
Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propofol Primex 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää:

propofolia 10 mg

Siten

- yksi 20 ml:n ampulli sisältää : 200 mg propofolia
- yksi 50 ml:n injektiopullo sisältää : 500 mg propofolia
- yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää : 1000 mg propofolia

Apuaineet:

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää

Puhdistettua soijaöljyä 50 mg

Natriumia 0,03 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, emulsio

Valkoinen, maitomainen öljy/vedessä -emulsio

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Propofol Primex 10 mg/ml on lyhytvaikutteinen laskimoon annettava yleisanesteetti, jota käytetään:

- yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon aikuisille ja yli 1 kuukauden ikäisille lapsille
- sedaatioon diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, joko yksinään tai yhdessä paikallisen tai regionaalisen anestesian kanssa, aikuisille ja yli 1 kuukauden ikäisille lapsille
- hengityslaittehoidossa olevien yli 16-vuotiaiden potilaiden sedaatioon tehohoidossa

4.2. Annostus ja antotapa

Varoitus

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta suositellaan vain anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäreiden käyttöön sairaaloissa tai hyvin varustelluilla poliklinikoilla. Verenkiertoa ja hengitystoimintaa on tarkkailtava jatkuvasti (esimerkiksi EKG, pulssioksimetri) ja tarvittavat välineet potilaan hengitysteiden avoimena pitämistä, tekohengitystä ja muuta elvytystä varten tulee olla välittömästi saatavilla koko ajan.

Kirurgista tai diagnostista toimenpidettä suorittavan henkilön ei tule itse antaa Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta.

Propofol Primex 10 mg/ml -injektio-/infuusionesteen lisäksi tarvitaan yleensä analgeetteja.

Suositteltu annostus ja hoidon kesto

Propofol Primex 10 mg/ml annostellaan laskimoon. Annos sovitaan yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

- ***Aikuisten yleisanestesia***

Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol Primex 10 ml/mg tulee antaa vasteen mukaan (20–40 mg propofolia joka kymmenes sekunti), kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti.

Useimmat alle 55-vuotiaat aikuiset potilaat tarvitsevat yleensä propofolia 1,5–2,5 mg /kg. Tätä vanhemmat potilaat ja etenkin ne sydämen toiminnanvajauksesta kärsivät potilaat, jotka kuuluvat ASA-luokkiin III ja IV, tarvitsevat propofolia vähemmän. Näille potilaille Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen kokonaisannosta voidaan vähentää minimiinsä, eli 1 mg propofolia /kg, ja antonopeutta tulee hidastaa (noin 2 ml, vastaten 20 mg propofolia, 10 sekunnin välein).

Anestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta joko jatkuvana infuusiona tai toistuvina bolus-injektioina. Jos käytetään toistuvia bolus-injektioita, lisäannoksina voidaan antaa 25–50 mg (2,5–5,0 ml) Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta kliinisen vasteen mukaan. Kun anestesiaa pidetään yllä jatkuvalla infuusiolla, annostustarve on yleensä 4–12 mg/kg/h.

Vanhuksia, huonokuntoisia, ASA- III ja IV luokkien potilaita samoin kuin hypovoleemisia potilaita hoidettaessa annoksen pienentäminen edellä mainitusta voi olla tarpeen, riippuen potilaan kliinisestä tilasta ja käytetystä anestesianteeniikasta.

- ***Yli kuukauden ikäisten lasten yleisanestesia***

Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol Primex 10 mg/ml -valmiste tulee antaa hitaasti kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Annos tulee sovittaa iän ja/tai painon mukaan.

Useimmat yli 8-vuotiaat potilaat tarvitsevat propofolia anestesian induktioon yleensä n. 2,5 mg /kg. Nuoremmilla, erityisesti 1 kk – 3 vuoden ikäisillä lapsilla saatetaan tarvita suurempia annoksia (2,5–4 mg /kg).

