

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Profast 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon

Profast 20 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Profast 10 mg/ml

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon inneholder 10 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

Profast 20 mg/ml

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon inneholder 20 mg propofol.

Hvert 50 ml hetteglass inneholder 1000 mg propofol.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon inneholder: Soyaolje, rensset 50 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon.

Hvit, melkeaktig olje-i-vann emulsjon.

Osmolalitet: 250 til 390 mOsm/kg.

pH mellom 6,00 og 8,50

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Profast er et korttidsvirkende intravenøst anestetikum for:

Profast 10 mg/ml

- induksjon og vedlikehold av anestesi hos voksne og barn fra 1 måneds alder
- sedasjon av ventilerte pasienter over 16 år som får intensivbehandling
- sedasjon av voksne eller barn fra 1 måneds alder ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer, alene eller i kombinasjon med lokal eller regional anestesi.

Profast 20 mg/ml

- induksjon og vedlikehold av anestesi hos voksne og barn > 3 år
- sedasjon av ventilerte pasienter over 16 år som får intensivbehandling
- sedasjon av voksne og barn > 3 år ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer, alene eller i kombinasjon med lokal eller regional anestesi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Profast skal kun administreres av leger med opplæring i anesthesiologi eller intensivbehandling. Ved sedasjon eller anestesi under kirurgiske og diagnostiske prosedyrer skal ikke Profast administreres av den samme personen som utfører inngrepet.

Sirkulasjon, åndedretts- og hjertefunksjon må overvåkes kontinuerlig (f.eks. EKG og pulsoksymetri). Gjenopplivningsutstyr må til enhver tid være tilgjengelig for bruk i tilfelle det skulle oppstå behov under anestesi eller sedasjon.

Doseringen av Profast skal tilpasses individuelt samtidig som premedikasjon og pasientens respons tas i betraktning.

Vanligvis er det nødvendig å administrere supplerende analgetika.

Profast 20 mg/ml

Administrasjon av bolusinjeksjoner med Profast anbefales ikke.

Anestesi hos voksne

Induksjon av anestesi:

Profast 10 mg/ml

Ved induksjon av anestesi administreres Profast, titrert med en hastighet på ca. 20–40 mg propofol hvert 10. sekund, frem til pasienten mister bevisstheden.

Profast 20 mg/ml

Ved induksjon av anestesi administreres Profast, titrert med en hastighet på ca. 20–40 mg propofol hvert 10. sekund, ved hjelp av en infusjonspumpe frem til pasienten mister bevisstheden.

Profast 10 mg/ml og Profast 20 mg/ml

De fleste voksne under 55 år trenger vanligvis en total dose på 1,5 til 2,5 mg propofol/kg kroppsvekt.

For pasienter i risikogruppene ASA III og IV, spesielt ved tidligere skade på hjertet og hos eldre pasienter, kan det være nødvendig å redusere totaldosen av Profast til 1 mg propofol/kg kroppsmasse, og Profast skal da administreres ved lavere infusjonshastighet (omtrent 20 mg propofol hvert 10. sekund).

Vedlikehold av anestesi:

Profast 10 mg/ml

Anestesen kan vedlikeholdes ved at Profast gis som en infusjon over lang tid eller som gjentatte bolusinjeksjoner.

Kontinuerlig infusjon

For vedlikehold av anestesi ved bruk av kontinuerlig infusjon skal dosering og infusjonshastighet tilpasses den enkelte pasient. Normalt gis en dose på 4–12 mg propofol/kg kroppsmasse per time for å opprettholde et tilfredsstillende anestesinivå.

Hos eldre pasienter med dårlig allmenntilstand eller hypovolemi og pasienter i risikogruppene ASA III og IV, kan dosen av Profast reduseres til 4 mg propofol/kg kroppsmasse per time.

Gjentatte bolusinjeksjoner

For vedlikehold av anestesi ved bruk av gjentatte bolusinjeksjoner blir vanligvis 25–50 mg propofol (2,5–5 ml Profast) injisert.

