

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml emulsjon inneholder 10 mg propofol.

Hver 20 ml ampulle inneholder 200 mg propofol.

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 200 mg propofol.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder 500 mg propofol.

Hvert 100 ml hetteglass inneholder 1000 mg propofol.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml emulsjon inneholder:

soyaolje, rensed 50 mg

natrium maks. 0,06 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon.

Hvit olje-i-vann emulsjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon er et korttidsvirkende anestetikum til intravenøs bruk for

- innledning og vedlikehold av generell anestesi hos voksne, ungdom og barn > 1 måned
- sedasjon ved diagnostiske og kirurgiske prosedyrer, alene eller i kombinasjon med lokal eller regional anestesi til voksne, ungdom og barn > 1 måned
- sedasjon av ventilerte pasienter > 16 år på intensivavdeling

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Propolipid må bare brukes av anestesikyndige leger i sykehus, adekvat utstyrte dagkirurgiske enheter eller i behandlingen av pasienter i intensivavdeling. Sirkulasjon og respirasjon må overvåkes kontinuerlig (for eksempel EKG og pulsoksymetri). Utstyr og kompetanse for etablering av frie luftveier, kunstig ventilasjon og gjenoppliving må være umiddelbart tilgjengelig til enhver tid.

Ved sedasjon under diagnostiske og kirurgiske prosedyrer skal Propolipid administreres av en annen person enn den som utfører prosedyren.

Doseringen av Propolipid skal tilpasses individuelt ut fra pasientens respons og i forhold til premedikasjon som er gitt. Det er som regel behov for supplerende analgetika i tillegg til Propolipid.

Dosering

Generell anestesi hos voksne

Innledning av anestesi:

Ved anestesiiinnledning skal Propolipid titreres (ca. 20-40 mg propofol hvert 10. sekund) ut fra pasientens respons, og inntil kliniske tegn på anestesi inntreffer.

De fleste voksne opptil 55 års alder vil trenge ca. 1,5-2,5 mg propofol/kg kroppsvekt.

For pasienter eldre enn 55 år og pasienter i ASA-gruppe III og IV, og særskilt ved nedsatt hjertefunksjon, vil vanligvis trenge lavere dose og totaldosen av Propolipid kan da muligens reduseres til minimum 1 mg propofol/kg kroppsvekt. Det bør brukes lavere administrasjonshastighet av Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon (ca. 2 ml av 10 mg/ml emulsjonen (20 mg propofol) hvert 10. sekund).

Vedlikehold av anestesi:

Anestesen kan vedlikeholdes ved at Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon gis enten som kontinuerlig infusjon eller ved gjentatte bolusdoser.

For vedlikehold av anestesi bør det generelt gis en dosering på 4-12 mg propofol/kg kroppsvekt/time. Redusert vedlikeholdsdose, rundt 4 mg propofol/kg kroppsvekt/time kan være tilstrekkelig ved prosedyrer som innebærer mindre kirurgisk stress, som ved minimalt invasive inngrep.

Til eldre pasienter, ustabile pasienter, pasienter med nedsatt hjertefunksjon eller hypovolemiske pasienter og pasienter av ASA-gruppe III eller IV, kan dosen av Propolipid reduseres ytterligere avhengig av pasientens alvorlighetstilstand og den anestesiteknikken som brukes.

For vedlikeholdsanestesi med gjentatte bolusdoser med Propolipid, gis 25-50 mg propofol om gangen (= 2,5-5 ml Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon) i henhold til kliniske behov.

Raske bolusinjeksjoner (enkeltinjeksjon eller gjentatte injeksjoner) av Propolipid, bør ikke gis til eldre pasienter da dette kan føre til kardiopulmonal depresjon.

Generell anestesi til barn over 1 måned

Innledning av anestesi:

Ved innledning av anestesi anbefales det å titrere Propolipid langsomt inntil kliniske tegn på anestesi inntreffer.

Dosen tilpasses etter pasientens alder og/eller kroppsvekt.

De fleste barn over 8 år trenger ca. 2,5 mg propofol/kg kroppsvekt for innledning av anestesi. Hos yngre barn, spesielt i alderen 1 måned til 3 år, kan høyere doser være påkrevd (2,5-4 mg propofol/kg kroppsvekt).

Vedlikehold av anestesi:

Anestesi kan vedlikeholdes ved å administrere Propolipid ved infusjon eller ved gjentatte bolusinjeksjoner for å opprettholde den nødvendige anestesidybden. Den påkrevde administrasjonshastigheten varierer betydelig mellom pasienter, men ved hastighet i området 9-15 mg propofol/kg kroppsvekt/time oppnås normalt tilfredsstillende anestesi.

Yngre barn, spesielt i alderen 1 måned til 3 år, kan ha høyere dosebehov.

Til ASA-pasienter grad III og IV anbefales lavere dose (se også pkt. 4.4).

