy erilaisia aineenvaihduntahäiriöitä ja elinvaurioita, joka voi johtaa kuolemaan.

Lisäksi on raportoitu yhdistelmänä seuraavia haittoja: metabolista asidoosia, rbdomyolyyssia, hyperkalemiaa, hepatomegaliaa, munuaisten vajaatoimintaa, hyperlipidemiaa, sydämen rytmihäiriöitä, Brugada-tyyppisiä EKG-muutoksia (satula- tai telttamaista ST-välin nousua oikean puolen

prekordiaalikytkennöissä [V1-V3] ja kuoppamaista T-aaltoa) ja/tai nopeasti etenevää sydämen vajaatoimintaa, joka ei yleensä reagoi inotrooppiseen tukihoidon.

Näiden tapahtumien yhdistelmää kutsutaan myös propofoli-infuusio-oireyhtymäksi.

Näitä tapahtumia havaittiin useimmin potilailla, joilla oli vaikeita pään vammoja, sekä lapsilla, joilla oli hengitystieinfektioita ja joille annettiin aikuisten tehohoitopotilaiden sedaatioon suositeltuja annoksia suurempia annoksia.

Seuraavien tekijöiden uskotaan olevan propofoli-infuusio-oireyhtymän merkittäviä riskitekijöitä: kudosten alentunut happisaturaatio, vaikea neurologinen vaurio ja/tai sepsis, sekä suuret annokset yhtä tai useampaa seuraavista lääkkeistä: Vasokonstriktorit, steroidit, inotroopit ja propofoli (propofoliannos yleensä > 4 mg/kg/h yli 48 tunnin ajan).

Valmistetta määrävän lääkärin on oltava tietoinen näiden haittojen mahdollisuudesta potilailla, joilla on edellä mainittuja riskitekijöitä, ja lopetettava propofolin käyttö välittömästi edellä mainittujen merkkien tai oireiden ilmaantuessa. Kaikki tehohoidossa käytettävät sedatiivit ja muut lääkkeet on titrattava hapensaannin varmistamiseksi ja hemodynaamisten parametrien optimoimiseksi. Jos edellä mainittuja muutoksia esiintyy hoidon aikana ja potilaan kallonsisäinen paine on koholla, potilaalle on annettava aivojen perfuusiota tukevaa asianmukaista hoitoa. Hoitavan lääkärin on varmistettava ettei propofolin suositusannos (4 mg/kg/h) ylity.

Huomiota on kiinnitettävä rasva-aineenvaihdunnan häiriöihin ja muihin häiriöihin, joiden vuoksi rasvaa sisältäviä emulsioita on käytettävä varoen.

Rasva-aineenvaihdunnan parametrien tarkistamista suositellaan käytettäessä Profast-valmistetta potilailla, joilla epäillään veren rasva-arvojen suurenemista. Jos viitteitä rasva-aineenvaihdunnan häiriöstä löytyy, Profast-valmisteen antoa on sovitettava sen mukaisesti. Jos potilas saa samanaikaisesti parenteraalista ravitsemusta, Profast-valmisteen sisältämä rasvan määrä on otettava huomioon: 1,0 millilitra valmistetta sisältää 0,1 g rasvaa.

Lisävaroitelmia

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on mitokondriotauti. Näiden potilaiden sairaus saattaa pahentua anestesian, kirurgisen toimenpiteen tai tehohoidon yhteydessä. Potilaiden normaalin ruumiinlämmön ylläpitoa, hiilihydraattien antoa ja riittävää nesteytystä suositellaan. Mitokondriotaudin pahenemisen ja propofoli-infuusio-oireyhtymän ensimerkit voivat olla samankaltaiset.

Profast ei sisällä antimikrobisia säilöntäaineita, ja siten sen koostumus edistää mikro-organismien kasvua.

Jos Profast-valmisteen kanssa annetaan samanaikaisesti lidokaiinia, on huomioitava, ettei lidokaiinia saa antaa perinnöllistä akuuttia porfyriaa sairastaville.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Profast-valmiste on yhteensopiva muiden anestesiaan käytettävien aineiden (esilääkitykseen käytettävien lääkkeiden, lihasrelaksanttien, inhalaatioanesteettien, analgeettien ja paikallispuudutteen) kanssa. Regionaalisten puudutusten yhteydessä voidaan tarvita pienempiä Profast-annoksia. Viitteitä vaikeista yhteisvaikutuksista ei ole todettu.

Jotkin näistä aineista saattavat alentaa verenpainetta tai heikentää hengitystä, jolloin niiden vaikutus voi olla kumulatiivinen yhdessä Profast-valmisteen kanssa. Merkittävää verenpaineen laskua propofolilla toteutetussa anestesian induktiossa on raportoitu potilaista, jotka ovat saaneet rifampisiinihoitoa.

Jos ennen anestesiaa annetaan lisäksi opiaatteja, apneaa voi esiintyä useammin ja se voi pitkittyä.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Propofolin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Sen vuoksi Profast-valmistetta pitäisi käyttää raskauden aikana vain, jos käyttö on ehdottoman välttämätöntä. Profast läpäisee istukan ja voi lamata vastasyntyneen elintoimintoja (ks. myös kohta 5.3). Propofolia voidaan käyttää anestesiaan raskauden keskeytyksen yhteydessä.

Suuria annoksia (yli 2,5 mg propofolia/kg anestesian induktioon tai 6 mg propofolia/kg/h anestesian ylläpitoon) on vältettävä.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Tutkimukset imettävillä naisilla ovat osoittaneet, että propofoli erittyy rintamaitoon pieninä määrinä. Tämän vuoksi imettävien äitien on vältettävä imetystä 24 tunnin ajan propofolin antamisen jälkeen ja heitettävä pois tänä aikana erittynyt rintamaito.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Profast-anestesian jälkeen potilasta on seurattava asianmukainen aika. Potilalle on kerrottava, että kyky suoriutua liikenteessä ja käyttää koneita saattaa olla heikentynyt jonkin aikaa Profast-valmisteen annon jälkeen. Yleensä tällaista heikentymistä ei havaita enää 12 tunnin jälkeen Profast-valmisteen annosta (ks. kohta 4.4). Potilaan saa päästää kotiin vain saattajan kanssa, eikä hän saa juoda lainkaan alkoholia.

