

PRODUKTRESUMÉ**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Propofol-Lipuro 10 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Propofol-Lipuro 10 mg/ml innehåller

| | per 1 ml | per 10 ml ampull | per 20 ml ampull eller injektionsflaska | per 50 ml injektionsflaska | per 100 ml injektionsflaska |
|----------|----------|---------------------|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Propofol | 10 mg | 100 mg | 200 mg | 500 mg | 1000 mg |

Hjälpämne med känd effekt

1 ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion innehåller
Sojaolja, raffinerad 50 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion.
Mjölkvit emulsion av olja-i-vatten.

4. KLINISKA UPPGIFTER**4.1 Terapeutiska indikationer**

Propofol-Lipuro 10 mg/ml är ett kortverkande intravenöst anestetikum för

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

4.2 Dosering och administreringsätt*Allmänna anvisningar*

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

Vanligen behöver analgetika ges som supplement till Propofol-Lipuro.

Dosering

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

- *Allmän anestesi hos vuxna*

Induktion av anestesi:

Vid induktion av anestesi ska Propofol-Lipuro titreras (20–40 mg/var 10:e sekund) i förhållande till patientens svar tills dess att kliniska tecken på anestesi kan konstateras. De flesta patienter som är yngre än 55 år brukar behöva 1,5–2,5 mg propofol/kg kroppsvikt. Dosen bör minskas till patienter över 55 år och till patienter i ASA-klass 3 och 4, särskilt de med nedsatt hjärtfunktion, och i dessa fall kan totaldosen Propofol-Lipuro 10 mg/ml behöva reduceras till cirka 1 mg/kg kroppsvikt. Till dessa patienter bör tillförseln ske långsammare (ca 2 ml, vilket motsvarar 20 mg, var 10:e sekund).

Underhåll av anestesi:

Anestesi underhålls genom tillförsel av Propofol-Lipuro som antingen kontinuerlig infusion eller upprepade bolusinjektioner. Om anestesi underhålls genom upprepade bolusinjektioner kan doser på 25–50 mg (2,5 ml–5,0 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml) ges efter kliniskt behov. Om anestesi underhålls genom kontinuerlig infusion behövs normalt doser om 4–12 mg/kg kroppsvikt/timme. Hos äldre, patienter med nedsatt allmäntillstånd, patienter i ASA-klass 3 eller 4, hypovolemiska patienter samt patienter med hypoproteinemi kan dosen behöva minskas ytterligare beroende på patientens tillstånd och anestestekniken som används.

Snabb administrering av bolusdoser (enstaka eller upprepade) ska inte ske till äldre eftersom det kan leda till kardiorespiratorisk depression.

- *Allmän anestesi hos barn över 1 månads ålder*

Induktion av anestesi:

Vid induktion av anestesi ska Propofol-Lipuro titreras långsamt tills kliniska tecken på anestesi observeras. Dosen ska justeras i förhållande till ålder och/eller kroppsvikt. Barn över 8 år behöver ca 2,5 mg propofol per kg kroppsvikt för induktion av anestesi. Yngre barn, särskilt i åldrarna mellan 1 månad och 3 år kan behöva högre doser (2,5–4 mg/kg kroppsvikt).

Underhåll av allmän anestesi:

Anestesi kan underhållas genom administrering av Propofol-Lipuro via infusion eller upprepade bolusinjektioner för att underhålla den grad av anestesi som fordras. Den nödvändiga administreringshastigheten varierar avsevärt mellan patienter men hastigheter inom intervallet 9–15 mg/kg/h uppnår vanligen en tillfredsställande grad av anestesi. Hos yngre barn särskilt mellan åldrarna 1 månad och 3 år kan högre doser behövas.

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

- *Sedering av ventilerade patienter i samband med intensivvård*

För sedering i samband med intensivvård rekommenderas att propofol ges i form av kontinuerlig infusion. Infusionstakten ska justeras enligt hur djup sedering som önskas. Tillfredsställande sedering uppnås vanligen med en infusionstakt på 0,3–4,0 mg/kg kroppsvikt/timme. (Se även avsnitt 4.4).

Propofol är inte indicerat för sedering av patienter under 16 år i samband med intensivvårdsbehandling (se avsnitt 4.3).

Administration av propofol med hjälp av s.k. TCI System (Target Controlled Infusion) rekommenderas inte för sedering på intensivvårdsavdelning.