Sedasjon ved diagnostiske og kirurgiske prosedyrer hos voksne pasienter

For sedasjon under kirurgiske og diagnostiske prosedyrer justeres dose og administrasjonshastighet etter klinisk respons. De fleste pasienter vil trenge 0,5-1 mg propofol/kg kroppsvekt gitt over 1-5 minutter for å oppnå sedasjon. Vedlikehold av sedasjon skjer ved titrering av Propolipid infusjon til ønsket sedasjonsnivå nås. De fleste pasienter vil trenge 1,5-4,5 mg propofol/kg kroppsvekt/time. Infusjonen kan suppleres med bolusdoser på 10-20 mg (1-2 ml Propolipid 10 mg/ml) hvis en hurtig økning i sedasjonsdybde ønskes.

Pasienter eldre enn 55 år og pasienter i ASA-gruppe III og IV kan trenge lavere doser av Propolipid, og det kan bli nødvendig å redusere administrasjonshastigheten.

Sedasjon ved diagnostiske og kirurgiske prosedyrer til barn over 1 måned

Doser og administrasjonshastighet tilpasses den påkrevde sedasjonsdybde og kliniske respons. De fleste pediatrike pasienter har ved initiering av sedasjon behov for 1-2 mg propofol/kg kroppsvekt. Vedlikehold av sedasjon kan oppnås ved å titrere Propolipid infusjonen til ønsket sedasjonsnivå. De fleste pasienter har behov for 1,5-9 mg propofol/kg kroppsvekt/time. For Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon kan infusjonen suppleres med bolusadministrasjon opptil 1 mg/kg kroppsvekt, hvis hurtig økning av sedasjonsdybden er påkrevet.

Til ASA-pasienter grad III og IV kan lavere dose være påkrevet.

Sedasjon til pasienter over 16 år på intensivavdeling

For sedasjon til ventilerte pasienter under intensivbehandling anbefales Propolipid gitt som kontinuerlig infusjon. Dosen justeres etter behovet for sedasjonsdybde. Tilfredsstillende sedasjon oppnås vanligvis med administrasjonshastighet i området 0,3-4,0 mg propofol/kg kroppsvekt/time. Infusjonshastigheter høyere enn 4,0 mg propofol/kg kroppsvekt/time anbefales ikke (Se pkt. 4.4).

Administrering av propofol ved bruk av et TCI-system anbefales ikke til sedasjon på intensivavdeling.

Behandlingstid

Behandlingstiden må ikke overstige 7 døgn.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

Kun til engangsbruk. Ubrukt emulsjon må kastes.

Beholderne skal ristes før bruk. Hvis det kan ses to lag etter ristingen, skal emulsjonen ikke brukes. Bruk kun homogene tilberedninger og uskadde beholdere.

Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon kan gis ufortynnet eller fortynnet til infusjon (for fortynning se pkt. 6.6)

Når Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon infunderes, anbefales alltid bruk av utstyr som byrette, dråpeteller, sprøytepumpe (inkludert TCI-system) eller volumetrisk infusjonspumpe for å kontrollere infusjonshastigheten.

Før bruk rengjøres ampullehalsen eller gummimembranen med alkoholspray eller injeksjonstørk med alkohol. Brukte beholdere kastes etter bruk.

Propolipid er en lipidholdig emulsjon uten antimikrobielle konserveringsmidler og kan være medium for rask vekst av mikroorganismer.

Emulsjonen trekkes opp i steril sprøyte og administrasjonssystem ved aseptisk teknikk umiddelbart etter at beholderen er åpnet. Administreres umiddelbart.

Både Propolipid og infusjonsutstyret må behandles aseptisk under bruk. Ved samtidig administrasjon av andre medikamenter og væsker i samme infusjonssett som Propolipid må disse tilføres nær venekanylen ved hjelp av Y-stykke eller treveiskran. For informasjon vedrørende samtidig administrering av andre legemidler, se pkt. 6.6.

Propolipid må ikke gis gjennom mikrobiologisk filter.

Propolipid og alt infusjonsutstyr som inneholder Propolipid er til **en gangs** bruk til **en enkelt** pasient. Etter bruk skal restinnhold av Propolipid kastes.

Infusjon av ufortynnet Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon:

Som for andre fettemulsjoner, må infusjon av ufortynnet Propolipid gitt via **ett** infusjonssystem ikke overstige 12 timer. Etter 12 timers bruk må infusjonssystemet og restinnhold av Propolipid kastes, og et nytt system tas i bruk hvis nødvendig.

Infusjon av fortynnet Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon:

Ved infusjon av fortynnet Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon, anbefales alltid bruk v utstyr som byrette, dråpeteller, eller infusjonspumpe for å kontrollere infusjonshastigheten og unngå utilsiktet ukontrollert infusjon av større mengder fortynnet Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon. Denne risikoen må tas i betraktning når den maksimale fortynningen i byretten fastsettes.