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

Yleisanestesian ylläpito:

Yleisanestesiaa voidaan ylläpitää infuusiolla, jonka nopeus vaihtelee huomattavasti potilaskohtaisesti, tai toistetuilla bolus-injektioilla. Tyydyttävä anestesiataaso saavutetaan tavallisesti infuusionopeudella 9–15 mg/kg/h. Nuoremmilla lapsilla, erityisesti 1 kk – 3 vuoden ikäisillä, voidaan tarvita suurempia annoksia. Annos säädetään yksilöllisesti, ja erityisesti on huolehdittava riittävästä kivunlievityksestä, ks. myös kohta 4.4.

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

Ylläpilotutkimuksissa valmisteen käyttöaika alle 3-vuotiaiden lasten hoidossa oli yleensä noin 20 minuuttia ja pisimmillään 75 minuuttia. Noin 60 minuutin enimmäisaikaa ei pitäisi ylittää, ellei siihen ole erityistä syytä, kuten maligni hypertermia, jolloin inhalaatioanesteettien käyttöä on vältettävä.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta ei suositella vastasyntyneille, koska lääkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä, ks. kohta 4.4.

- ***Ventiloitujen tehohoitopotilaiden sedaatio osana tehohoitoa***

Tehohoitopotilaiden sedaatiossa valmiste suositellaan annettavaksi jatkuvana infuusiona. Infuusionopeus määritetään toivotun sedaation syvyyden mukaan. Useimmilla potilailla riittävä sedaatio saavutetaan annoksella 0,3–4,0 mg propofolia/kg/h, ks. myös kohta 4.4. Propofolia ei pidä käyttää 16-vuotiaiden tai sitä nuorempien sedaatioon tehohoidossa, ks. kohta 4.3. Propofolin antamista Diprifusor TCI (Target Controlled Infusion) -systeemillä ei suositella potilaiden sedaatioon tehohoidossa.

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

Käytettäessä valmistetta sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä, on annos ja annosnopeus sovitettava kliinisen vasteen mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi 0,5–1 mg/kg 1–5 minuutin aikana annettuna. Sedaation ylläpidossa voidaan Propofol Primex 10 mg/ml annos titrata toivotun sedaatiotason saavuttamiseksi. Useimmat potilaat tarvitsevat 1,5–4,5 mg/kg/h. Mikäli sedaatiota halutaan syventää nopeasti, voidaan infuusiota täydentää 10–20 mg:n suuruisilla (1–2 ml) Propofol Primex 10 mg/ml -bolusannoksilla. Yli 55-vuotiaat potilaat ja ASA-luokkien III ja IV potilaat voivat tarvita Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta vähemmän, ja annostusnopeutta voidaan joutua pienentämään.

- ***Yli 1 kuukauden ikäisten lasten sedaatio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä***

Propofol Primex 10 mg/ml valmisteen annos ja annosnopeus on sovitettava toivotun sedaation ja kliinisen vasteen mukaan. Useimmat lapsipotilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi 1–2 mg/kg. Toivottu sedaatio voidaan titrata infuusiolla, jonka nopeus on useimmilla potilaista 1,5–9 mg/kg/h. Mikäli sedaatiota halutaan syventää nopeasti, infuusiota voidaan täydentää boluksilla 1 mg/kg.

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

Antotapa ja hoidon kesto

- ***Antotapa***

Propofol Primex 10 mg/ml annostellaan injektiona tai jatkuvana infuusiona laskimoon joko laimentamattomana tai laimennettuna 50 mg/ml glukoosiliuoksella, 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella tai 1,8 mg/ml natriumkloridi- ja 40 mg/ml glukoosiliuoksella PVC-infuusiopusseissa tai lasisissa infuusiopulloissa.

Pakkauksia on ravistettava ennen käyttöä.