4.8 Haittavaikutukset

Propofolia käytettäessä anestesian induktio ja ylläpito ja sedaatio sujuvat yleensä rauhallisesti, ja eksitatorisesta vaikutuksesta on vain vähän merkkejä. Tavallisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat farmakologisesti ennakoitavia anestesia-aineiden/sedatiivien vaikutuksia, joita ovat esimerkiksi verenpaineen lasku ja hengityslama. Näiden haittojen tyyppi, vaikeusaste ja esiintymistiheys riippuvat propofolia saaneen potilaan terveydentilasta, toimenpiteen tyypistä ja hoitotoimista. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Erityisesti seuraavia haittavaikutuksia on havaittu:

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Vaikeat allergiset reaktiot (anafylaksia), joihin voi kuulua angioedeema, bronkospasmi, punoitus ja hypotensio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Metabolinen asidoosi ⁵ , hyperkalemia ⁵ , hyperlipidemia ⁵

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Euforinen mieliala heräämisvaiheessa, lääkkeen väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus ⁸
Hermosto	Yleinen	Spontaanit liikkeet ja lihasspasmit anestesian induktion aikana, päänsärky heräämisvaiheessa
	Harvinainen	Huimaus, vilunväreet ja palelu heräämisvaiheessa, epileptiformiset episodit, joihin liittyy kouristuksia ja opistotonus induktio-, ylläpito- ja heräämisvaiheessa (hyvin harvoin tuntien tai päivien viiveellä)
	Hyvin harvinainen	Postoperatiivinen tajuttomuus (ks. myös kohta 4.4)
	Tuntematon	Tahattomat liikkeet
Sydän	Yleinen	Bradykardia ¹
	Hyvin harvinainen	Keuhkopöhö
	Tuntematon	Rytmihäiriö ⁵ , sydämen vajaatoiminta ^{5,7}
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio ²
	Melko harvinainen	Tromboosi ja flebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hyperventilaatio ja yskä anestesian induktion aikana, ohimenevä apnea anestesian induktion aikana
	Melko harvinainen	Yskä ylläpitovaiheessa
	Harvinainen	Yskä heräämisvaiheessa
	Tuntematon	Hengityslama (riippuu annostuksesta)
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Hikka induktiovaiheessa, pahoinvointi ja oksentelu heräämisvaiheessa
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus
Maksa ja sappi	Tuntematon	Hepatomegalia ⁵
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Rabdomyolyyysi ^{3,5}
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Virtsan värjäytyminen Profast-valmisteen pitkäkestoisen annon jälkeen
	Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta ⁵
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Seksuaalinen estottomuus
	Tuntematon	Priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Paikallinen kipu ensimmäisen injektion aikana ⁴
	Yleinen	Kuumat aallot anestesian induktion aikana
	Hyvin harvinainen	Vaikeat kudokset ja kudokset ⁹ vahingossa tapahtuneen ekstravasaa-lisen annon jälkeen
	Tuntematon	Paikallinen kipu, turvotus vahingossa tapahtuneen ekstravasaa-lisen annon jälkeen
Tutkimukset	Tuntematon	Brugada-tyyppinen EKG ^{5,6}
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Hyvin harvinainen	Postoperatiivinen kuume

Jos samanaikaisesti annetaan lidokaiinia, voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia: huimaus, oksentelu, uneliaisuus, kouristukset, bradykardia, rytmihäiriöt ja shokki.

Soijaöljy saattaa harvinaisissa tapauksissa laukaista allergisen reaktion.

- 1 Vaikea bradykardia on harvinainen, mutta sen on joissain tapauksissa ilmoitettu edenneen asystoleksi.
- 2 Toisinaan verenpaineen lasku voi vaatia veritilavuuden suurentamista ja Profast-valmisteen antonopeuden hidastamista.
- 3 Rabdomyolyysia on ilmoitettu hyvin harvinaisissa tapauksissa annettaessa Profast-valmistetta suurilla annoksilla (4 mg propofolia/kg/h) sedaatioon tehohoidossa.
- 4 Voidaan suurelta osin välttää antamalla samanaikaisesti lidokaiinia ja antamalla lääke kyynärvarren suuriin laskimoihin tai kyynärtaipeeseen.
- 5 Näiden haittapahtumien yhdistelmää kutsutaan propofoli-infuusio-oireyhtymäksi. Sitä esiintyy vaikeasti sairailta potilailla, joilla on yleensä useita näille tapahtumille altistavia riskitekijöitä (ks. myös kohta 4.4).
- 6 Brugadan oireyhtymä – EKG:ssä ST-välin nousu ja kuoppamainen T-aalto.
- 7 Nopeasti etenevä (joissain tapauksissa kuolemaan johtava) sydämen vajaatoiminta aikuisilla, joka ei yleensä ole hoidettavissa inotrooppisilla tukitoimilla.
- 8 Erityisesti terveydenhuoltohenkilöstöllä esiintyvä propofolin väärinkäyttö ja riippuvuus.
- 9 Kudosnekroosia on raportoitu, kun kudoksen elinkykyisyys on heikentynyt.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

Yliannostus voi aiheuttaa verenkierron laman ja hengityslaman. Apnea edellyttää mekaanista ventilaatiota. Verenkierron lama hoidetaan tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti laskemalla potilaan pääpuolta ja/tai antamalla plasmakorvikkeita ja vasokonstriktoreita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut yleisanestesia-aineet
ATC-koodi N01AX10

Laskimoon annetun Profast-injektion jälkeen hypnoottinen vaikutus alkaa nopeasti. Anestesian induktioon kuluva aika riippuu injektionopeudesta ja on tavallisesti 30–40 sekuntia. Vaikutuksen kesto on lyhyt, mikä johtuu nopeasta metaboliasta ja erittymisestä (4-6 minuuttia). Kuten kaikkien yleisanestesia-aineiden kohdalla, vaikutusmekanismia ei tunneta täysin. Propofolin kuitenkin arvellaan tuottavan sedatiivisen vaikutuksensa tai anestesia vaikutuksensa lisäämällä GABA-hermovälittäjäaineen estovaikutusta ligandivälitteisten GABA_A-reseptorien kautta.

Suositusannoksia käytettäessä propofolin kliinisesti merkittävä kumuloituminen toistettujen bolusinjektioiden tai infuusion jälkeen voidaan sulkea pois.

Propofolianestesian vaikutuksen kesto lapsilla selvittäneet suppeat tutkimukset viittaavat siihen, etteivät teho ja turvallisuus muutu enintään 4 tunnin aikana.

Kirjallisuusviitteet propofolin käytöstä lapsille viittaavat myös siihen, että propofolin pitkäkestoisempi käyttö ei johda muutoksiin turvallisuudessa eikä tehossa.

Useimmilla potilailla herääminen ja tajunnan selvä palautuminen on nopeaa. Anestesian induktion yhteydessä joskus todettava bradykardia ja verenpaineen lasku johtuu todennäköisimmin sentraalisesta vagotonisesta vaikutuksesta tai sympaattisen hermoston toiminnan estymisestä. Verenkierto yleensä normalisoituu, kun anestesiaa jatketaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Jopa 98 % propofolista on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Laskimoon annon jälkeen propofolipitoisuus veressä pienenee ensin nopeasti (alfavaihe), koska jakautuminen elimistöön on nopeaa. Alfavaiheen puoliintumisaika on 1,8–4,1 minuuttia.

Eliminaatiovaiheen eli beetavaiheen aikana pitoisuuden pieneneminen veressä on hitaampaa. Tässä vaiheessa puoliintumisaikaan laskettiin vaihtelevan 34 minuutista 64 minuuttiin. Pidemmän havainnoinnin yhteydessä todetaan ns. syvä tila. Tässä vaiheessa (gammavaiheessa) veren lääkepitoisuuksien puoliintumisaika on 184–382 minuuttia.

Alkuvaiheen jakautumistilavuus V on 22–76 litraa, ja kokonaisjakautumistilavuus $V_{d\beta}$ on 387–1 587 l.

Propofoli jakautuu laajalti ja eliminoituu nopeasti elimistöstä (kokonaispuhdistuma 1,5–2 l/min). Eliminaatio tapahtuu metabolian kautta lähinnä maksassa, jossa muodostuu verenvirtauksesta riippuen inaktiivisia propofolin ja vastaavan hydrokinonin konjugaatteja, jotka erittyvät virtsaan.