For å redusere smerte på injeksjonsstedet, kan lidokain injiseres umiddelbart før Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon (se pkt. 4.4). Alternativt kan Propolipid 10 mg/ml umiddelbart før bruk blandes med lidokain uten konserveringsmiddel (20 deler Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon med opptil 1 del lidokain 10 mg/ml injeksjonsoppløsning) under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser. Blandingen må brukes innen 6 timer etter tilberedning.

Ved bruk av muskelrelaksantia som atracurium og mivakurium via samme venekanyle som Propolipid, må denne først gjennomskyllles grundig.

Dersom Propolipid injiseres inn i en vene ved bruk av elektriske pumper, må hensiktsmessig kompatibilitet sikres.

"Target Controlled Infusion" (TCI) - Administrering av Propolipid ved bruk av pumpe (gjelder kun 20 ml og 50 ml plastsprøyte):

Administrering av Propolipid med TCI-system er begrenset til innledning og vedlikehold av generell anestesi hos voksne. Det anbefales ikke for bruk til sedasjon på intensivavdeling, sedasjon ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer eller hos barn.

Propolipid kan administreres med et TCI-system med passende TCI-programvare. Brukere må være kjent med bruksanvisningen for infusjonspumpen og med administrering av Propolipid med TCI.

Dette systemet gjør at anestesilegen eller intensivlegen kan oppnå ønsket innledningshastighet og anestesidybde ved å stille inn og justere målkonsentrasjon (anslått) av propofol i plasma- og/eller effektsted.

De forskjellige pumpesystemene bør vurderes, f.eks. kan det hende at TCI-systemet går ut ifra at pasientens initiale propofolkonsentrasjon i blodet er null. Hos pasienter som tidligere har fått propofol kan det derfor være nødvendig å velge en lavere initial målkonsentrasjon ved oppstart av TCI. På samme måte anbefales derfor ikke umiddelbar gjenoppstart av TCI hvis pumpen har vært skrudd av.

Veiledning for målkonsentrasjoner av propofol er angitt nedenfor. Med tanke på variasjon i propofols farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom pasienter, bør målkonsentrasjonene av propofol titreres mot pasientens respons for å oppnå nødvendig anestesidybde hos både premedisinerte og ikke-premedisinerte pasienter.

Innledning og vedlikehold av generell anestesi ved "Target Controlled Infusion" (TCI)

Hos voksne pasienter <55 år kan anestesi vanligvis innledes med målkonsentrasjoner for propofol i området 4-8 mikrogram/ml. Initialt målnivå på 4 mikrogram/ml anbefales hos premedisinerte pasienter, og hos ikke-premedisinerte pasienter anbefales et initialt målnivå på 6 mikrogram/ml. Tid for innledning med disse målnivåene ligger vanligvis i området 60-120 sekunder. Høyere målnivå vil gi raskere innledning av anestesi, men kan være forbundet med mer uttalt hemodynamisk og respiratorisk depresjon.

Et lavere initialt målnivå bør brukes hos pasienter som er eldre enn ca. 55 år og hos pasienter i ASA-gruppe III og IV. For å oppnå gradvis innledning av anestesi kan målkonsentrasjonene deretter økes trinnvis med 0,5-1,0 mikrogram/ml med 1-minutts intervaller.

Ytterligere analgetika vil vanligvis være nødvendig, og hvor mye målkonsentrasjonene for vedlikehold av anestesi kan reduseres vil påvirkes av mengden av analgetika som administreres samtidig. Målkonsentrasjoner av propofol i området 3-6 mikrogram/ml opprettholder vanligvis tilfredsstillende anestesi.

Den anslåtte propofolkonsentrasjonen ved oppvåkning er vanligvis i området 1,0-2,0 mikrogram/ml og vil påvirkes av mengden analgetikum som gis under vedlikeholdsfasen.

Sedasjon på intensivavdeling (TCI er ikke anbefalt)

Innstilling av en målkonsentrasjon av propofol i blod i området 0,2-2,0 mikrogram/ml er vanligvis nødvendig. Administrering bør starte med innstilling av et lavt målnivå som kan titreres mot pasientens respons for å oppnå ønsket sedasjonsdybde.

4.3 Kontraindikasjoner

Propofol er kontraindisert til pasienter med kjent overfølsomhet overfor propofol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Propolipid inneholder soyaolje og skal derfor ikke brukes til pasienter med overfølsomhet overfor peanøtter eller soya.

Propofol må ikke brukes til barn ≤ 16 år til sedasjon ved intensivbehandling (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Propofol bør kun gis av anestesikyndig personale (eventuelt av personale med spesialkompetanse i intensivbehandling).