Ampullin kaulaosa tai injektiopullon kumitulpan pinta on puhdistettava denaturoidulla alkoholilla (sumute tai kosteuspyyhe) ennen käyttöä. Avatut pakkaukset on hävitettävä käytön jälkeen. Propofol Primex 10 mg/ml ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita, joten se voi toimia mikro-organismien kasvualustana. Siksi valmiste on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun tai infuusiolaitteistoon välittömästi ampullin avaamisen tai injektiopullon sinetin rikkomisen jälkeen. Anto on tämän jälkeen aloitettava viipymättä. Aseptiikkaa täytyy ylläpitää sekä Propofol Primex 10 mg/ml -injektio-/infuusionesteen että infuusiövälineiden suhteen koko infuusion ajan. Kaikki lääkevalmisteet ja nesteet, joita lisätään tiputettavaan Propofol Primex -infuusion, on annosteltava lähelle kanyylikohtaa. Propofol Primex 10 mg/ml -injektio-/infuusionestettä ei saa antaa sellaisten infuusiolaitteiden kautta, joissa on mikrobiologiset suodattimet.

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

Laimentamattoman Propofol Primex 10 mg/ml:n infuusio:

Annettaessa Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta jatkuvana infuusiona on suositeltavaa, että infuusionopeuksien tarkkailuun käytettäisiin aina byrettejä, tipanlaskijoita, ruiskupumppuja tai volumetrisiä infuusiopumppuja. Kuten kaikkien rasvaemulsioiden parenteraalisessa annossa on tapana, ei jatkuvan Propofol Primex 10 mg/ml -infuusion kesto saa ylittää 12 tuntia yhdestä infuusiolaitteistosta annettuna. Infuusiolinja ja Propofol Primex -valmistetta sisältävä säiliö on hävitettävä ja vaihdettava uusiin viimeistään 12 tunnin kuluttua. Infuusion tai infuusiolaitteiston vaihtamisen jälkeen ylijäänyt Propofol Primex 10 mg/ml -valmiste on hävitettävä.

Laimennetun Propofol Primex 10 mg/ml:n infuusio:

Annettaessa laimennettua Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta infuusiona tulee aina käyttää byrettejä, tipanlaskijoita, ruiskupumppuja tai volumetrisiä infuusiopumppuja infuusionopeuden tarkkailuun. Siten vältetään vahingossa infusoimasta suuria määriä laimennettua Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta.

Maksimilaimennos ei saa ylittää 1 osaa Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta ja 4 osaa 50 mg/ml glukoosiliuosta, 9 mg/ml natriumkloridiliuosta tai 1,8 mg/ml natriumkloridi- ja 40 mg/ml glukoosiliuosta (minimikonsentraatio 2 mg propofolia/ml). Laimennos on valmistettava aseptisesti välittömästi ennen antamista ja se on käytettävä 6 tunnin sisällä valmistamisesta.

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

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta voidaan sekoittaa säilytysaineettoman 10 mg/ml lidokaiini-injektionesteen kanssa kivun vähentämiseksi alkuinjektion aikana (sekoita 20 osaa Propofol Primex 10 mg/ml korkeintaan yhteen osaan 10 mg/ml lidokaiini-injektionestettä). Lidokaiinin käyttöön liittyvät erityiset riskit, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

Ennen kuin annetaan lihasrelaksanteja atrakuuria tai mivakuuria Propofol Primex 10 mg/ml injektion/infuusion jälkeen saman laskimoyhteyden läpi, on suositeltavaa, että linja huuhdellaan ennen lääkkeen antoa.

Propofolia voidaan käyttää myös tavoiteohjattuna infuusiona (Target Controlled Infusion, TCI). Annostus lasketaan eri tavoin markkinoilla oleville eri laitteille. Katso annossuositukset laitevalmistajan käyttöohjeista.

- **Hoidon kesto**

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta voidaan antaa enintään 7 päivän ajan.

4.3. Vasta-aiheet

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta ei saa käyttää

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta saa antaa vain anestesian käyttöön koulutuksen saanut henkilö (tai kuin asianmukaista, potilaiden tehohoitoon koulutuksen saanut lääkäri).