Profast 20 mg/ml

For vedlikehold av anestesi ved bruk av kontinuerlig infusjon skal dosering og infusjonshastighet tilpasses den enkelte pasient. Normalt gis en dose på 4–12 mg propofol/kg kroppsmasse per time for å opprettholde et tilfredsstillende anestesinivå.

Hos eldre pasienter med dårlig allmenntilstand eller hypovolemi og pasienter i risikogruppene ASA III og IV, kan dosen av Profast reduseres til 4 mg propofol/kg kroppsmasse per time.

Anestesi hos barn

Profast 10 mg/ml

Anestesi hos barn fra 1 måneds alder

Induksjon av anestesi:

Ved induksjon av anestesi skal Profast titreres sakte inntil kliniske tegn viser begynnende anestesi. Dosen skal justeres i henhold til alder og/eller kroppsvekt. De fleste pasienter over 8 år krever omtrent 2,5 mg propofol/kg kroppsmasse for induksjon av anestesi. Hos yngre barn, spesielt i alderen 1 måned til 3 år, kan det være nødvendig med høyere doser (2,5–4 mg propofol/kg kroppsmasse). Det anbefales å benytte lavere doser til pasienter i risikogruppene ASA III og IV (se pkt. 4.4).

Vedlikehold av anestesi:

Vedlikehold av nødvendig anestesidybde oppnås ved administrasjon av Profast ved infusjon eller gjentatte bolusinjeksjoner. Nødvendig administrasjonshastighet varierer betydelig mellom pasienter, men vanligvis vil tilfredsstillende anestesi oppnås med doser i området 9–15 mg/kg kroppsmasse per time. Hos yngre barn, spesielt i alderen 1 måned til 3 år, kan det være nødvendig med høyere doser.

Det anbefales å benytte lavere doser til pasienter i risikogruppene ASA III og IV (se pkt. 4.4).

Profast 20 mg/ml

Anestesi hos barn fra 3 år

Induksjon av anestesi:

Ved induksjon av anestesi skal Profast titreres sakte inntil kliniske tegn viser begynnende anestesi. Dosen skal justeres i henhold til alder og/eller kroppsvekt. De fleste pasienter over 8 år krever omtrent 2,5 mg propofol/kg kroppsmasse for induksjon av anestesi. Hos yngre barn kan det være nødvendig med høyere doser (2,5–4 mg propofol/kg kroppsmasse). Det anbefales å benytte lavere doser til pasienter i risikogruppene ASA III og IV (se pkt. 4.4).

Vedlikehold av anestesi:

Vedlikehold av nødvendig anestesidybde oppnås ved administrasjon av Profast ved infusjon. Nødvendig administrasjonshastighet varierer betydelig mellom pasienter, men vanligvis vil tilfredsstillende anestesi oppnås med doser i området 9–15 mg propofol/kg kroppsmasse per time. Hos yngre barn kan det være nødvendig med høyere doser.

Det anbefales å benytte lavere doser til pasienter i risikogruppene ASA III og IV (se pkt. 4.4).

Det finnes foreløpig ikke tilstrekkelig informasjon om bruk hos barn under 3 år.

Sedasjon av pasienter over 16 år som får intensivbehandling

Ved sedasjon av ventilerte pasienter under intensivbehandling bør Profast administreres som en kontinuerlig infusjon. Dosering er basert på den ønskede sedasjonsdybden. Vanligvis oppnås ønsket sedasjonsdybde med doser i området 0,3 til 4,0 mg propofol/kg kroppsmasse per time (se pkt. 4.4).

Profast skal ikke brukes til sedasjon ved intensivbehandling av barn som er 16 år eller yngre.

Administrasjon av Profast ved hjelp av et TCI-system anbefales ikke til sedasjon ved intensivbehandling.

Sedasjon av voksne pasienter ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer

Ved administrasjon av Profast skal pasienten overvåkes kontinuerlig for tegn på redusert blodtrykk, luftveisobstruksjon og oksygenmangel, og standard gjenopplivningsutstyr må være tilgjengelig.