Kun laskimoon annetaan kerta-annoksena 3 mg propofolia/kg, propofolin puhdistuma painokiloa kohti suurenee iän mukaan seuraavasti: keskipuhdistuma < 1 kk ikäisillä vastasyntyneillä (n = 25) oli 20 ml/kg/min eli huomattavasti pienempi kuin vanhemmilla lapsilla (n = 36, ikä 4 kuukaudesta 7 vuoteen). Vastasyntyneillä todetaan myös huomattavaa vaihtelua (3,7–78 ml/kg/min) puhdistumassa. Näiden suppeiden tutkimustulosten ja niistä ilmenevän suuren vaihtelun vuoksi tälle ikäryhmälle ei voida antaa annostussuosituksia.

Vanhemmilla lapsilla propofolin keskipuhdistuma 3 mg propofolia/kg boluskerta-annoksen jälkeen oli 37,5 ml/kg/min lapsilla, joiden ikä oli 4–24 kk (n = 8); 38,7 ml/kg/min lapsilla, joiden ikä oli 11–43 kk (n = 6); 48 ml/kg/min lapsilla, joiden ikä oli 1–3 v (n = 12); ja 28,2 ml/kg/min lapsilla, joiden ikä oli 4–7 v (n = 10). Vertailun vuoksi keskipuhdistuma aikuisilla oli 23,6 ml/kg/min (n = 6).

Propofolin metabolia tapahtuu lähinnä maksassa. Metaboliitteina todetaan propofolin glukuronideja ja 2,6-di-isopropyli-1,4-kinolin glukuronideja ja sulfaattikonjugaatteja. 40 % annetusta annoksesta esiintyy propofolin glukuronideina. Kaikki metaboliitit ovat inaktiivisia. Noin 88 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina. Noin 0,3 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana aineena ulosteeseen.

Biologinen hyötyosuus:
Anto laskimoon: 100 %

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Laskimoon annettaessa LD₅₀ hiirillä on 53 mg ja rotilla 42 mg propofolia painokiloa kohti (mg/kg).

Pitkäaikaistoksisuus

Pitkäkestoisia toksisuustutkimuksia on tehty rotilla ja koirilla. Eläimille annettiin päivittäin tai 2–

3 kertaa viikossa 10–30 mg propofolia/kg infuusiona yhden kuukauden ajan. Toksisuudesta tai patologisista muutoksista ei todettu viitteitä.

Mutageenisuus

In vitro -tutkimuksissa *Salmonella thyphimurium* -mikrobeilla (Amesin testi) ja *Saccharomyces cerevisiae* -lajilla sekä *in vivo* -tutkimuksissa hiirillä ja kiinanhamstereilla ei todettu viitteitä mutageenisuudesta.

Lisääntymistoksisuus

Profast läpäisee istukan. Alkiotoksisuustutkimuksissa rotilla ja kaniineilla ei todettu viitteitä teratogeenisuudesta.

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

Profast erittyy rintamaitoon. Sen käytöstä ihmisen raskauden ja imetyksen aikana ei ole kokemusta.

Karsinogeenisuus

Pitkäkestoisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Soijaöljy, puhdistettu
Keskikipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
Glyseroli
Kananmunalesitiini
Natriumoleaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Profast 10 mg/ml

Profast-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Profast 20 mg/ml

Profast-valmistetta ei saa sekoittaa muiden infuusio- tai injektionesteiden kanssa. Ks. lisätietoja kohdasta 6.6.

Lihasselaksanteja atrakuuria ja mivakuuria voidaan antaa saman laskimoreitin kautta vasta, kun Profast-valmisteen antoon käytetty infuusiokohta on huuhdeltu annon jälkeen (ks. myös kohta 4.2).

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Injektiopullon avaamisen jälkeen: käytettävä heti.

Valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen vakauden on osoitettu olevan 12 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Profast 10 mg/ml

Kestoaika laimentamisen jälkeen: Seos on valmistettava aseptisesti (kontrolloidut ja validoidut olosuhteet säilyttäen) juuri ennen antoa, ja se on annettava 12 tunnin kuluessa valmistamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Profast 10 mg/ml

20 ml:n väritön lasinen injektiopullo (tyyppi II), jossa harmaa bromobutyylikumisuljin ja alumiinikorkki, jonka päällä on muovinen flip-off korkki, pakkauksissa 1, 5 tai 10 yksikköä.
50 ml:n väritön lasinen injektiopullo (tyyppi II), jossa harmaa bromobutyylikumisuljin ja alumiinikorkki, jonka päällä on muovinen flip-off korkki, pakkauksissa 1 tai 10 yksikköä.
100 ml:n väritön lasinen injektiopullo (tyyppi II), jossa harmaa bromobutyylikumisuljin ja alumiinikorkki, jonka päällä on muovinen flip-off korkki, pakkauksissa 1 tai 10 yksikköä.

Profast 20 mg/ml

50 ml:n väritön lasinen injektiopullo (tyyppi II), jossa harmaa bromobutyylikumisuljin ja alumiinikorkki, jonka päällä on muovinen flip-off korkki, pakkauksissa 1 tai 10 yksikköä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Injektiopulloa on ravistettava ennen käyttöä.

Profast 10 mg/ml

Profast-valmisteen saa sekoittaa vain seuraaviin liuoksiin: 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos, 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos tai 0,18-prosenttinen (1,8 mg/ml) natriumkloridi- ja 4-prosenttinen (40 mg/ml) glukoosiliuos sekä säilöntäaineeton 1-prosenttinen (10 mg/ml) lidokaiini-injektioneste (ks. kohta 4.2 Antotapa ja hoidon kesto, Laimennettu Profast-infuusio). Lopullinen propofolipitoisuus ei saa olla alle 2 mg/ml.

Profast-valmisteen samanaikainen anto 5-prosenttisen (50 mg/ml) glukoosiliuoksen, 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksen tai 0,18-prosenttisen (1,8 mg/ml) natriumkloridiliuoksen ja 4-prosenttisen (40 mg/ml) glukoosiliuoksen kanssa Y-liittimen kautta lähelle injeksiokohtaa on kuitenkin sallittu.

Profast 20 mg/ml

Profast-valmistetta ei saa sekoittaa muiden infuusio- tai injektionesteiden kanssa. Sen kanssa voidaan kuitenkin antaa 5-prosenttista (50 mg/ml) glukoosiliuosta, 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta tai 0,18-prosenttista (1,8 mg/ml) natriumkloridiliuosta ja 4-prosenttista (40 mg/ml) glukoosiliuosta sekä säilöntäaineetonta 1-prosenttista (10 mg/ml) lidokaiiniliuosta Y-liittimen kautta lähelle injeksiokohtaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49,
3542CE Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Profast 10 mg/ml injektio-/infusioneste, emulsio: 27983

Profast 20 mg/ml injektio-/infusioneste, emulsio: 27984

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29 lokakuu 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28 huhtikuu 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.07.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Profast 10 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion

Profast 20 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Profast 10 mg/ml

1 ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion innehåller 10 mg propofol.

En injektionsflaska med 20 ml innehåller 200 mg propofol.

En injektionsflaska med 50 ml innehåller 500 mg propofol.

En injektionsflaska med 100 ml innehåller 1 000 mg propofol.