Potilaita on tarkkailtava jatkuvasti ja anestesian aikana on varmistettava jatkuva ja välitön valmius

hengitysteiden tukkeutumisen estämiseen, hengitystuen antamiseen ja muihin elvytystoimenpiteisiin. Sama henkilö, joka suorittaa diagnostiset tai kirurgiset toimenpiteet, ei saa annostella propofolia.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen väärinkäyttöä ja riippuvuutta on raportoitu pääasiassa terveydenhuollon ammattilaisilla. Kuten muilla yleisanesteeteilla, Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen annostelu ilman valmiutta avointen hengitysteiden turvaamiseen voi johtaa fataaleihin hengitystiekomplikaatioihin.

Kun Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta käytetään kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden sedaatioon potilaan tajunnan säilyessä, potilasta on seurattava huolellisesti hypotensiota, hengitysteiden ahtautumista ja happisaturaation laskua ennakoivien merkkien varalta.

Kuten muita yleisanesteetteja käytettäessä, potilaalla voi esiintyä tahattomia liikkeitä, kun Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta käytetään leikkaustoimenpiteiden sedaatioon. Valmistetta on annosteltava varoen, kun tehtävän toimenpiteen kannalta äkilliset liikkeet ovat erityisen haitallisia, kuten esim. silmäkirurgiassa.

Ennen kotiuttamista on varmistuttava siitä, että potilas on täysin toipunut yleisanestesiasta. Yksittäistapauksissa voi esiintyä postoperatiivista tajuttomuutta, johon saattaa liittyä lisääntyntä lihasten tonusta. Tällaisen tajuttomuusjakson esiintyminen ei riipu siitä, onko potilas hereillä vai ei. Vaikka potilas palaakin tajuihinsa itsestään, on potilaan tilaa seurattava tarkoin koko tajuttomuusjakson ajan. Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen annon jälkeen tarvitaan riittävän pitkä seuranta-aika, ennen kuin potilas voidaan turvallisesti kotiuttaa toimenpiteen jälkeen. Propofolin aiheuttamaa suorituskyvyn laskua ei yleensä havaita enää 12 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen vaikutukset, toimenpiteeseen liittyvät seikat, samanaikaisesti annetut lääkkeet, potilaan ikä ja terveydentila on otettava huomioon, kun potilasta ohjeistetaan:

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

Kuten muitakin laskimonsisäisiä anestesia-aineita käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava, kun Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta annetaan potilaille, joilla on sydämen, hengityselimistön, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sekä hoidettaessa hypovolemisia, huonokuntoisia tai epilepsiapotilaita.

Propofolin puhdistuma riippuu maksan verenvirtauksesta, minkä vuoksi samanaikainen sydämen minuuttivolyymia vähentävä lääkitys vähentää myös propofolin puhdistumaa. Näille potilasryhmille Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta on annettava tavallista hitaammin, ks. kohta 4.2. Hypovolemia, sydämen vajaatoiminta, verenkierron lama tai heikentynyt hengityselimistön toiminta on pyrittävä hoitamaan mahdollisuuksien mukaan ennen kuin potilaalle annetaan Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteella ei ole vagolyyttistä vaikutusta ja sen käyttöön on raportoitu liittyneen bradykardiaa (joskus vaikea-asteisena) ja myös asystolea. Laskimoon annettavien antikolinergien käyttöä tulisi harkita ennen induktiota tai anestesian ylläpidon aikana, varsinkin tilanteissa, joissa vagaalinen tonus todennäköisesti on vallitsevana tai kun valmistetta käytetään yhdessä muiden todennäköisesti bradykardiaa aiheuttavien aineiden kanssa.

Ennen epilepsiapotilaan anestesiaa on varmistuttava siitä, että potilas on saanut antiepileptisen lääkityksen. Vaikka useissa tutkimuksissa on osoitettu propofolihoiton teho *status epilepticus* -potilaiden hoidossa, voi Propofol Primex 10 mg/ml -valmiste myös lisätä kohtausten riskiä epileptikoilla.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen käytössä on huomioitava potilaan mahdolliset rasvametabolian häiriöt tai sairaudet, joiden vuoksi lipidiemulsioiden käyttöä on rajoitettava.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen korvaamista muilla yleisanesteeteilla suositellaan potilailla, joilla on samanaikainen rifampisiinilääkitys. Propofolin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö voi johtaa merkittävään hypotensioon, ks. kohdat 4.5 ja 4.8.