For induksjon av anestesi administreres vanligvis 0,5–1,0 mg propofol/kg kroppsmasse i 1–5 minutter. For vedlikehold av anestesi fastsettes dosen på bakgrunn av ønsket sedasjonsdybde. De fleste pasienter vil trenge 1,5–4,5 mg propofol/kg kroppsmasse per time.

Det kan være nødvendig å benytte lavere doser og redusert administrasjonshastighet hos pasienter i risikogruppene ASA III og IV. Det kan også være nødvendig å benytte lavere doser til pasienter over 55 år.

Profast 10 mg/ml

I tillegg til infusjonen kan 10–20 mg gis som bolusinjeksjoner dersom en rask økning i sedasjonsdybden er nødvendig.

Merknad

Hos eldre pasienter kreves lavere doser for induksjon av anestesi med Profast. Pasientens allmenntilstand og alder skal tas i betraktning. Den reduserte dosen skal administreres langsommere og titreres i henhold til pasientens reaksjon.

Også ved bruk av Profast til vedlikehold av anestesi og til sedasjon skal infusjonshastighet og valgt blodkonsentrasjon reduseres.

Det er nødvendig å redusere dosene og administrasjonshastigheten ytterligere hos pasienter i risikogruppene ASA III og IV. Eldre pasienter skal ikke gis noen form for bolusinjeksjoner (enkle eller gjentatte) da det kan føre til sirkulasjons- eller respirasjonshemming.

Sedasjon av barn

Profast 10 mg/ml

Sedasjon av barn fra 1 måneds alder ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer

Dosering og periodene mellom doser fastsettes i henhold til ønsket sedasjonsdybde og klinisk respons. For induksjon av sedasjon er det for de fleste pediatrike pasienter nødvendig med en dose på 1–2 mg propofol/kg kroppsmasse. Vedlikehold av sedasjon oppnås ved titrering av Profast via infusjon til ønsket sedasjonsdybde er nådd. De fleste pasienter har behov for 1,5–9 mg propofol/kg kroppsmasse per time. Infusjonen kan suppleres med bolusadministrasjon av opptil 1 mg/kg kroppsmasse dersom en hurtig økning av sedasjonsdybden kreves.

Det kan være nødvendig å benytte lavere doser hos pasienter i risikogruppene ASA III og IV.

Profast skal ikke brukes til sedasjon ved intensivbehandling av barn som er 16 år eller yngre.

Profast 20 mg/ml

Sedasjon av barn fra 3 år ved kirurgiske og diagnostiske prosedyrer

Dosering og periodene mellom doser fastsettes i henhold til ønsket sedasjonsdybde og klinisk respons. For induksjon av sedasjon er det for de fleste pediatrike pasienter nødvendig med en dose på 1–2 mg propofol/kg kroppsmasse. Vedlikehold av sedasjon oppnås ved titrering av Profast via infusjon til ønsket sedasjonsdybde er nådd. De fleste pasienter har behov for 1,5–9 mg propofol/kg kroppsmasse per time.

Det kan være nødvendig å benytte lavere doser hos pasienter i risikogruppene ASA III og IV.

Profast skal ikke brukes til sedasjon ved intensivbehandling av barn som er 16 år eller yngre.

Administrasjonsmåte

Hetteglassene skal ristes før bruk.

De muskelavslappende midlene, atrakurium og mivakurium, skal ikke gis gjennom den samme intravenøse tilgangen som Profast med mindre infusjonssystemet skylles først.

Innholdet i hetteglasset og det tilhørende infusjonssystemet er kun ment til en **enkelt** administrasjon til **én** pasient.

Aseptiske betingelser skal følges strengt for både Profast og infusjonsutstyret som brukes under infusjonsperioden. Samtidig administrasjon av andre legemidler eller væsker som tilsettes i samme infusjonssett som Profast må tilføres nær venekanylen.

Ved bruk av Profast skal det ikke brukes bakteriefilter.