Profast 20 mg/ml

1 ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion innehåller 20 mg propofol.

En injektionsflaska med 50 ml innehåller 1 000 mg propofol.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion innehåller: 50 mg raffinerad sojaolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion.

Vit mjölkig olja-i-vatten-emulsion.

Osmolalitet: 250 till 390 mOsm/kg.

pH mellan 6,00 och 8,50

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profast är ett kortverkande intravenöst anestetikum för:

Profast 10 mg/ml

- induktion och underhåll av anestesi hos vuxna och barn från 1 månads ålder och äldre
- sedering av ventilerade patienter över 16 års ålder under intensivvård
- sedering av vuxna och barn från 1 månads ålder och äldre vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp, ensamt eller i kombination med lokal eller regional anestesi.

Profast 20 mg/ml

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Profast får endast administreras av läkare som är utbildade i anestesi eller intensivvård. Sedering eller anestesi med Profast får inte utföras av samma person som gör det kirurgiska eller diagnostiska ingreppet.

Hjärt-, cirkulations- och andningsfunktionerna ska övervakas kontinuerligt (t.ex. EKG, pulsoximetri). Sedvanlig utrustning för eventuella akutsituationer under anestesi och sedering måste hela tiden finnas omedelbart tillgängliga.

Dosen ska anpassas individuellt med hänsyn tagen till premedicinering och patientens reaktion.

Vanligen behöver även smärtstillande läkemedel ges.

Profast 20 mg/ml

Administrering av bolusdoser av Profast rekommenderas inte.

Anestesi för vuxna:

Induktion av anestesi:

För induktion av anestesi ska Profast titreras och administreras med en hastighet på 20–40 mg propofol var 10:e sekund tills patienten nått medvetslöshet. Profast 20 mg / ml måste administreras med en infusionspump.

De flesta vuxna som är yngre än 55 år behöver i normala fall en total dos om 1,5–2,5 mg propofol/kg kroppsvikt.

För patienter i riskgrupperna ASA III och IV, särskilt de med befintlig hjärtmuskelskada och äldre patienter, kan det bli nödvändigt att minska den totala dosen Profast till 1 mg propofol/kg kroppsvikt. Profast ska då administreras långsammare (cirka 20 mg propofol var 10:e sekund).

Underhåll av anestesi:

Profast 10 mg/ml

Anestesi kan upprätthållas antingen genom långtidsinfusion eller upprepade bolusinjektioner av Profast.

Profast 20 mg/ml

För underhåll av anestesi genom kontinuerlig infusion måste dosen och infusionshastigheten anpassas individuellt.

Kontinuerlig infusion

För underhåll av anestesi genom kontinuerlig infusion måste dosen och infusionshastigheten anpassas individuellt. Den vanliga dosen är 4–12 mg propofol/kg kroppsvikt per timme för att upprätthålla en tillfredsställande anestesi nivå.

Till äldre patienter med försämrat allmänt hälsotillstånd eller med hypovolemi, samt till patienter i riskgrupperna ASA III och IV, kan dosen av Profast reduceras till 4 mg propofol/kg kroppsvikt per timme.

Upprepad bolusinjektion (endast styrkan 10 mg/ml)

För underhåll av anestesi genom upprepade bolusinjektioner injiceras sedan generellt 25–50 mg propofol (= 2,5–5 ml Profast).

Profast 10 mg/ml

Anestesi för barn från 1 månads ålder

Induktion av anestesi

Vid induktion av anestesi ska Profast titreras långsamt tills kliniska tecken visar att anestesi har inträtt. Dosen ska justeras efter ålder och/eller kroppsvikt. De flesta barn över 8 år behöver cirka 2,5 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion av anestesi. Till yngre barn, särskilt mellan 1 månad och 3 år, kan en högre dos behövas (2,5–4 mg propofol/kg kroppsvikt). Lägre doser rekommenderas till patienter i riskgrupperna ASA III och IV (se avsnitt 4.4).

Underhåll av anestesi

Underhåll av önskat anestesidjup kan uppnås genom administrering av Profast som infusion eller upprepade bolusdoser. Doseringshastigheten varierar betydligt från patient till patient men en tillfredsställande anestesi uppnås normalt vid doser mellan 9 och 15 mg Profast/kg kroppsvikt per timme. Yngre barn, särskilt i åldern 1 månad till 3 år, kan behöva en högre dos

Lägre doser rekommenderas till patienter i riskgrupperna ASA III och IV (se avsnitt 4.4).

Profast 20 mg/ml

Anestesi för barn från 3 månads ålder

Induktion av anestesi

Vid induktion av anestesi ska Profast titreras långsamt tills kliniska tecken visar att anestesi har inträtt. Dosen ska justeras efter ålder och/eller kroppsvikt. De flesta barn över 8 år behöver cirka 2,5 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion av anestesi. Till yngre barn kan en högre dos behövas (2,5–4 mg propofol/kg kroppsvikt). Lägre doser rekommenderas till patienter i riskgrupperna ASA III och IV (se avsnitt 4.4).

Underhåll av anestesi

Underhåll av önskat anestesidjup kan uppnås genom administrering av Profast. Doseringshastigheten varierar betydligt från patient till patient men en tillfredsställande anestesi uppnås normalt vid doser mellan 9 och 15 mg Profast/kg kroppsvikt per timme. Yngre barn kan behöva en högre dos

Lägre doser rekommenderas till patienter i riskgrupperna ASA III och IV (se avsnitt 4.4).

Det finns ännu inte tillräcklig information om användning till barn under 3 år.

Sedering av patienter över 16 år under intensivvård

För sedering av ventilerade patienter under intensivvård ska Profast administreras som en kontinuerlig infusion. Doseringen baseras på önskat sederingsdjup. I normala fall kan önskad sedering uppnås med doser från 0,3 till 4,0 mg propofol/kg kroppsvikt per timme (se avsnitt 4.4).

Profast får inte användas för sedering av barn som är 16 år eller yngre, i samband med intensivvård.

Administrering av Profast med hjälp av ett Target Controlled Infusion (TCI) system rekommenderas inte för sedering under intensivvård.

Sedering av vuxna vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp

Under administrering av Profast måste patienten övervakas kontinuerligt avseende på tecken på sänkt blodtryck, luftvägsobstruktion och syrebrist och sedvanlig akututrustning måste finnas omedelbart tillgänglig.

För induktion av anestesi krävs i de flesta fall 0,5–1 mg propofol/kg kroppsvikt administrerat under 1–5 minuter. För underhåll av anestesi baseras dosen på önskat sederingsdjup och ligger vanligen mellan 1,5 och 4,5 mg propofol/kg kroppsvikt per timme.

I tillägg till infusionen kan 10–20 mg Profast 10 mg/ml injiceras som bolus om snabb ökning av sederingsdjupet är nödvändig.

Lägre dos och långsammare administrering kan vara nödvändigt för patienter i riskgrupperna ASA III och

IV. Lägre dos kan också vara nödvändigt för patienter över 55 år.

Observera

Äldre patienter behöver lägre doser för induktion av anestesi med Profast. Patientens allmänna hälsotillstånd och åldern ska beaktas. Den lägre dosen ska ges långsammare och titreras efter patientens reaktion.