Lapsipotilaat

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta ei suositella vastasyntyneille, koska lääkettä ei ole tutkittu riittävästi tässä ikäryhmässä. Farmakokineettiset tiedot, ks. kohta 5.2, osoittavat, että propofolin puhdistuma on merkittävästi alentunut vastasyntyneillä, joiden yksilöiden välinen vaihtelu oli lisäksi huomattava. Vanhempien lasten annossuositusten noudattaminen vastasyntyneillä voi johtaa yliannosteluun ja vakavaan sydän- ja verenkiertoelimistön lamaan.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta ei saa käyttää 16-vuotiaiden ja sitä nuorempien tehohoitopotilaiden sedaatioon, koska propofolin turvallisuutta ja tehoa tämän ikäryhmän sedaatiassa ei ole osoitettu, ks. kohta 4.3.

Varoitukset koskien erityisesti tehohoitoa

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

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

Tärkeimmät propofoli-infuusio-oireyhtymälle altistavat tekijät näyttävät olevan kudosten alentunut hapensaanti, vaikeat neurologiset vauriot ja/tai sepsis, sekä isoilla annoksilla annetut vasokonstriktorit, steroidit ja inotropit ja/tai Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen pitkäaikainen käyttö (yli 48 tuntia) yli 4 mh/kg/t annoksilla.

Lääkettä määrävien lääkäreiden on oltava varuillaan näiden tapahtumien varalta, jos potilas kuuluu yllä mainittuihin riskiryhmiin ja lopetettava Propofol Primex 10 mg/ml anto heti, jos yllä mainittuja oireita ilmaantuu. Kaikkien tehohoidossa käytettävien sedatiivisten ja terapeuttisten aineiden, mukaan lukien Propofol Primex 10 mg/ml annokset tulee titrata hapensaannin ja hemodynaamisten parametrien optimoimiseksi. Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurentunut kallonsisäinen paine ja matala verenpaine, sillä vaarana on huomattava aivojen perfuusiopaineen lasku. Potilaille, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine, tulee antaa sopivaa, aivoperfuusiopainetta avustavaa hoitoa näiden hoitomuutosten aikana. Yli 4 mg/kg/t annoksia tulee välttää, jos mahdollista.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen käytössä on huomioitava potilaan mahdolliset rasvametabolian häiriöt tai sairaudet, joiden vuoksi lipidiemulsioiden käyttöä on rajoitettava. Veren lipidipitoisuuksia suositellaan seurattavaksi, jos propofolia annetaan potilaille, joille liiallinen rasvan saanti muodostaa riskitekijän. Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen annosta tulee sovittaa asianmukaisesti, jos pitoisuudet osoittavat, että rasvojen puhdistuma elimistöstä on riittämätön. Jos potilas saa samanaikaisesti muuta laskimonsisäistä lipidiemulsiota, sen annoksesta on vähennettävä. Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen sisältämä rasvamäärä: 1,0 ml valmistetta sisältää 0,1 g rasvaa.

Lisävaroitukset

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

Valmisteen käyttöä ei suositella sähkösoikkihoidon yhteydessä.

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

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

Propofolin käyttö imettäville äideille, ks. kohta 4.6.

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta on käytetty spinaali- ja epiduraalianestesian yhteydessä sekä yhdessä muiden anestesian yhteydessä yleisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa (esilääkitykset, inhalaatioanesteetit, analgeetit, lihasrelaksantit, paikallispuudutusaineet) eikä farmakologista yhteensopimattomuutta ole tavattu. Jotkut näistä sentraalisesti vaikuttavista lääkevalmisteista voivat heikentää verenkierron ja hengityselimistön toimintaa, ja tämä vaikutus voi korostua, mikäli niitä käytetään yhdessä Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen kanssa. Samanaikainen käyttö bentsodiatsepiinien, parasymptolyttisten aineiden tai inhalaatioanesteettien kanssa pitkittää anestesiaa ja pienentää hengitystaajuutta.