Profast 10 mg/ml

Før bruk skal gummiproppen rengjøres med en alkoholspray eller vattpinne dyppet i sprit. Åpnede beholdere må kastes etter bruk. Profast administreres intravenøst, enten ufortynnet i plastsprøyter eller hetteglass eller som en blanding med 5 % glukoseløsning i PVC-poser eller hetteglass.

Profast inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og kan på grunn av sin sammensetning fremme rask vekst av mikroorganismer.

Emulsjonen skal trekkes opp i en steril sprøyte eller sterilt administrasjonsutstyr under aseptiske forhold umiddelbart etter at forseglingen på hetteglasset er brutt. Administrasjonen må startes **umiddelbart**.

Infusjon av ufortynnet Profast:

Det bør benyttes en infusjonspumpe eller volumetrisk pumpe til infusjon av ufortynnet Profast. Som for andre fettemulsjoner skal varigheten av en infusjon med Profast gitt via **ett** infusjonssystem ikke overstige 12 timer. På slutten av infusjonen, etter senest 12 timer, må eventuelt restinnhold av Profast og infusjonssystemet kastes. Ved behov skal infusjonssystemet skiftes.

Infusjon av fortynnet Profast:

Infusjon av fortynnet Profast skal skje ved hjelp av et kontrollerbart infusjonssystem (byrette eller volumetrisk pumpe) for å unngå utilsiktet administrasjon av større mengder Profast.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Den maksimale fortynningen må ikke overstige 1 del Profast med 4 deler glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) injeksjonsvæske (minimumskonsentrasjon 2 mg/ml propofol). Blandingen skal forberedes aseptisk (under kontrollerte og validerte betingelser) umiddelbart før bruk og må gis innen 12 timer etter tilberedning.

For å redusere smerte på injeksjonsstedet kan lidokain injiseres umiddelbart før bruk av Profast eller Profast kan blandes, umiddelbart før bruk, med lidokain injeksjonsvæske uten konserveringsmiddel (20 deler Profast med opptil 1 del lidokain 10 mg/ml (1 %) injeksjonsvæske), under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser. Blandingen må administreres innen 12 timer etter tilberedning.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

Profast 20 mg/ml

Profast inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og kan på grunn av sin sammensetning fremme rask vekst av mikroorganismer. Emulsjonen må derfor brukes **umiddelbart**.

Som for andre fettemulsjoner skal varigheten av en infusjon med Profast gitt via **ett** infusjonssystem ikke overstige 12 timer. På slutten av infusjonen, etter senest 12 timer, må eventuelt restinnhold av Profast og infusjonssystemet kastes. Ved behov skal infusjonssystemet skiftes.

Profast må ikke blandes med andre oppløsninger for injeksjon eller infusjon. Samtidig administrasjon av Profast med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) injeksjonsvæske og lidokain 10 mg/ml (1 %) injeksjonsvæske uten konserveringsmiddel via en Y-kobling nær injeksjonsstedet er imidlertid mulig.

For å redusere smerte på injeksjonsstedet bør Profast administreres i en større vene. Eventuelt kan lidokain injeksjonsoppløsning administreres før induksjon av anestesi med Profast.

Behandlingsvarighet

Profast skal kun brukes hos en pasient i maksimalt 7 dager.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk ikke Profast

10 mg/ml

- ved overfølsomhet overfor virkestoffet, soyabønner, peanøtter eller overfor noen av hjelpestoffene i emulsjonen listet opp i pkt. 6.1.
- til sedasjon av pasienter som er 16 år eller yngre under intensivbehandling (se pkt. 4.4).

20 mg/ml

- ved overfølsomhet overfor virkestoffet, soyabønner, peanøtter eller overfor noen av hjelpestoffene i emulsjonen listet opp i pkt. 6.1.
- som anestesi hos barn under 3 år
- til sedasjon av pasienter som er 16 år eller yngre under intensivbehandling (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved bruk av Profast til sedasjon under kirurgiske og diagnostiske prosedyrer skal pasienten overvåkes kontinuerlig slik at tegn på redusert blodtrykk, luftveisobstruksjon og oksygenmangel oppdages umiddelbart.