- *Sedering av vuxna i samband med diagnostiska och kirurgiska ingrepp*

Vid sedering i samband med kirurgiska eller diagnostiska ingrepp bör dos och administreringstakt justeras i enlighet med det kliniska svaret. De flesta patienter behöver 0,5–1 mg/kg kroppsvikt givet över 1–5 minuter för att sedering ska inträda. Sedering underhålls genom titrering av Propofol-Lipuro

till önskat sederingsdjup. Normalt behövs 1,5–4,5 mg/kg kroppsvikt/timme. Infusionen kan kompletteras med bolusdoser om 10–20 mg (1–2 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml) om det är nödvändigt att snabbt öka sedationsdjupet.

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

Snabb administrering av bolusdoser (enstaka eller upprepade) ska inte ske till äldre eftersom det kan leda till kardiorespiratorisk depression.

- *Sedering av barn över 1 månads ålder vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp*

Doser och administreringshastigheter bör justeras efter önskat sederingsdjup och klinisk respons. För de flesta pediatrika patienter krävs 1–2 mg/kg kroppsvikt propofol för insättandet av sedering. Underhåll av sedering kan uppnås genom titrering av Propofol-Lipuro som infusion till önskad grad av sedering. För de flesta patienter fordras 1,5–9 mg/kg/h propofol. Infusionen kan kompletteras med bolusdoser upp till 1 mg/kg kroppsvikt om en snabb ökning av sederingsgraden är nödvändig.

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

Administreringssätt och behandlingstidens längd

- *Administreringssätt*

Intravenös användning

Propofol-Lipuro administreras utspädd genom injektion eller genom kontinuerlig infusion, antingen utspädd eller utspädd med glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml eller med natriumklorid 1,8 mg/ml och glukos 40 mg/ml (se även avsnitt 6.6).

Förpackningen ska skakas före användning.

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

Propofol-Lipuro innehåller inga antimikrobiella konserveringsmedel, vilket medför ökad risk för växt av mikroorganismer. Därför ska Propofol-Lipuro dras upp i en steril spruta eller ett sterilt infusionsaggregat under aseptiska förhållanden omedelbart efter det att ampullen har öppnats eller injektionsflaskans försegling har brutits. Tillförsel måste påbörjas utan dröjsmål. Såväl Propofol-Lipuro som infusionsutrustningen måste hållas bakteriefria under hela administreringsperioden. Eventuella tillsatser av läkemedel eller vätska under pågående infusion av Propofol-Lipuro ska tillföras nära kanylen. Om infusionsaggregat med filter används måste dessa vara genomsläppliga för lipider.

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

Infusion av utspädd Propofol-Lipuro

När Propofol-Lipuro ges i form av kontinuerlig infusion bör alltid byrett, droppräknare sprutpump eller volymetrisk infusionspump användas för att kontrollera infusionstakten.

På samma sätt som vid parenteral administrering av alla slags fettemulsioner, får kontinuerlig infusion av Propofol-Lipuro från **ett** och samma infusionsystem pågå i högst 12 timmar. Infusionsaggregatet och behållaren med Propofol-Lipuro måste kasseras och bytas ut minst var 12:e timma. Efter infusion eller byte av infusionsystem måste all överbliven Propofol-Lipuro kasseras.

Infusion av utspädd Propofol-Lipuro

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

Utspädningen får inte överstiga en del Propofol-Lipuro med 4 delar glukos 50 mg/ml eller natriumklorid 9 mg/ml, eller natriumklorid 1,8 mg/ml och glukos 40 mg/ml (minsta propofolkoncentration 2 mg/ml). Blandningen ska beredas aseptiskt omedelbart före administrering och måste ges inom 6 timmar efter beredning.

För att minska smärtan vid den första injektionen kan Propofol-Lipuro blandas med lidokain 10 mg/ml för injektion utan konserveringsmedel (blanda 20 delar Propofol-Lipuro med upp till 1 del lidokain för injektion 10 mg/ml).

De muskelrelaxerande läkemedlen atrakurium eller mivakurium får inte administreras via samma slang som Propofol-Lipuro utan föregående sköljning.

Propofol kan även användas som målstyrd infusion (Target Controlled Infusion). Eftersom det finns olika sätt att räkna ut den rekommenderade doseringen hänvisas till tillverkarens bruksanvisning för ifrågavarande apparat.

- Behandlingstid

Propofol-Lipuro kan administreras under maximalt 7 dagar.