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

Bradykardia ja sydämenpysähdys saattavat ilmaantua suksametoni- tai neostigmiinihoitojen jälkeen.

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

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

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

Käytettäessä Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta regionaalianestesian lisänä, saatetaan sen annosta joutua pienentämään.

Propofol Primex 10 mg/ml voi laskea merkittävästi verenpainetta rifampisiinia käyttävillä potilailla, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

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

4.6. Raskaus ja imetys

Propofolin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, ks. kohta 5.3.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta ei tule käyttää raskaana olevilla naisilla, ellei se ole välttämätöntä. Propofoli läpäisee istukan ja saattaa aiheuttaa vastasyntyneen lamaanuneisuutta.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta voi käyttää raskauden keskeytyksen yhteydessä.

Imettävillä äideillä tehdyt tutkimukset osoittavat propofolin erittyvän rintamaitoon pieninä määrinä. Tämän takia äitien tulee lopettaa rintaruokinta ja heittää rintamaito pois 24 tunnin ajan Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen annon jälkeen.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteella on merkittävä vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Riittävän toipumisen varmistamiseksi on potilasta Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen annon jälkeen seurattava riittävän pitkään heräämisen jälkeen. Potilasta on kiellettävä ajamasta autoa, käyttämästä koneita tai työskentelemästä mahdollisesti vaarallisissa tilanteissa. Propofol Primex 10 mg/ml -valmisteen aiheuttama suorituskyvyn lasku ei yleensä kestä kauemmin kuin 12 tuntia lääkkeen annosta, ks. kohta 4.4. Potilaalla on oltava saattaja, kun hänet kotiutetaan ja potilasta on kiellettävä nauttimasta alkoholia.

4.8. Haittavaikutukset

Propofolia käytettäessä anestesian induktio ja ylläpito ovat yleensä tasaisia, kiihotustilasta on vähän näyttöä. Tavallisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat farmakologisesti ennustettavia anestesia-aineiden/unilääkkeiden vaikutuksia, kuten hypotensio. Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta saavilla potilailla havaittujen haittavaikutusten ilmaantuvuus, luonne ja vaikeusaste voivat liittyä potilaan tilaan sekä operatiivisiin tai terapeuttisiin toimenpiteisiin. Vaikutukset riippuvat propofoliannoksen suuruudesta, mutta myös käytetystä esilääkityksestä ja muusta samanaikaisesta lääkityksestä. Etenkin seuraavia haittavaikutuksia on havaittu:

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Immuunijärjestelmä</i>	<u>Hyvin harvinainen</u> ($<1/10\ 000$)	Vakavat yliherkkyysoireet (anafylaksia), joihin voi liittyä: Quincken ödeema, bronkospasmi, eryteema tai hypotensio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Tuntematon (9)	metabolinen asidoosi (5) hyperkalemia (5) hyperlipidemia (5)

<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Tuntematon (9)	euforia väärinkäyttö, riippuvuus (8)
<i>Hermosto</i>	Yleinen (>1/100, <1/10)	päänsärky heräämisvaiheessa
	Harvinainen (>1/10 000, <1/1000)	epileptiformiset kouristukset, mukaan lukien opistotonus anestesian induktion, ylläpito- ja heräämisvaiheen aikana
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	postoperatiivinen tajuttomuus
	Tuntematon (9)	tahattomat liikkeet
<i>Sydän</i>	Yleinen (>1/100, <1/10)	bradykardia (1)
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	keuhkoödeema
	Tuntematon (9)	sydämen rytmihäiriöt (5) sydämen vajaatoiminta (5), (7)
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen (>1/100, <1/10)	hypotensio (2)
	Melko harvinainen (>1/1000, <1/100)	tromboosi ja flebiitti
	Tuntematon (9)	hypotensio yhteiskäytössä rifampisiinin kanssa
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen (>1/100, <1/10)	ohimenevä apnea anestesian induktion aikana
	Tuntematon (9)	Hengityslama (annoksesta riippuva)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen (>1/100, <1/10)	pahoinvointi ja oksentelu heräämisvaiheessa
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Tuntematon (9)	hepatomegalia (5)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	Tuntematon (9)	rabdomyolyyysi (3), (5)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	virtsan värjäytyminen pitkäaikaisen käytön jälkeen
	Tuntematon (9)	munuaisten vajaatoiminta (5)
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	seksuaalinen estottomuus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa</i>	Hyvin yleinen	paikallinen kipu induktiovaiheessa (4)