Infusionshastigheten och propofolkoncentrationen i blodet ska också vara lägre när Profast används för underhåll av anestesi och för sedering.

Ytterligare sänkning av dosen och infusionshastigheten krävs för patienter i riskgrupperna ASA III och IV. Bolusinjektioner (enstaka eller multipla) ska inte ges till äldre patienter eftersom det kan leda till cirkulations- och andningsdepression.

Profast 10 mg/ml

Sedering av barn från 1 månads ålder vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp

Dosering och tid mellan doserna väljs baserat på önskat sederingsdjup och kliniskt svar. För induktion av sedering behövs en dos på 1-2 mg Profast/kg kroppsvikt för de flesta pediatrika patienter. Underhåll av sedering uppnås genom titrering av Profast via en infusion tills önskat sederingsdjup har uppnåtts. De flesta patienter behöver 1,5-9 mg propofol/kg kroppsvikt per timme. Infusionen kan kompletteras med bolusdoser upp till 1 mg propofol/kg kroppsvikt om en snabb ökning av sederingsdjupet erfordras.

Profast 20 mg/ml

Sedering av barn från 3 års ålder vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp

Dosering och tid mellan doserna väljs baserat på önskat sederingsdjup och kliniskt svar. För induktion av sedering behövs en dos på 1-2 mg propofol/kg kroppsvikt för de flesta pediatrika patienter. Underhåll av sedering uppnås genom titrering av Profast via en infusion tills önskat sederingsdjup har uppnåtts. De flesta patienter behöver 1,5-9 mg propofol/kg kroppsvikt per timme.

Lägre doser kan vara nödvändigt för patienter i riskgrupperna ASA III och IV

Profast får inte användas för sedering av barn 16 år eller yngre under intensivvård.

Administreringssätt

Profast 10 mg/ml

Före användning måste gummiproppen rengöras med alkoholspray eller en servett doppad i alkohol. Öppnade behållare ska förstöras efter användning. Profast ges intravenöst, antingen utspädd med plastsprutor eller glasinjektionsflaskor eller som blandning med 5 % glukoslösning i PVC-påsar eller glasinjektionsflaskor.

Profast innehåller inte några antimikrobiella konserveringsmedel och växt av mikroorganismer underlättas på grund av dess sammansättning.

Emulsionen måste omedelbart dras upp i en steril spruta eller sterilt infusionsaggregat under aseptiska förhållanden när injektionsflaskans försegling brutits. Administreringen måste inledas **omedelbart**.

Strikt aseptisk teknik måste användas såväl för Profast som för den infusionsutrustning som används för infusionen. Tillsats av andra läkemedel eller vätskor i den pågående infusionen av Profast måste göras omedelbart intill kanylen.

Vid användning av Profast får inga mikrobiologiska filter användas.

Injektionsflaskans innehåll och infusionssystemet är endast avsett för **engångsanvändning** till **en** patient.

Infusion av ej utspätt Profast:

Vid infusion av ej utspätt Profast ska alltid en infusionspump eller volymetrisk pump användas.

En infusion av Profast från ett infusionssystem får pågå i högst 12 timmar, vilket är normal tidslängd för fettemulsioner. Efter infusionens slut, dock senast efter 12 timmar, får återstående mängd Profast eller infusionssystemet inte längre användas. Om så är nödvändigt måste infusionssystemet bytas ut.

Infusion av utspätt Profast:

Infusion av utspätt Profast måste alltid ske med ett kontrollerbart infusionssystem (byrett eller volymetrisk pump) för att förhindra oavsiktlig administrering av stora mängder Profast.

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

Maximal spädning får inte överskrida 1 del propofol per 4 delar glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för injektion, natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller natriumkloridlösning 1,8 mg/ml (0,18 %) och 40 mg/ml glukoslösning (4 %) för injektion (lägsta koncentration 2 mg propofol/ml). Blandningen ska beredas under aseptiska förhållanden (hela tiden under kontrollerade och validerade förhållanden) omedelbart före administrering och måste administreras inom 12 timmar efter beredning.

För att minska smärtan vid injektionsstället kan lidokain injiceras omedelbart före användning av Profast, alternativt kan Profast omedelbart före användningen blandas med lidokain för injektion utan konserveringsmedel (20 delar Profast med upp till 1 del lidokain för injektion 10 mg/ml (1 %) injektionslösning) under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Blandningen måste administreras inom 12 timmar.

Förvarningsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

De muskelrelaxerande läkemedlen atrakurium och mivakurium får inte administreras via samma intravenösa access som Profast utan föregående genomspolning.

Injektionsflaskorna ska skakas före användning.

Profast 20 mg/ml

Injektionsflaskorna ska skakas före användning.

Profast innehåller inte några antimikrobiella konserveringsmedel och växt av mikroorganismer underlättas tack på grund av sammansättning. Emulsionen måste därför användas **omedelbart**.

Strikt aseptisk teknik måste användas såväl för Profast som för den infusionsutrustning som används för infusionen. Tillsats av läkemedel eller vätska i den pågående infusionen av Profast måste göras omedelbart intill kanylen.

Vid användning av Profast får inga mikrobiologiska filter användas.

En infusion av Profast från ett infusionssystem får pågå i högst 12 timmar, vilket är normal tidslängd för fettemulsioner. Efter infusionens slut, dock senast efter 12 timmar, får återstående mängd Profast eller infusionssystemet inte längre användas. Om så är nödvändigt måste infusionssystemet bytas ut.

Profast får inte blandas med andra injektions- eller infusionslösningar. Samtidig administrering av Profast och glukos 50 mg/ml (5 %) injektionslösning, natriumklorid 9 mg/ml (9 %) injektionslösning eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) och glukos 40 mg/ml (4 %) injektionslösning och lidokain 10 mg/ml (1 %) för injektion, kan dock ges via Y-koppling nära injektionsstället.

För att minska smärtan vid injektionsstället ska Profast injiceras i en stor ven alternativt kan lidokainlösning för injektion administreras före induktion av anestesi med Profast.

De muskelrelaxerande läkemedlen atrakurium och mivakurium får inte administreras via samma intravenösa access som Profast utan föregående genomspolning.

Injektionsflaskans innehåll och infusionssystemet är endast avsett för *engångsanvändning* till *en* patient.

Behandlingstid

Profast får inte användas på patient i mer än 7 dagar.

4.3 Kontraindikationer

Ge inte Profast:

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen, sojabönor, jordnötter eller mot något av hjälpämnen i emulsionen som anges i avsnitt 6.1.
- för sedering av patienter 16 år eller yngre under intensivvård (se avsnitt 4.4).

Också ge inte Profast 20 mg/ml:

- för anestesi av barn under 3 år

4.4 Varningar och försiktighet

Under användning av Profast för sedering vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp måste patienten hela tiden övervakas avseende de första tecknen på sänkt blodtryck, luftvägsobstruktion och syrebrist.

I likhet med andra sederande läkemedel kan spontana rörelser förekomma hos patienten under kirurgiska ingrepp när Profast används för sedering. Vid ingrepp som kräver en orörlig patient kan sådana rörelser äventyra operationsresultatet.

Felaktig användning och beroende av propofol har rapporterats, främst bland hälso- och sjukvårdspersonal. Liksom med alla läkemedel för generell anestesi får det inte användas utan att fria luftvägar har säkerställts. Om så ej sker finns det risk för dödliga andningskomplikationer.