Pasientene bør være under konstant observasjon og utstyr for opprettholdelse av frie luftveier, kunstig ventilasjon, oksygentilførsel og gjenopplivning bør alltid være tilgjengelig. Propofol skal administreres av en annen person enn den som utfører den diagnostiske eller kirurgiske prosedyren.

Det er rapportert om misbruk og avhengighet av propofol, hovedsakelig blant helsepersonell. Som ved annen generell anestesi kan administrering av propofol uten opprettholdelse av frie luftveier føre til fatale respirasjonskomplikasjoner.

Når propofol administreres for våken sedasjon i forbindelse med kirurgiske og diagnostiske prosedyrer, bør pasientene være under konstant observasjon for tidlige tegn på hypotensjon, luftveisobstruksjon og lav oksygenmetning.

Som ved bruk av andre sedativa kan det forekomme ufrivillige bevegelser hos pasienten når propofol brukes til sedasjon under kirurgiske prosedyrer. Under prosedyrer som krever immobilitet, kan slike bevegelser gjøre skade på operasjonsstedet.

For å påse at pasienten er helt restituert må det forsikres om at det er gått tilstrekkelig tid før pasienten utskrives. I svært sjeldne tilfeller har bruk av propofol vært forbundet med postoperativ bevisstløshet, av og til sammen med økt muskeltonus. Dette kan i enkelte tilfeller innledes av en periode med våkenhet. Selv om oppvåkningen skjer spontant, bør slike pasienter få hensiktsmessig behandling.

Nedsatt bevissthet induisert av propofol er generelt ikke vist utover 12 timer. Effektene av propofol, prosedyren, andre legemidler som gis samtidig, pasientens alder og tilstand bør tas i betraktning når pasientene får veiledning om:

- Hvorvidt pasienten bør følges av ledsager når han/hun forlater sykehuset
- Hvor lenge pasienten bør vente før han/hun gjenopptar krevende oppgaver eller oppgaver som krever konsentrasjon, som bilkjøring
- Bruk av andre midler som kan virke bedøvende (f.eks. benzodiazepiner, opiater, alkohol.)

Forsinkede epileptiske anfall kan forekomme selv i ikke-epileptiske pasienter, forsinkelsesperioden strekker seg fra noen få timer til flere dager.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt hjerte-, sirkulasjons- eller respirasjonsfunksjon og hypovolemi

Som for andre intravenøse anestetika bør forsiktighet utvises hos pasienter med nedsatt hjerte-, respirasjons-, nyre- eller leverfunksjon eller til hypovolemiske eller svekkede pasienter.

Propofolclearance er avhengig av blodgjennomstrømningen. Derfor vil samtidig medisiner som nedsetter hjertets output, også nedsette propofolclearance.

Behandlingen av hjerte-, sirkulasjons- eller respirasjonssvikt og hypovolemi må optimaliseres før bruk av propofol.

Ved langtkommen hjertesvikt eller annen alvorlig myokardial lidelse må propofol kun brukes med svært stor forsiktighet og under intensiv overvåkning.

Da behandling av svært overvektige pasienter krever høyere doser, må risikoen for uønskede hemodynamiske effekter tas i betraktning.

Propofol har ingen vagusdempende effekt og er forbundet med bradykardi (av og til alvorlig) og asystoler. Intravenøs tilførsel av et antikolinergikum før innledning eller under vedlikehold av anestesi bør overveies, spesielt i situasjoner der vagusdominans er sannsynlig eller når propofol brukes i forbindelse med andre legemidler som kan gi bradykardi.

Epilepsi

Når propofol administreres til en epileptisk pasient, kan det være risiko for krampeanfall.

Hos pasienter med epilepsi, kan forsinkede epileptiske anfall forekomme, forsinkelsesperioden strekker seg fra noen få timer til flere dager.

Før anestesi av en pasient med epilepsi, må det kontrolleres at pasienten har fått antiepileptisk behandling. Selv om flere studier har vist at propofol har effekt i behandling av status epilepticus, kan administrering hos pasienter med epilepsi også øke risikoen for anfall.

Propofol anbefales ikke brukt ved elektrosjokkbehandling.

Pasienter med forstyrrelser i fettmetabolismen

Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter med forstyrrelser i fettmetabolismen og andre tilstander der fettemulsjoner må brukes med forsiktighet.

Pasienter med høyt intrakranielt trykk

Pasienter med høyt intrakranielt trykk (ICP) og gjennomsnittelig lavt blodtrykk risikerer betydelig reduksjon i intracerebralt perfusjonstrykk, og må derfor følges spesielt nøye.

Pediatrik populasjon

Bruk av propofol anbefales ikke hos nyfødte ettersom denne pasientpopulasjonen ikke er fullstendig undersøkt. Farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) antyder at clearance er betydelig redusert hos nyfødte og at det er betydelig interindividuell variasjon. Relativ overdosering kan forekomme ved administrering av doser som er anbefalt til eldre barn og gi alvorlig kardiovaskulær depresjon.