4.3 Kontraindikationer

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

Propofol-Lipuro är kontraindicerat till barn under 16 år för sedering vid intensivvård. Säkerhet och effekt i dessa åldersgrupper har inte visats (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Propofol ska endast ges av personal utbildad i anestesi (eller, när så är lämpligt, av läkare med intensivvårdsutbildning).

Patienter ska stå under kontinuerlig övervakning och utrustning för att säkerställa fria luftvägar, ge artificiell ventilation eller syrgasbehandling samt annan utrustning för återupplivning ska hela tiden finnas omedelbart tillgänglig. Propofol ska inte administreras av samma person som genomför det diagnostiska eller kirurgiska ingreppet.

Missbruk och beroende av propofol, övervägande av hälso- och sjukvårdspersonal, har rapporterats. Liksom med andra narkosmedel kan tillförsel av propofol utan att fria luftvägar säkerställs medföra fatala luftvägskomplikationer.

När propofol administreras för att sänka medvetandegraden inför kirurgiska eller diagnostiska ingrepp ska patienter kontinuerligt övervakas avseende tidiga symtom på hypotoni, luftvägshinder och syrgasdesaturation.

Liksom med andra sedativa läkemedel kan ofrivilliga rörelser hos patienten förekomma när propofol används för sedering under kirurgiska ingrepp. Under ingrepp som kräver att patienten ligger helt stilla kan sådana rörelser utgöra en risk för operationsområdet.

Efter användning av propofol krävs en tillräcklig period för att säkerställa full återhämtning innan patienten skrivs ut. I mycket sällsynta fall kan användning av propofol vara associerat med period av postoperativ medvetlöshet, vilket kan åtföljas av förhöjd muskeltonus. Ibland kan detta föregås av en vakenhetsperiod. Även om återhämtning sker spontant ska lämplig vård av en medvetlös patient sättas in.

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

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

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

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

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

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

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

Patienter med hypoproteinemi kan löpa högre risk för biverkningar till följd av en högre fraktion av obundet propofol. Dosreduktion rekommenderas hos dessa patienter (se även avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Användning av propofol rekommenderas inte till nyfödda spädbarn eftersom tillräckliga erfarenheter från denna patientgrupp saknas. Farmakokinetisk information (se avsnitt 5.2) indikerar att clearance är märkbart lägre hos nyfödda och har en mycket hög variation mellan individer. Relativ överdosering skulle kunna uppstå vid administrering av doser rekommenderade för äldre barn och resultera i allvarlig kardiovaskulär depression.

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

Instruktioner avseende hantering på intensivvårdsavdelning

Användning av propofol för sedering på intensivvårdsavdelning har förknippats med förekomst av metabola störningar och organsystemsvikt som kan leda till döden. Rapporter har inkommit om kombinationer av följande: metabolisk acidosis, rhabdomyolys, hyperkalemi, leverförstoring, njursvikt, hyperlipidemi, hjärtarytmi, Brugada-liknande EKG (förhöjt ST-segment och nedtryckt T-våg) och snabbt tilltagande hjärtsvikt som vanligtvis inte svarar på inotrop understödande behandling. Kombinationer av dessa händelser har benämnts **propofolinfusionssyndrom**. Dessa händelser sågs främst hos patienter med allvarliga skallskador och barn med luftvägsinfektioner som fick doser som översteg dem som rekommenderas till vuxna för sedering på intensivvårdsavdelning.

Följande förefaller vara de största riskfaktorerna för utveckling av dessa händelser: minskad syretillförsel till vävnad, allvarlig neurologisk skada och/eller sepsis, hög dos av en eller flera av följande läkemedelsgrupper: kärksammandragande medel, steroider, inotropa medel och/eller propofol (vanligtvis vid doser över 4 mg/kg/timme under mer än 48 timmar).

Förskrivare ska noga uppmärksamma dessa händelser hos patienter med ovanstående riskfaktorer och omedelbart avbryta propofol när ovanstående tecken utvecklas. Alla sedativa och terapeutiska medel som används på intensivvårdsavdelningen ska titreras för att upprätthålla optimal syrgastillförsel och

hemodynamiska parametrar. Patienter med förhöjt intrakraniellt tryck bör ges passande behandling för att stödja det cerebrala perfusionstrycket medan behandlingen modifieras. Behandlande läkare påminns om att om möjligt inte överskrida doseringen 4 mg/kg/timme.