Efter användning av Profast måste det säkerställas att patienten har fullständigt återhämtat sig ur anestesi före utskrivningen.

I enstaka fall kan faser av postoperativ medvetslöshet förekomma när Profast används, vilka kan vara åtföljda av ökad muskeltonus. Detta kan inträffa oberoende av om patienten redan vaknat upp eller inte. Medvetandet återvänder spontant, men trots detta ska patienter under den medvetlösa perioden stå under noggrann observation.

Den nedsättning som orsakas av Profast varar oftast inte längre än 12 timmar. När effekterna av Profast förklaras för patienten, och när följande rekommendationer ges, ska läkaren ta hänsyn till typen av ingrepp, samtidiga läkemedel samt patientens ålder och allmäntillstånd.

- Patienten måste ha sällskap av en annan person på hemresan.
- Patienten måste känna till när manuella aktiviteter eller aktiviteter som kräver fingerfärdighet eller är riskfyllda (t.ex. framföra motorfordon) kan utföras igen.
- Patienten måste känna till att intag av andra sedativa (t.ex. bensodiazepiner, opiater, alkohol) kan förlänga perioden med och öka funktionsnedsättningen.

Liksom med andra intravenösa anestetika ska Profast administreras långsammare än vanligt och användas med särskilt försiktighet till patienter med nedsatt hjärt-, lung-, njur- och leverfunktion, hypovolemi eller nedsatt allmäntillstånd (se avsnitt 4.2).

Hjärt-, cirkulations- eller lunginsufficiens, liksom hypovolemi, ska om möjligt kompenseras innan

läkemedlet administreras.

Profast måste administreras med stor försiktighet och i kombination med intensiv övervakning till patienter med allvarlig hjärtmuskelskada.

Ett kraftigt blodtrycksfall kan göra det nödvändigt att ge plasmasubstitut, eventuellt vasokonstriktorer, och att administrera Profast med långsammare hastighet. Risken för ett kraftigt blodtrycksfall ska beaktas för patienter med reducerad kranskärls- eller cerebral perfusion och för patienter med hypovolemi.

Clearance av propofol är beroende av blodflödet. Om läkemedel som minskar hjärtminutvolymen används samtidigt minskar därför även clearance av propofol.

Propofol har ingen vagolytisk effekt. Användning har associerats med bradykardi, stundtals med allvarliga följder (hjärtstopp). I situationer där patienten redan har en hög vagal tonus, eller där Profast används i kombination med andra läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen, ska därför intravenös administrering av ett antikolinergikum övervägas före eller under anestesi med Profast.

Om Profast ges till patienter med epilepsi kan eventuellt ett krampanfall framkallas.

Innan Profast ges med upprepade doser eller under längre tid (> 3 timmar) till små barn (under 3 år) eller gravida kvinnor, ska nyttan och riskerna med det planerade ingreppet övervägas eftersom neurotoxicitet har rapporterats i prekliniska studier, se avsnitt 5.3.

Pediatrisk population

Profast rekommenderas inte till nyfödda eftersom denna patientgrupp inte har studerats tillräckligt. Farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2) tyder på att clearance av propofol är betydligt lägre hos nyfödda och varierar kraftigt mellan olika individer. Vid användning av doser som rekommenderas för äldre barn kan överdosering inträffa och leda till allvarlig cirkulationssvikt och andningsdepression (se avsnitt 4.8).

Profast 20 mg/ml

Profast 20 mg/ml rekommenderas inte till barn under 3 år eftersom en motsvarande titrering av Profast till små barn endast kan göras med svårighet beroende på de extremt små volymer som behövs.

Propofol får inte användas för sedering av patienter 16 år eller yngre under intensivvård, eftersom säkerheten och effekten av propofol inte har fastställts i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.3).

Att notera avseende intensivvård

Infusion med propofol emulsion för sedering under intensivvård är associerat med en rad metabola rubbningar och organsvikt, vilket kan leda till döden.

Dessutom har följande biverkningar rapporterats samtidigt: metabolisk acidosis, rbdomyolys, hyperkalemi, hepatomegali, njursvikt, hyperlipidemi, hjärtarytmi, Brugada-liknande EKG (sadel- eller tältformad ST-förhöjning i höger prekordiala avledningar [V1-V3] och konkava T-vågor) och/eller snabbt progredierande hjärtsvikt, som oftast inte svarade på understödande inotrop behandling.

Dessa biverkningar i kombination kallas även för ”propofolinfusionssyndromet”.

Dessa komplikationer sågs oftast hos patienter med allvarliga skullskador och hos barn med luftvägsinfektion, vilka hade fått högre doser än avsett för vuxna i avsikt att uppnå sedering under intensivvård.

Följande faktorer antas vara viktiga riskfaktorer för utveckling av denna komplikation: låg syremättnad i vävnaderna, allvarlig neurologisk skada och/eller sepsis; höga doser av ett eller flera av följande läkemedel: vasokonstriktorer, steroider, inotropa läkemedel och/eller propofol (vanligtvis vid doser överstigande 4 mg propofol/kg kroppsvikt per timme i mer än 48 timmar).

Förskrivande läkare ska vara medveten om risken för dessa oönskade effekter hos patienter som har de riskfaktorer som beskrivs ovan, och omedelbart avbryta användningen av propofol om de symtom som beskrivs ovan utvecklas. Alla sederande läkemedel och alla läkemedel som används under intensivvård ska titreras på sådant sätt att optimal syrgastillförsel garanteras och de hemodynamiska parametrarna förblir optimala. Om sådana ändringar av behandlingen sker ska patienter med förhöjt intrakraniellt tryck få lämplig behandling som bidrar till den cerebrala perfusionen. Behandlande läkare ska se till att den rekommenderade dosen på 4 mg propofol/kg kroppsvikt per timme inte överskrider, i största möjliga mån.

Särskild försiktighet ska iaktas hos patienter som har rubbning i lipidmetabolismen eller andra störningar som innebär att fettemulsioner måste användas med försiktighet.

Kontroll av parametrar för lipidmetabolismen rekommenderas om Profast används till patienter som misstänks ha förhöjda blodlipider. Administrering av Profast ska justeras på lämpligt sätt om analysen tyder på en rubbning av lipidmetabolismen. Om patienten samtidigt får parenteral nutrition ska den mängd lipider som ges i Profast inräknas. 1,0 ml Profast innehåller 0,1 g fett.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med mitokondriell sjukdom. Sjukdomen kan blossa upp hos dessa patienter om anestesi används, eller om ett kirurgiskt ingrepp eller intensivvårdsbehandling utförs. Hos dessa patienter rekommenderas upprätthållande av normal kroppstemperatur, administrering av kolhydrater och tillräcklig vätsketillförsel. De tidiga tecknen på en exacerbation vid en mitokondriesjukdom och propofolinfusionssyndromet kan vara lika varandra.

Profast innehåller inte några antimikrobiella konserveringsmedel och växt av mikroorganismer underlättas på grund av dess sammansättning.