Propolipid 10 mg/ml anbefales ikke til generell anestesi til barn under 1 måned.

Bruk av TCI-system anbefales ikke til barn under 2 år på grunn av begrensede data tilgjengelig.

Propofol må ikke brukes til pasienter i alderen 16 år eller yngre for sedasjon ved intensivbehandling ettersom sikkerhet og effekt for propofol for sedasjon i denne aldersgruppen ikke er blitt fastslått (se pkt. 4.3).

Råd vedrørende intensivbehandling

Bruk av infusjoner av propofolemulsjon for sedasjon av intensivpasienter har vært forbundet med en konstellasjon av metabolske forstyrrelser og organsvikt som kan medføre dødsfall. Det er rapportert om kombinasjoner av følgende: Metabolsk acidose, rabdomyolyse, hyperkalemi, hepatomegali, nyresvikt, hyperlipidemi, hjerterytmie, Brugada-type-EKG (forhøyet ST-segment og buet T-bølge) og raskt progredierende hjertesvikt som vanligvis ikke responderer på inotrop støttebehandling. Kombinasjoner av slike hendelser kalles propofolinfusjonssyndrom. Disse hendelsene ble hovedsakelig observert hos pasienter med alvorlige hodeskader og barn med øvre luftveisinfeksjoner som fikk større doser enn det som anbefales til voksne for sedasjon ved intensivbehandling.

Følgende faktorer ser ut til å øke risikoen for slike bivirkninger: redusert oksygentilførsel til vev, alvorlig nevrologisk skade og/eller sepsis, høye doser av ett eller flere av følgende farmakologiske virkestoffer - vasokonstriktorer, steroider, inotroper og/eller propofol (vanligvis etter forlenget dosering med doser høyere enn 4 mg/kg/time i mer enn 48 timer).

Forskrivere må være oppmerksomme på slike bivirkninger hos pasienter med de ovennevnte risikofaktorene og umiddelbart seponere bruken av propofol når de ovennevnte tegnene oppstår. Alle sederende og terapeutiske legemidler som brukes på intensivavdelingen, skal titreres for å opprettholde optimal oksygentilførsel og hemodynamiske parametere. Pasienter

med forhøyet intrakranielt trykk skal få relevant behandling for å opprettholde det cerebrale perfusjonstrykket når behandlingen endres.

Behandelnde lege bør ikke overskride dosen på 4 mg/kg/time, der dette er mulig.

Egnet behandling må settes inn hos pasienter med forstyrrelser i fettmetabolismen og andre tilstander der lipidemulsjoner må brukes med forsiktighet.

Det anbefales å overvåke blodlipidnivået hvis propofol blir administrert til pasienter som kan ha spesiell risiko for fettoverskudd. Administrasjonen av propofol bør justeres hvis det er tegn til at lipider ikke blir tilstrekkelig utskilt fra kroppen. Dersom pasienten samtidig mottar andre lipider intravenøst må det samlede fettinntaket reduseres for å ta hensyn til lipidene som administreres intravenøst som en del av propofolformuleringen: 1,0 ml Propolipid inneholder ca 0,1 g fett.

Ytterligere forholdsregler

Det må utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med mitokondriesykdommer. Disse pasientene kan oppleve en forverring av sykdommen når de gjennomgår anestesi, kirurgi og intensivbehandling. Opprettholdelse av normotermi, tilførsel av karbohydrater og god hydrering anbefales for disse pasientene. Tidlige tegn på forverret mitokondriesykdom og på "propofol-infusjonssyndrom" kan være like.

Propolipid inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og vekst av mikroorganismer kan derfor forekomme.

Når propofol skal aspireres, må det trekkes opp aseptisk i en steril sprøyte og en steril infusjonsenhet umiddelbart etter at forseglingen på ampullen eller hetteglasset er brutt. Administreringen må startes umiddelbart. Aseptikk må opprettholdes for både propofol og infusjonsenheten gjennom hele infusjonsperioden. Eventuelle infusjonsvæsker som tilsettes i propofollinjen, må administreres nær kanylen. Propofol må ikke administreres via et mikrobiologisk filter.

Propofol og eventuelle sprøyter med propofol er kun til engangsbruk hos én enkelt pasient. I samsvar med etablerte retningslinjer for andre lipidemulsjoner, skal en enkelt infusjon med propofol ikke overskride 12 timer. Etter infusjonen (maks. 12 timer) skal alle propofolrester og infusjonsenheten kastes og erstattes hvis nødvendig.