<i>todettavat haitat</i>	(>1/10)	
	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Kudosnekroosi (10) vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen
	<u>Tuntematon</u> (9)	Paikallinen kipu ja turvotus vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen
<i>Tutkimukset</i>	Tuntematon (9)	Brugada-tyyppinen EKG (5), (6)
<i>Vammat, myrkytykset ja toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot</i>	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	postoperatiivinen kuume

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

Muut:

Puhdistettu soijaöljy voi hyvin harvoin aiheuttaa allergisia reaktioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Laskimoon annetun Propofol Primex 10 mg/ml -injektion jälkeen anestesiavaikutus alkaa nopeasti. Injektionopeudesta riippuen anestesian induktio alkaa 30–40 sekunnin kuluttua. Vaikutusaika yhden bolus-annoksen jälkeen on lyhyt johtuen nopeasta metaboliasta ja erittymisestä (4–6 minuuttia).

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

Potilaat tulevat tajuihinsa nopeasti.

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

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

5.2. Farmakokineetiikka

Laskimoon annon jälkeen noin 98 % propofolista sitoutuu plasman proteiineihin.

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

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

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

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

annetusta annoksesta erittyä metaboliitteina virtsaan. Vain 0,3 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Lisääntymistoksisuustutkimukset ovat osoittaneet vaikutuksia liittyen propofolin farmakodynaamisiin ominaisuuksiin vain suurilla annoksilla.

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

Paikallista siedettävyyttä tutkittaessa lihaksensisäinen injektio aiheutti kudoksen vaurion injektioalueen ympärille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

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

6.2. Yhteensopimattomuudet

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

6.3. Kesto aika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi.

Ohjeiden mukaisen laimentamisen jälkeen: laimennosten annostelu on aloitettava välittömästi valmistelun jälkeen.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Ei saa jäätyä.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Värittömät tyyppin I lasiampullit sisältävät 20 ml emulsiota.

Värittömät tyyppin II lasi-injektiopullot, jotka sisältävät 50 tai 100 ml emulsiota, on suljettu bromobutylikumitulpilla.

Pakkauskoot:

lasiset ampullit: 5 x 20 ml

lasiset injektiopullot: 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet

Pakkauksia tulee ravistaa ennen käyttöä.

Jos ravistamisen jälkeen havaitaan kaksi kerrosta, valmistetta ei saa käyttää.

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

Käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä, ks. kohta 4.2.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta saa sekoittaa ainoastaan seuraavien kanssa: 50 mg/ml glukoosiliuoksen, 9 mg/ml natriumkloridiliuoksen tai yhdistetyn 40 mg/ml glukoosiliuoksen/1,8 mg/ml natriumkloridiliuoksen ja 10 mg/ml lidokaiinin kanssa.

Propofol Primex 10 mg/ml -valmistetta voidaan antaa yhdessä 50 mg/ml glukoosiliuoksen, 9 mg/ml natriumkloridiliuoksen tai 1,8 mg/ml natriumkloridi- + 40 mg/ml glukoosiliuoksen kanssa kolmitiehanan kautta lähelle injektiokohtaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Primex Pharmaceuticals Oy,
Mariankatu 21 C, 00170 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

26884

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.7.2009/25.2.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.8.2019