Om Profast ges i kombination med lidokain måste det noteras att lidokain inte får ges till patienter med ärftlig akut porfyri.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Profast är kompatibelt med andra läkemedel för anestesi (premedicinering, muskelrelaxantia, inhalationsanestetika, analgetika, lokalanestetika). Vid procedurer med regional anestesi kan mindre doser Profast behövas. Inga tecken på allvarliga interaktioner har observerats. Vissa av de medel som omnämns kan sänka blodtrycket eller påverka andningsfunktionen och ge kumulativa effekter med Profast. En kraftig blodtrycksminskning vid induktion av anestesi med propofol har rapporterats hos patienter som behandlats med rifampicin.

Om även opiater ges före anestesi kan apné förekomma oftare och vara mer långvarigt.

Hos patienter som tar valproat har ett behov av lägre doser propofol observerats. Vid samtidig användning kan minskning av propofoldosen övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av propofol under graviditet har inte påvisats. Profast ska därför endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt.

Profast passerar placenta och kan påverka vitala funktioner hos nyfödda (se även avsnitt 5.3). Propofol kan användas som anestetikum vid avbrytande av graviditet.

Höga doser (mer än 2,5 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion eller 6 mg propofol/kg kroppsvikt/timme för underhåll av anestesi) ska undvikas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning

Studier rörande ammande mödrar visar att propofol passerar över i bröstmjölk i små mängder. Ammande mödrar ska därför göra ett uppehåll i amningen i upp till 24 timmar efter administrering av propofol och kassera all bröstmjölk under denna tid.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Efter administrering av Profast ska patienten övervakas under en lämplig tidsperiod. Patienten ska informeras om att förmågan att vistas säkert ute i trafiken och att använda maskiner kan vara nedsatt under en tid efter administrering av Profast. Den nedsättning som orsakas av Profast varar oftast inte längre än 12 timmar (se avsnitt 4.4). Vid utskrivning måste patienten ha sällskap hem av en annan person, och får inte dricka alkohol.

4.8 Biverkningar

Induktion och underhåll av anestesi och sedering med propofol är oftast en lindrig procedur med endast få tecken på excitation. De oftast rapporterade biverkningarna är farmakologiskt förväntade effekter av anestetika/sedativa, till exempel hypotoni och andningsdepression. De biverkningar som observerats hos patienter vid användning av propofol är av en typ, allvarlighetsgrad och frekvens som beror på patientens hälsotillstånd, typen av ingrepp och de behandlingsåtgärder som sätts in. Biverkningsfrekvensen delas in i följande kategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har särskilt observerats:

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi), som kan omfatta angioödem, bronkospasm, erytem och hypotoni
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Metabol acidosis ⁵ , hyperkalemi ⁵ , hyperlipidemi ⁵
Psykiska störningar	Ingen känd frekvens	Eufori under uppvakningsfasen, missbruk och beroende av läkemedlet ⁸
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Spontana rörelser och muskelryckningar under induktion av anestesi, huvudvärk under uppvakningsfasen
	Sällsynta	Yrsel, frossa och köldkänsla under uppvakningsfasen, episoder liknande epilepsi med krampfall och opistotonus under induktions-, underhålls- och uppvakningsfasen (kan i mycket sällsynta fall vara fördröjda i några timmar till några dagar)

	Mycket sällsynta	Postoperativ medvetslöshet (se även avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Ofrivilliga rörelser
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi ¹
	Mycket sällsynta	Lungödem
	Ingen känd frekvens	Arytmi ⁵ , hjärtsvikt ^{5,7}
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni ²
	Mindre vanliga	Trombos och flebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hyperventilation och hosta under induktion av anestesi, övergående apné under induktion av anestesi
	Mindre vanliga	Hosta under underhåll av anestesi
	Sällsynta	Hosta under uppvakningsfasen
	Ingen känd frekvens	Andningsdepression (beroende på dosen)
Magtarmkanalen	Vanliga	Hicka under induktion, illamående och kräkningar under uppvakningsfasen
	Mycket sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatomegali ⁵
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Rabdomyolys ^{3,5}
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Missfärgad urin efter längre tids administrering av Profast
	Ingen känd frekvens	Njursvikt ⁵
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Sexuell disinhibition
	Ingen känd frekvens	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Lokal smärta under första injektionen ⁴
	Vanliga	Värmevallningar under induktion av anestesi
	Mycket sällsynta	Allvarliga vävnadsreaktioner och vävnadnekros ⁹ efter felaktig extravaskulär applicering
	Ingen känd frekvens	Lokal smärta, svullnad efter felaktig extravaskulär applicering
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Brugada-liknande EKG ^{5,6}
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket sällsynta	Postoperativ feber

Efter samtidig administrering av lidokain kan följande biverkningar inträffa: yrsel, kräkningar, dåsighet, konvulsioner, bradykardi, arytm och chock.

Sojaolja kan i mycket sällsynta fall orsaka allergiska reaktioner.

- 1 Allvarlig bradykardi är sällsynt; enstaka fall av progression som lett till asystole har rapporterats.
- 2 Det sjunkande blodtrycket kan ibland göra det nödvändigt att ge plasmastitut och administrera Profast långsammare.
- 3 Rabdomyolys rapporterades som en mycket sällsynt biverkning om Profast gavs i så höga doser som 4 mg propofol/kg kroppsvikt per timme för sedering under intensivvård.
- 4 Detta kan i de flesta fall undvikas genom samtidig administrering av lidokain och genom att läkemedlet ges i större vener i underarmen eller armvecket.
- 5 En kombination av dessa biverkningar, även kallat ”propofolinfusionssyndrom”, kan inträffa hos

mycket sjuka patienter som ofta har multipla riskfaktorer för dessa komplikationer (se även avsnitt 4.4).

- 6 Brugadas syndrom – förlängt ST-intervall och konkava T-vågor på EKG.
- 7 Snabbt progredierande hjärtsvikt (i vissa fall med dödlig utgång) hos vuxna, som inte kunde behandlas med stödjande inotropa läkemedel.
- 8 Felaktig användning och beroende av propofol, främst av hälso- och sjukvårdspersonal.
- 9 Nekros har rapporterats i fall med försämrat vävnadsstatus.

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

Överdoser kan leda till cirkulationssvikt och andningsdepression. Vid apné krävs artificiell ventilation. Vid cirkulationssvikt ska sedvanliga åtgärder vidtas, såsom att sänka patientens huvudända och/eller ge plasmastitut och vasokonstriktorer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga allmänanestetika
ATC-kod: N01AX10.

Efter intravenös injektion sätter Profasts hypnotiska effekt in snabbt. Induktionstiden beror på injektionshastigheten och är normalt 30 till 40 sekunder. Effekten är kortvarig på grund av den snabba metabolismen och utsöndringen (4-6 minuter). Verkningsmekanismen är inte helt känd, liksom med alla generella anestetika. Man tror emellertid att propofol utövar sin sederande eller anestetiska effekt genom positiv modulering av den hämmande effekten hos neurotransmittorn GABA via ligandstyrda GABA_A-receptorer.

När doseringsriktlinjerna följs kan en kliniskt relevant ackumulering av propofol efter multipla upprepade injektioner eller infusion uteslutas.

Begränsade studier av anestesiens varaktighet hos barn som får propofol visar att säkerheten och effekten kvarstår oförändrade i upp till 4 timmar.

Litteraturbaserade studier över användning av propofol på barn visar också att det inte finns några förändringar av säkerheten eller effekten när propofol används under längre behandlingar.

De flesta patienterna vaknar snabbt och är fullt medvetna.