Smerte på injeksjonsstedet

For å redusere smerte på injeksjonsstedet under innledning av anestesi med Propolipid, kan lidokain injiseres før propofolemulsjonen (se pkt.4.2). Intravenøs lidokain må ikke gis til pasienter med arvelig akutt porfyri.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per 100 ml, dvs er nesten "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Propofol er brukt i forbindelse med spinal- og epiduralanestesi og sammen med vanlig brukte legemidler til premedikasjon, nevromuskulære blokkere, inhalasjonsanestetika og analgetika, og ingen farmakologiske uforlikeligheter er observert. Reduksjon av propofoldose kan være nødvendig når generell anestesi eller sedasjon brukes i tillegg til regionalanestesi.

Uttrykt hypotensjon har vært rapportert etter anestetisk induksjon med propofol til pasienter behandlet med rifampicin.

Samtidig bruk av benzodiazepiner, parasymptolytika eller inhalasjonsanestetika er rapportert å føre til forlenget anestesi og nedsatt respirasjonsfrekvens.

Det har blitt observert behov for lavere propofoldoser hos pasienter som får midazolam. Samtidig administrering av propofol og midazolam vil sannsynligvis føre til økt sedasjon og respirasjonsdepresjon. Ved samtidig bruk bør en dosereduksjon av propofol vurderes.

Etter ekstra premedikasjon med opioider kan den sedative effekten av propofol forsterkes og forlenges, og det kan forekomme en høyere insidens og lengre varighet av apné.

Det må tas med i betraktning at samtidig bruk av propofol og andre legemidler til premedikasjon, legemidler til inhalasjon eller analgetika, kan potensierte anestesi og kardiovaskulære bivirkninger.

Samtidig bruk av dempende sentraltvirkende midler (f.eks. alkohol, vanlige anestetika og narkotiske analgetika) vil forsterke deres sedative effekter. Når Propolipid kombineres med dempende sentraltvirkende legemidler administrert parenteralt, kan alvorlig respiratorisk og kardiovaskulær depresjon forekomme.

Etter administrasjon av fentanyl kan blodnivået av propofol midlertidig øke med en økt frekvens av apné.

Bradykardi og hjertestans kan forekomme etter behandling med suksametonium og neostigmin.

Leukoencefalopati har blitt rapportert hos pasienter som bruker ciklosporin ved samtidig administrasjon av fettemulsjoner brukt i Propolipid.

Behov for en lavere dose av propofol er sett hos pasienter som bruker valproat. Når propofol og valproat brukes samtidig, bør det vurderes å benytte en redusert dose med propofol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av propofol under graviditet er ikke fastslått. Propofol skal ikke gis til gravide kvinner med mindre det er absolutt nødvendig. Propofol passerer placenta og kan forårsake neonatal depresjon. Propofol kan imidlertid brukes ved abortinngrep.

Høye doser (over 2,5 mg propofol/kg kroppsvekt ved innledning eller 6 mg propofol/kg kroppsvekt/time ved vedlikehold av anestesi) bør unngås.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se avsnitt 5.3).

Amming

Studier på ammende mødre viste at små mengder propofol utskilles i brystmelk. Ammende mødre bør derfor ikke amme de første 24 timer etter administrering av propofol. Melk som produseres i denne perioden skal kastes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og betjene maskiner

Pasienter må informeres om at evnen til å utføre oppgaver som for eksempel bilkjøring og betjening av maskiner kan bli nedsatt for en stund etter bruk av propofol.

Etter administrering av Propolipid må pasienten observeres i tilstrekkelig lang tid. Pasienten må instrueres om ikke å kjøre bil, betjene maskiner eller arbeide under potensielt farlige forhold. Pasienten skal ikke tillates å reise hjem uten følge, og må instrueres om å ikke innta alkohol.

Nedsatt funksjonsevne pga. propofol er vanligvis ikke vist utover 12 timer (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Innledning og vedlikehold av anestesi eller sedasjon med propofol har vanligvis et jevnt forløp, med minimale tegn på eksitasjon. De vanligste bivirkningene er farmakologisk forutsigbare bivirkninger ved bruk av anestesi/sedativ, slik som hypotensjon. Type, alvorlighetsgrad og forekomst av bivirkninger som er observert hos pasienter som fikk propofol, kan være relatert til pasientens tilstand og de kirurgiske og terapeutiske prosedyrene.

Tabell over bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Svært sjeldne (<1/10 000)	Anafylaksi – som kan omfatte angioødem, bronkospasmer, erytem og hypotensjon
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Frekvens ikke kjent ⁹	Metabolsk acidose ⁵ , hyperkalemi ⁵ , hyperlipidemi ⁵
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Frekvens ikke kjent ⁹	Eufori, seksuelle fantasier. Legemiddelmisbruk og legemiddelavhengighet ⁸
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige (>1/100, <1/10)	Hodepine under oppvåkning
	Sjeldne (>1/10 000, <1/1000)	Epileptiform aktivitet, inkludert kramper og opistotonus ved innledning, vedlikehold og oppvåkning Svimmelhet, skjelving og kuldefølelse under oppvåkning
	Svært sjeldne (<1/10 000)	Postoperativ bevisstløshet