Som ved bruk av andre sedativa kan det oppstå spontane bevegelser hos pasienten under kirurgiske prosedyrer når Profast brukes til sedasjon. Under prosedyrer som krever immobilitet, kan slike bevegelser få innvirkning på utfallet av inngrepet.

Det er rapportert om misbruk og avhengighet av Profast, hovedsakelig blant helsepersonell. Som ved annen generell anestesi kan administrasjon av Profast uten at det sørges for opprettholdelse av frie luftveier føre til fatale respirasjonskomplikasjoner.

Etter bruk av Profast må man forvisse seg om at pasienten er tilstrekkelig restituert før hjemsendelse.

Det kan i individuelle tilfeller oppstå en periode med postoperativ bevisstløshet ved bruk av Profast, som kan være ledsaget av en økning i muskeltonus. Dette avhenger av om pasienten tidligere var våken. Selv om pasienten vil komme til bevissthet igjen av seg selv, bør slike pasienter overvåkes nøye.

Svekkelser forårsaket av Profast blir som regel ikke observert i mer enn 12 timer. Legen bør ta i betraktning hva slags type prosedyre som skal gjennomføres, hvilke samtidige legemidler som gis samt pasientens alder og tilstand når han eller hun skal forklare effekten av Profast og gi pasienten anbefalinger:

- Pasienten skal kun dra hjem fra sykehuset hvis han eller hun ledsages av en annen person.
- Pasienten skal gjøres oppmerksom på hvor lenge han eller hun må vente før han eller hun kan gjenoppta aktiviteter som krever konsentrasjon eller er risikable (f.eks. kjøre bil).
- Pasienten skal gjøres oppmerksom på at bruk av andre midler (f.eks. benzodiazepiner, opiater, alkohol) kan forlenge og øke svekkelsene.

I likhet med andre anestetika for intravenøs administrasjon bør det utvises forsiktighet, og administrasjonshastigheten bør reduseres når Profast gis til pasienter med nedsatt hjerte-, luftveis-, nyre- og leverfunksjon samt til hypovolemiske pasienter eller pasienter med redusert allmenntilstand (se pkt. 4.2).

Hjerte-, sirkulasjons- og respirasjonssvikt samt hypovolemi bør om mulig kompenseres før administrasjon av legemidlet.

Det skal utvises forsiktighet ved administrasjon av Profast til pasienter med alvorlig nedsatt hjertefunksjon, og pasienten skal overvåkes nøye.

En uttalt blodtrykksreduksjon kan føre til behov for plasmasubstitutter, muligens vasokonstriktorer samt redusert administrasjonshastighet av Profast. Muligheten for en massiv blodtrykksreduksjon bør tas i betraktning for pasienter med nedsatt koronar eller cerebral perfusjon eller pasienter med hypovolemi.

Propofolclearance avhenger av blodgjennomstrømming, og derfor vil samtidig bruk av legemidler som reduserer minuttvolumet, også redusere propofolclearance.

Profast har ingen vagusdempende effekt. Bruk av Profast har vært assosiert med forekomst av bradykardi, noen ganger med alvorlig utfall (hertestans). Derfor bør intravenøs administrasjon av et antikolinergikum før eller under anestesi med Profast vurderes i situasjoner der det er eksisterende høy vagustonus eller når Profast administreres sammen med andre legemidler som kan gi redusert hjerterytme.

Når Profast gis til personer med epilepsi, kan det være risiko for anfall.

Før gjentatt bruk eller langvarig bruk (> 3 timer) av Profast hos små barn (< 3 år) og gravide kvinner, skal fordelene og risikoene av det planlagte inngrepet tas i betraktning, siden det er rapportert om nevrotoksisitet i prekliniske studier (se pkt. 5.3).