Den bradykardi och det sänkta blodtryck som vid en del tillfällen observeras vid induktion av anestesi kan mest sannolikt tillskrivas en central vagoton effekt eller hämning av det sympatiska nervsystemets aktivitet. Cirkulationen normaliseras oftast snabbt vid fortsatt anestesi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Upp till 98 % av propofol är bundet till plasmaproteiner.

Efter intravenös administrering sjunker koncentrationen i blodet kraftigt initialt (alfa-fasen) på grund av snabb distribution i organismen. Halveringstiden i alfa-fasen är 1,8–4,1 minuter.

Under elimineringsfasen, eller beta-fasen, minskar blodkoncentrationen långsammare. Halveringstiden i denna fas är 34–64 minuter.

Under en längre observationstid kan ett så kallat djupt kompartiment utvecklas. Halveringstiden i denna fas (gamma-fasen) för blodkoncentrationen är 184–382 minuter.

Den initiala distributionsvolymen V är 22–76 liter och den totala distributionsvolymen V_d är 387–1 587 liter.

Propofol har en stor distributionsvolym och elimineras snabbt från kroppen (total clearance 1,5 till 2 liter/min). Elimineringen sker genom metabolism, huvudsakligen i levern, där inaktiva konjugat av propofol och motsvarande hydrokinon bildas beroende på blodflödet, och utsöndras via njurarna.

Efter en intravenös engångsdos av 3 mg propofol/kg ökade clearance av propofol per kg kroppsvikt beroende på patientens ålder på följande sätt: genomsnittlig clearance hos nyfödda < 1 månads ålder ($n = 25$) med 20 ml/kg/min var betydligt lägre än hos äldre barn ($n = 36$, ålder 4 månader till 7 år). Hos nyfödda sågs även en betydande variabilitet (3,7–78 ml/kg/min). På grund av de begränsade studieresultaten, som tyder på omfattande variabilitet, kan ingen dosrekommendation ges för denna åldersgrupp.

När det gäller äldre barn var genomsnittlig clearance av propofol efter en enstaka bolusadministrering om 3 mg propofol/kg 37,5 ml/kg/min hos barn i åldern 4–24 månader ($n = 8$), 38,7 ml/kg/min hos barn i åldern 11–43 månader ($n = 6$), 48 ml/kg/min hos barn i åldern 1–3 år ($n = 12$) och 28,2 ml/kg/min hos barn i åldern 4–7 år ($n = 10$). Som jämförelse var genomsnittlig clearance hos vuxna 23,6 ml/kg/min ($n = 6$).

Propofol metaboliseras främst i levern. Glukuronider av propofol samt glukoronider liksom sulfatkonjugat av 2,6-diisopropyl-1,4-kinol återfinns som metaboliter. 40 % av den administrerade dosen finns i form av glukuronid av propofol. Alla metaboliter är inaktiva. Cirka 88 % av administrerat propofol utsöndras i urinen form av metaboliter, och cirka 0,3 % utsöndras oförändrat i avföringen.

Biotillgänglighet:

Intravenös administrering: 100 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Intravenös LD₅₀ hos mus är 53 mg och hos råtta 42 mg propofol per kg kroppsvikt.

Kronisk toxicitet

Prövningar av kronisk toxicitet har utförts på råtta och hund. Doser på 10–30 mg propofol/kg kroppsvikt administrerade dagligen eller 2–3 gånger i veckan i upp till en månad som infusion. Det fanns inga indikationer på toxiska effekter eller patologiska förändringar.

Mutagen effekt

In vitro-studier på *Salmonella thyphimurium* (Ames test) och *Saccharomyces cerevisiae* samt *in vivo*-studier på mus och kinesisk hamster visade inte några indikationer på mutagena effekter.

Reproduktionstoxicitet

Profast passerar genom placenta. Embryotoxicitetsstudier på råtta och kanin visade ingen indikation på

teratogena effekter.

Publicerade studier på djur (inklusive primater) med doser som resulterar i lätt till måttlig anestesi tyder på att användning av anestesiläkemedel under perioden då hjärnan har snabb tillväxt eller under synaptogenes resulterar i cellförlust under hjärnans tillväxtperiod som kan vara förknippad med långvariga kognitiva nedsättningar. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är inte känd.

Profast passerar över i bröstmjolk. Det finns inga erfarenheter av användning på människa under graviditet och amning.

Karcinogenitet

Inga långtidsstudier av potentialen att orsaka tumörer har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sojaolja, raffinerad
Medellånga triglycerider
Glycerol
Ägglecitin
Natriumoleat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Profast 10 mg/ml

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

Profast 20 mg/ml

Profast får inte blandas med andra lösningar för injektion eller infusion. För ytterligare detaljer se avsnitt 6.6.

De muskelrelaxerande läkemedlen atrakurium och mivakurium får inte administreras via samma intravenösa access som Profast utan föregående genomspolning (se avsnitt 4.2).

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter det första öppnandet: Använd omedelbart.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats vara 12 timmar vid 25 °C.

Profast 10 mg/ml

Hållbarhet efter spädning: Blandningen ska beredas aseptiskt (hela tiden under kontrollerade och validerade förhållanden) omedelbart före administrering, måste ges inom 12 timmar efter beredningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Profast 10 mg/ml

Färglös injektionsflaska av glas (typ II) om 20 ml med en grå bromobutylgummipropp och aluminiumlock försett med flip-off skiva av plast. Förpackningar om 1, 5 och 10 enheter.

Färglös injektionsflaska av glas (typ II) om 50 ml med en grå bromobutylgummipropp och aluminiumlock försett med flip-off skiva av plast. Förpackningar om 1 och 10 enheter.

Färglös injektionsflaska av glas (typ II) om 100 ml med en grå bromobutylgummipropp och aluminiumlock försett med flip-off skiva av plast. Förpackningar om 1 och 10 enheter.

Profast 20 mg/ml

Färglös injektionsflaska av glas (typ II) om 50 ml med en grå bromobutylgummipropp och aluminiumlock försett med flip-off skiva av plast. Förpackningar om 1 och 10 enheter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Behållaren ska skakas före användning.

Profast 10 mg/ml

Profast får endast blandas med följande produkter: glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller natriumkloridlösning 1,8 mg/ml (0,18 %) och 40 mg/ml glukoslösning (4 %), och lidokain lösning för injektion 10 mg/ml (1 %) utan konserveringsmedel (se avsnitt 4.2

Administreringsätt, Infusion av utspädd Profast). Den slutliga koncentrationen av propofol får inte vara lägre än 2 mg propofol/ml.

Samtidig administrering av Profast tillsammans med glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller natriumkloridlösning 1,8 mg/ml (0,18 %) och 40 mg/ml glukoslösning (4 %) via en Y-koppling nära injektionsstället är möjlig.

Profast 20 mg/ml

Profast får inte blandas med andra lösningar för injektion eller infusion. Samtidig administrering av glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller natriumkloridlösning 1,8 mg/ml (0,18 %) och 40 mg/ml glukoslösning (4 %) och lidokain lösning för injektion 10 mg/ml (1 %) utan konserveringsmedel kan administreras via en Y-koppling nära injektionsstället.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Profast 10 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion: 27983

Profast 20 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion: 27984

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.10.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 28.4.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.07.2023