	Frekvens ikke kjent	Ufrivillige bevegelser
<i>Hjertesykdommer</i>	Vanlige (>1/100, <1/10)	Bradykardi ¹ og takykardi under innledning
	Svært sjeldne (<1/10 000)	Lungeødem
	Frekvens ikke kjent ⁹	Hjertearytmi ⁵ , hjertesvikt ^{5,7}
<i>Karsykdommer</i>	Vanlige (>1/100, <1/10)	Hypotensjon ²
	Mindre vanlige (>1/1000, <1/100)	Trombose og flebitt
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Vanlige (>1/100, <1/10)	Forbigående apné, hoste og hikke under innledning
	Frekvens ikke kjent ⁹	Åndedrettsdepresjon (doseavhengig)
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige (>1/100, <1/10)	Kvalme og brekninger under oppvåkning
	Svært sjeldne (<1/10 000)	Pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Frekvens ikke kjent ⁹	Hepatomegali ⁵ Hepatitt ¹¹ , akutt leversvikt ¹¹
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Frekvens ikke kjent ⁹	Rabdomyolyse ^{3,5}
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Svært sjeldne (<1/10 000)	Misfarging av urin etter langvarig administrering
	Frekvens ikke kjent ⁹	Nyresvikt ⁵
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Ikke kjent	Priapisme
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige (>1/10)	Lokal smerte ved induksjon ⁴
	Svært sjeldne (<1/10 000)	Vevsnekrose ¹⁰ etter utilsiktet ekstravaskulær administrasjon
	Frekvens ikke kjent ⁹	Lokal smerte, hevelse, etter utilsiktet ekstravaskulær administrasjon
<i>Undersøkelser</i>	Frekvens ikke kjent ⁹	Brugada-type-EKG ^{5,6}
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	Svært sjeldne (<1/10 000)	Postoperativ feber

¹ Alvorlig bradykardi er sjelden. I enkelttilfeller utvikles hjertestans.

² Ved hypotensjon kan det av og til være behov for bruk av intravenøs væske og reduksjon av doseringshastigheten til propofol.

³ Rabdomyolyse er rapportert i svært sjeldne tilfeller når det er gitt større propofoldoser enn 4 mg/kg/time til sedasjon ved intensivbehandling.

⁴ Kan minimeres ved å bruke større vener i underarmen og antecubital fossa. Lokal smerte med propofol kan minimeres ved samtidig bruk av lidokain.

⁵ Kombinasjoner av bivirkninger rapportert som propofolinfusjonssyndrom kan oppstå hos alvorlig syke pasienter, som ofte har flere risikofaktorer for å utvikle slike bivirkninger. Se pkt. 4.4.

⁶ Brugada-type-EKG - forhøyet ST-segment og buet T-bølge på EKG.

⁷ Raskt progredierende hjertesvikt (i enkelte tilfeller med fatal utgang) hos voksne. I slike tilfeller responderte hjertesvikten vanligvis ikke på inotrop støttebehandling.

⁸ Misbruk og avhengighet av propofol, først og fremst hos helsepersonell.

⁹ Ikke kjent, siden det ikke kan anslås ut ifra tilgjengelige data.

¹⁰ Vevsnekrose er rapportert der vevets levedyktighet har blitt svekket.

¹¹ Etter både lang- og kortvarig behandling og hos pasienter uten underliggende risikofaktorer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Utsiktet overdosering kan sannsynligvis forårsake kardiorespiratorisk depresjon. Respiratorisk depresjon må behandles med kunstig ventilasjon med oksygen. Behandling av kardiovaskulær depresjon kan bestå i å senke pasientens hode, og i alvorligere tilfeller brukes plasmasubstitutter og vasopressorer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anestetika; Diverse generelle anestetika, ATC-nr: N01A X10

Virkningsmekanisme/Farmakodynamiske effekter

Propofol (2,6-diisopropylfenol) er et kortvirkende generelt anestesimiddel med en hurtig innsettende virkning. Avhengig av injeksjonshastigheten er varigheten til induksjon av anestesi mellom 30 og 40 sekunder. Effekten av en enkelt bolusdose er kortvarig (4 - 6 minutter) avhengig av metabolisering og eliminasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet Ved bruk av vanlig vedlikeholdsregime for propofol er det ikke observert akkumulasjon av klinisk betydning etter gjentatte enkeltdoser eller infusjon. Pasientene våkner raskt.

Bradykardi og hypotensjon under innledning av anestesi kan være forårsaket av cerebral vaguseffekt eller hemming av sympatisk aktivitet. Hemodynamiske parametre normaliseres som regel under vedlikehold av anestesi.