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

Om propofol administreras till patienter som misstänks löpa särskild risk för fettöverbelastning rekommenderas övervakning av lipidnivåerna i blodet. Administrering av propofol ska lämpligen justeras om övervakningen antyder otillräcklig förmåga att eliminera fett från kroppen. Om patienten samtidigt får andra intravenösa lipider ska en minskad mängd ges för att kompensera mängden lipider som infunderas som del av propofolformuleringen; 1,0 ml Propofol-Lipuro innehåller ungefär 0,1 g fett.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

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

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

Propofol och alla sprutor som innehåller propofol är endast avsedda för engångsbruk till en patient. I enlighet med fastställda riktlinjer för andra fettemulsioner får en infusion med propofol inte överskrida 12 timmar. Efter avslutat ingrepp eller efter 12 timmar, beroende på vilket som inträffar först, måste både propofolbehållaren och infusionsslangen kastas och bytas ut.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av propofol under graviditet har inte visats.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

Amning

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

Fertilitet

Inga tillgängliga data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

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

4.8 Biverkningar

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

Tabell över biverkningar

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|--|--------------------------------|--|
| <i>Immunsystemet:</i> | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Anafylaxi upp till anafylaktisk chock – kan omfatta angioödem, bronkospasm, erytem och hypotoni |
| <i>Metabolism och nutrition:</i> | Ingen känd frekvens (9) | Metabolisk acidosis (5), hyperkalemi (5), hyperlipidemi (5) |
| <i>Psykiska störningar:</i> | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Sexuell disinhibition |
| | Ingen känd frekvens (9) | Eufori, läkemedelsmissbruk och läkemedelsberoende (8) |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> | Vanliga (≥1/100, <1/10) | Huvudvärk under uppvaknande |
| | Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000) | Epileptiforma rörelser inklusive konvulsioner och opistotonus under induktion, underhåll och uppvaknande |
| | Mycket sällsynta (<1/10 000) | Postoperativ medvetslöshet |
| | Ingen känd frekvens (9) | Ofrivilliga rörelser |

| | | |
|---|---|---|
| <i>Hjärtat:</i> | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Bradykardi (1) |
| | Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) | Lungödem |
| | Ingen känd frekvens (9) | Hjärtarytmi (5), hjärtstillestånd, hjärtsvikt (5), (7) |
| <i>Blodkärl:</i> | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Hypotoni (2) |
| <i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i> | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Övergående apné under induktion |
| | Ingen känd frekvens (9) | Andningsdepression (dosberoende) |
| <i>Magtarmkanalen:</i> | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Illamående och kräkningar under uppvaknande |
| | Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) | Pankreatit |
| <i>Lever och gallvägar:</i> | Ingen känd frekvens (9) | Leverförstoring (5) |
| <i>Muskuloskeletal systemet och bindväv:</i> | Ingen känd frekvens (9) | Rabdomyolys (3), (5) |
| <i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i> | Ingen känd frekvens (9) | Priapism |
| <i>Njurar och urinvägar:</i> | Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) | Missfärgning av urinen efter långvarig administration |
| | Ingen känd frekvens (9) | Njursvikt (5) |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i> | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Lokal smärta vid induktion (4) |
| | Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) | Trombos och flebit vid injektionsstället |
| | Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) | Vävnadsnekros (10) efter oavsiktlig extravaskulär administration (11) |
| | Ingen känd frekvens (9) | Lokal smärta, svullnad och inflammation, efter oavsiktlig extravaskulär administration (11) |
| <i>Undersökningar:</i> | Ingen känd frekvens (9) | Brugada-likande EKG (5), (6) |
| <i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer:</i> | Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) | Postoperativ feber |

- (1) Allvarliga bradykardier är sällsynta. Det har förekommit isolerade fall av progression till asystoli.
- (2) Emellanåt kan hypotoni kräva tillförsel av intravenösa vätskor och en sänkt administreringshastighet för propofol.
- (3) Mycket sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats när propofol har givits vid doser överstigande 4 mg/kg/timme för sedering på intensivvårdsavdelning.
- (4) Kan minimeras genom att använda de större venerna i underarmen eller armbågsvecket. Med Propofol-Lipuro kan lokal smärta även minimeras genom samtidig administration av lidokain.
- (5) Kombinationer av dessa händelser, rapporterades som "propofolinfusionssyndrom", kan ses hos allvarligt sjuka patienter som ofta har multipla riskfaktorer för utveckling av dessa händelser, se avsnitt 4.4.
- (6) Brugada-likande EKG - förhöjt ST-segment och en nedtryckt T-våg i EKG.
- (7) Snabbt tilltagande hjärtsvikt (ibland med dödlig utgång) hos vuxna. Den hjärtsvikt som uppträdde i dessa fall svarade vanligen inte på inotrop understödjande behandling.
- (8) Missbruk och läkemedelsberoende av propofol, övervägande av hälso- och sjukvårdspersonal.
- (9) Ingen känd frekvens eftersom den inte kan beräknas från tillgängliga kliniska studiedata.
- (10) Nekros har rapporterats i fall där vävnadsviabiliteten har varit nedsatt.