Pediatrisk populasjon

Bruk av Profast er ikke anbefalt til nyfødte, da denne pasientgruppen ikke har vært tilstrekkelig undersøkt. Farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) indikerer at propofolclearance er betraktelig nedsatt hos nyfødte med høy interindividuell variasjon. Ved bruk av doser som er anbefalt til eldre barn, kan det forekomme overdosering som kan føre til alvorlig sirkulasjons- og respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.8).

Profast skal ikke brukes til sedasjon av pasienter som er 16 år eller yngre under intensivbehandling, da sikkerhet og effekt ved bruk av Profast ikke er undersøkt for sedasjon i denne aldersgruppen (se pkt. 4.3).

Profast 20 mg/ml

Profast er ikke anbefalt til barn under 3 år ettersom det er vanskelig å foreta riktig titrering av Profast til små barn på grunn av den minimale mengden legemiddel som kreves.

Merknader vedrørende intensivbehandling

Bruk av infusjoner med propofolemulsjon til sedasjon ved intensivbehandling er assosiert med en rekke metabolske sykdommer og organsvikt, som kan være dødelig.

I tillegg har det også vært rapportert om kombinasjoner av følgende bivirkninger: metabolsk acidose, rhabdomyolyse, hyperkalemi, hepatomegali, nyresvikt, hyperlipidemi, hjerterytmie, Brugada-type-EKG (salformede eller konvekse forhøyede ST-segmenter i de høyresidige prekordialavledningene [V1–V3] og buede T-bølger) og/eller raskt progredierende hjertesvikt som vanligvis ikke responderer på inotrop støttebehandling.

Kombinasjonen av disse hendelsene kalles også «propofolinfusjonssyndrom».

Disse hendelsene ble hovedsakelig observert hos pasienter med alvorlige hodeskader og barn med luftveisinfeksjoner som fikk høyere doser utover det som er anbefalt hos voksne for sedasjon under intensivbehandling.

Følgende faktorer antas å være signifikante risikofaktorer for utviklingen av en slik komplikasjon: lav oksygenmetning i vev, alvorlig neurologisk skade og/eller sepsis, høye doser av ett eller flere av følgende legemidler: vasokonstriktorer, steroider, inotroper og/eller Profast (vanligvis ved doser på > 4 mg propofol/kg kroppsmasse per time i mer enn 48 timer).

Forskrivende lege bør være oppmerksom på disse potensielle bivirkningene hos pasienter som har ovennevnte risikofaktorer og umiddelbart seponere propofol dersom det oppstår tegn på nevnte symptomer. Alle sedativa og legemidler som brukes under intensivbehandling, skal titreres slik at optimal oksygentilførsel sikres og optimale hemodynamiske parametere opprettholdes. Under slike behandlingsmodifiseringer skal pasienter med forhøyet intrakranielt trykk få relevant behandling som støtter cerebral perfusjon. Behandlende lege skal så langt det er mulig sørge for at den anbefalte dosen på 4 mg propofol/kg kroppsmasse per time ikke overskrides.

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med lipidmetabolismeforstyrrelser og andre sykdommer der tilførsel av fettemulsjoner kan være uheldig.

Det anbefales å kontrollere parameterne for lipidmetabolisme hvis Profast brukes hos pasienter der det er mistanke om forhøyede lipidkonsentrasjoner i blod. Administrasjonen av Profast bør justeres ved tegn på en lipidmetabolismeforstyrrelse. Hvis en pasient får tilført parenteral ernæring samtidig som Profast, må mengden justeres for å ta høyde for fettinnholdet i Profast. 1,0 ml Profast inneholder 0,1 gram fett.

Ytterligere forholdsregler

Det skal utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med mitokondriesykdom. Hos disse pasientene kan sykdommen forverres ved bruk av anestesi eller hvis de gjennomgår et kirurgisk inngrep eller får intensivbehandling. For disse pasientene anbefales det å opprettholde normal

kroppstemperatur, administrere karbohydrater og sørge for tilstrekkelig væsketilførsel. Tidlige tegn på forverring av mitokondriesykdom og propofolinfusjonssyndrom kan ligne hverandre.