Pediatrisk populasjon

Begrensede studier vedrørende varigheten av propofolbasert anestesi til barn indikerer at sikkerhet og effekt er uendret i opp til 4 timer. Der er litterær evidens for anvendelse av forlengede prosedyrer til barn uten endringer i sikkerhet og effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

98 % propofol er bundet til plasmaproteiner. Etter intravenøs administrasjon kan farmakokinetikken av propofol beskrives som en 3-kompartiment modell.

Distribusjon/Biotransformasjon/Eliminasjon

Propofol distribueres i betydelig grad og utskilles raskt fra kroppen (total clearance er 1,5 til 2 liter/minutt). Clearance skjer gjennom metabolske prosesser hovedsakelig i leveren, **og er avhengig av blodgjennomstrømningen**. Det dannes inaktive konjugater av propofol og dets tilsvarende kinon, som utskilles i urinen.

Etter en enkeltdose på 3 mg/kg gitt intravenøst økes propofolclearance/kg kroppsvekt med alderen på følgende vis: gjennomsnittlig clearance var betydelig lavere hos nyfødte < 1 måned (n = 25) (20 ml/kg/min) sammenlignet med eldre barn (n = 36, i alderen 4 måneder-7 år). Dessuten var den interindividuelle forskjellen betydelig hos nyfødte (i området 3,7-78 ml/kg/min). På grunn av disse begrensede forsøksdata som indikerer en stor variasjon, kan det ikke gis doseanbefalinger for denne aldersgruppen.

Gjennomsnittlig propofolclearance hos eldre barn etter en enkelt bolusdose på 3 mg/kg var 37,5 ml/min/kg (4-24 måneder) (n = 8), 38,7 ml/min/kg (11-43 måneder) (n = 6), 48 ml/min/kg (1-3 år) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4-7 år) (n = 10) sammenlignet med 23,6 ml/min/kg hos voksne (n = 6).

Bruk av TCI-system anbefales ikke til barn under 2 år på grunn av begrensede data tilgjengelig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker, basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Karsinogenitetsstudier er ikke utført. Teratogen effekt er ikke påvist. Ved studier av lokal toleranse er det sett vevsskade rundt injeksjonsstedet etter intramuskulær injeksjon. Etter paravenøs og subkutan injeksjon er det registrert vevsreaksjoner som inflammatorisk infiltrasjon og fokal fibrose.

Publiserte studier på dyr (inkludert primater) ved doser som førte til lett til moderat anestesi viste at ved bruk av bedøvelsesmidler i løpet av perioden ved rask hjernevekst eller synaptogenese resulterte i tap av celler i den utviklende hjernen som kunne bli assosiert med forlengede kognitive mangler. Den kliniske signifikansen av disse ikke-kliniske funnene er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Soyaolje, rensed
Triglyserider av middels kjedelengde
Rensede eggfosfatider
Glyserol
Oljesyre
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet av dette produktet oppbevart i originalpakningen før anbrudd: 3 år.

Holdbarhet etter anbrudd: Legemidlet må brukes umiddelbart etter anbrudd.

Administrasjonssystem med ufortynnet Propolipid må skiftes ut etter 12 timer.

Holdbarhet etter fortynning: Legemidlet må brukes umiddelbart etter fortynning.

Administreringen må være fullført innen 6 timer etter fortynning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse glassampuller (type I), 20 ml

Fargeløse hetteglass (type I eller II), 20 ml med brombutyl gummipropp

Fargeløse hetteglass (type II), 50 ml med brombutyl gummipropp

Fargeløse hetteglass (type II), 100 ml med brombutyl gummipropp

Pakningsstørrelser:

Ampuller: 5 x 20 ml, 10 x 20 ml

Hetteglass: 1 x 20 ml, 5 x 20 ml, 10 x 20 ml

1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 15 x 50 ml

1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 15 x 100 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering skal Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon ikke blandes med andre injeksjons- eller infusjonsoppløsninger enn glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, eller lidokain 10 mg/ml (1 %) injeksjonsvæske uten konserveringsmiddel. Maksimale fortynning må ikke overskride 1 del Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon med 4 deler glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske (minimumskonsentrasjon på 2 mg propofol/ml). Blandingen må utføres aseptisk (under kontrollerte og validerte forhold) umiddelbart før administrering, og den må administreres innen 6 timer etter tilberedning (se også pkt. 4.2). Konsentrasjonen av propofol i den ferdige oppløsningen må være ≥ 2 mg/ml.

Samtidig administrering av glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) injeksjonsvæske og av glukose 40 mg/ml (4 %) injeksjonsvæske og Propolipid 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon kan gjøres via en Y-kobling nær injeksjonsstedet.

Før bruk rengjøres ampullehalsen eller gummimembranen med alkoholspray eller injeksjonstørk med alkohol. Åpnede beholdere kastes etter bruk.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 4646 Nydalen
0405 Oslo
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

04-2932

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08.06.2005
Dato for siste fornyelse: 02.11.2010

10. OPPDATERINGSDATO

08.08.2024