- ⁽¹¹⁾ Behandlingen är symptomatisk och kan inkludera immobilisering och, om möjligt, upphöjning av den påverkade extremiteten, nedkylning, noggrann observation, konsultation med kirurg om nödvändigt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Oavsiktlig överdosering ger risk för försämrad hjärt- och lungfunktion.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism, farmakodynamisk effekt

Efter intravenös injektion har Propofol-Lipuro snabbt insättande hypnotisk effekt. Beroende på injektionstakt är tiden till induktion av anestesi mellan 30 och 40 sekunder. Efter en enda bolusinjektion är verkan kortvarig på grund av den snabba metabolismen och utsöndringen (4–6 minuter).

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

Patienten återfår snabbt medvetandet.

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

I eliminationsfasen sjunker blodkoncentrationen långsammare. Halveringstiden är 30–60 minuter under beta-fasen. Därefter följer en tredje fas som representerar redistribution av propofol från vävnader med låg perfusion.

Den centrala distributionsvolymen är 0,2–0,79 l/kg kroppsvikt och distributionsvolymen vid steady state är 1,8–5,3 l/kg kroppsvikt.

Metabolism

Propofol metaboliseras huvudsakligen i levern till glukuronider av propofol samt glukuronider och sulfatkonjugat av dess kinol. Alla metaboliter är inaktiva.

Eliminering

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

Pediatrik population

Efter en intravenös engångsdos på 3 mg/kg ökade clearance för propofol per kg kroppsvikt med åldern på följande sätt: Medianclearance var märkbart lägre hos nyfödda < 1 månad gamla (n = 25) (20 ml/kg/min) jämfört med äldre barn (n = 36, åldersintervall 4 månader–7 år). Dessutom var variationerna mellan individer avsevärda hos nyfödda (i intervallet 3,7–78 ml/kg/min). På grund av dessa begränsade studieresultat som visar en stor variation, kan inga dosrekommendationer ges för denna åldersgrupp.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Teratogena effekter har inte observerats.

Lokala toleransstudier utförda med intramuskulär injektion visar vävnadsskador runt injektionsstället.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sojaolja, raffinerad,
medellångkedjiga triglycerider,
glycerol,
äggfosfolipider för injektion,

natriumoleat,
vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnande:

Används omedelbart.

Efter utspädning enligt instruktionerna:

Administrering av utspädd lösning ska påbörjas omedelbart efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller av ofärgat typ I glas innehållande 10 eller 20 ml emulsion.

Injektionsflaskor av ofärgat typ II glas förslutna med bromobutylgummipropp och aluminiumlock och innehållande 20 ml, 50 ml eller 100 ml emulsion.

Förpackningsstorlekar:

Glasampuller: 10 x 10 ml, 5 x 20 ml

Injektionsflaskor av glas: 10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningen skakas före användning.

Endast för engångsbruk. Efter första användning måste överblivet innehåll kasseras, se avsnitt 4.2.

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

Propofol-Lipuro får endast blandas med glukos 50 mg/ml infusionsvätska, natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska, en blandning av natriumklorid 1,8 mg/ml och glukos 40 mg/ml, och lidokain 10 mg/ml injektionsvätska utan konserveringsmedel (se avsnitt 4.2 ”Dosering och administreringsätt” ”Infusion av utspädd Propofol-Lipuro”).

Propofol-Lipuro kan administreras samtidigt med glukos 50 mg/ml infusionsvätska eller natriumklorid 9 mg/ml infusionsvätska, eller natriumklorid 1,8 mg/ml och glukos 40 mg/ml via en trevägskran så nära injektionsstället som möjligt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

Postadress:
34209 Melsungen, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15779

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2000-08-25

Datum för den senaste förnyelsen: 2009-05-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-04-12