Profast inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og kan på grunn av sin sammensetning fremme rask vekst av mikroorganismer.

Ved samtidig administrasjon av Profast og lidokain er det viktig å merke seg at lidokain ikke skal gis til pasienter med arvelig akutt porfyri.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Profast kan brukes i kombinasjon med andre legemidler for anestesi (premedikasjon, muskelrelaksantia, inhalasjonsanestetika, analgetika, lokalanestetika). Ved regionale anestesiprosedyrer kan det være nødvendig å bruke lavere doser av Profast. Det er ikke observert indikasjoner på alvorlige interaksjoner. Noen av nevnte legemidler kan gi redusert blodtrykk eller nedsatt respirasjon og dermed føre til kumulative effekter ved bruk sammen med Profast. Det er rapportert om uttalt blodtrykksfall ved induksjon av anestesi med propofol hos pasienter som har vært behandlet med rifampicin.

Ved ekstra administrasjon av opiater før anestesi kan apné forekomme hyppigere og med lengre varighet.

Hos pasienter som bruker valproat er det sett et behov for lavere doser av propofol. Ved samtidig bruk bør det vurderes å benytte en redusert dose med propofol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk av propofol under graviditet har ikke blitt fastslått. Profast skal derfor kun gis til gravide dersom det er absolutt nødvendig. Profast passerer placenta og kan ha sammenheng med depresjon av vitale funksjoner hos nyfødte (se også pkt. 5.3). Propofol kan brukes som anestesi ved avbrytelse av svangerskap.

Høye doser (mer enn 2,5 mg propofol/kg kroppsmasse ved induksjon eller 6 mg propofol/kg kroppsmasse per time ved vedlikehold av anestesi) bør unngås.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Studier med mødre som ammer har vist at propofol går over i morsmelk i små mengder. Mødre som ammer bør derfor avbryte ammingen i opptil 24 timer etter administrasjon av propofol og kaste melken i den samme perioden.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Etter administrasjon av Profast bør pasienten observeres i tilstrekkelig lang tid. Pasienten bør gjøres oppmerksom på at evnen til å ferdes i trafikken og bruke maskiner kan være nedsatt i en periode etter administrasjon av Profast. Svekkelsene forårsaket av Profast blir som regel ikke observert i mer enn 12 timer (se pkt. 4.4). Pasienten kan bare reise hjem hvis han eller hun følges av en annen person og skal ikke drikke alkohol.

4.8 Bivirkninger

Induksjon og vedlikehold av anestesi og sedasjon med Profast har vanligvis et jevnt forløp med kun få tegn på eksitasjon. De vanligst rapporterte bivirkningene er farmakologisk forutsigbare bivirkninger

ved bruk av anestesi/sedasjonsmiddel, som for eksempel hypotensjon og respirasjonsdepresjon. Typen, alvorlighetsgraden og hyppigheten av bivirkningene som ble observert hos pasienter under bruk av propofol, avhenger av pasientens helsetilstand, type inngrep og terapeutiske tiltak som er iverksatt.

Forekomst av bivirkninger er basert på følgende frekvenskategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Følgende bivirkninger er spesifikt observert:

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi), som kan omfatte angioødem, bronkospasmer, erytem og hypotensjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Metabolsk acidose ⁵ , hyperkalemi ⁵ , hyperlipidemi ⁵
Psykiatriske lidelser	Ikke kjent	Euforisk stemning under oppvåkingsfasen, misbruk og avhengighet av legemidlet ⁸
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Spontane bevegelser og muskelspasmer under induksjon av anestesi, hodepine under oppvåkingsfasen
	Sjeldne	Svimmelhet, frysninger og kuldefølelse under oppvåkingsfasen, episoder som ligner på epilepsi herunder kramper og opisthotonus under induksjons-, vedlikeholds- og oppvåkingsfasen (i svært sjeldne tilfeller forsinket med noen timer eller flere dager)
	Svært sjeldne	Postoperativ bevisstløshet (se pkt 4.4).
	Ikke kjent	Ufrivillige bevegelser
Hjertesykdommer	Vanlige	Bradykardi ¹
	Svært sjeldne	Lungeødem
	Ikke kjent	Arytmi ⁵ , hjertesvikt ^{5,7}
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon ²
	Mindre vanlige	Trombose og flebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Hyperventilering, hoste og forbigående apné under induksjon av anestesi
	Mindre vanlige	Hoste under vedlikeholdsbehandling
	Sjeldne	Hoste under oppvåkingsfasen
	Ikke kjent	Respirasjonsdepresjon (doseavhengig)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Hikke under induksjonsfasen, kvalme og oppkast under oppvåkingsfasen
	Svært sjeldne	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Hepatomegali ⁵ Hepatitt, akutt leversvikt ¹⁰

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Rhabdomyolyse ^{3,5}
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Misfarging av urin etter langvarig bruk av Profast
	Ikke kjent	Nyresvikt ⁵
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne	Miste seksuelle hemninger (seksuell disinhibisjon)
	Ikke kjent	Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Lokal smerte ved den initiale injeksjonen ⁴
	Vanlige	Hetetokter under induksjon av anestesi
	Svært sjeldne	Alvorlige vevsreaksjoner og vevsnekrose ⁹ etter utilsiktet ekstravaskulær bruk
	Ikke kjent	Lokal smerte, hevelse etter utilsiktet ekstravaskulær bruk
Undersøkelser	Ikke kjent	Brugada-type-EKG ^{5,6}
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Svært sjeldne	Postoperativ feber

Etter samtidig administrasjon av lidokain kan følgende bivirkninger oppstå: svimmelhet, oppkast, døsighet, kramper, bradykardi, arytmier og sjokk.

Soyaolje kan i svært sjeldne tilfeller forårsake allergiske reaksjoner.

1. Alvorlig bradykardi er sjeldent, i noen enkelttilfeller har det vært rapportert om progresjon til hjertestans (asystole).
2. Blodtrykksfall kan av og til kreve væskeerstatningsterapi samt at administrasjonshastigheten til Profast reduseres.
3. Det er rapportert om svært sjeldne tilfeller av rhabdomyolyse ved administrasjon av høye Profastdoser på 4 mg propofol/kg kroppsmasse per time til sedasjon under intensivbehandling.
4. Dette kan i all hovedsak unngås ved å gi lidokain samtidig og administrere legemidlet i større vener i underarmen eller antecubital fossa.
5. En kombinasjon av disse hendelsene, som også kalles «propofolinfusjonssyndrom», forekommer hos alvorlig syke pasienter som ofte har flere risikofaktorer for å få slike bivirkninger (se pkt. 4.4).
6. Brugada-syndrom – forhøyet ST-segment og buet T-bølge på EKG.
7. Raskt progredierende hjertesvikt (i noen tilfeller med dødelig utgang) hos voksne, som vanligvis ikke responderer på inotrop støttebehandling.
8. Misbruk og avhengighet av propofol, først og fremst hos helsepersonell.
9. Det er rapportert om nekrose i tilfeller der vevskvaliteten har blitt svekket.
10. Etter både lang- og korttidsbehandling og hos pasienter med 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

Overdosering kan føre til sirkulatorisk og respiratorisk depresjon. Apné krever kunstig ventilering. Ved sirkulatorisk depresjon skal det iverksettes standard tiltak som å senke pasientens hode og/eller plasmasubstitusjon og vasokonstriktorer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre generelle anestetika, ATC-kode: N01AX10.

Etter intravenøs injeksjon av Profast inntreffer den hypnotiske virkningen raskt. Induksjonstiden avhenger av injeksjonshastigheten og er normalt 30–40 sekunder. Effekten er kortvarig på grunn av rask metabolisme og utskillelse (4–6 minutter). Som med alle andre generelle anestetika er ikke virkningsmekanismen fullt ut kjent. Det antas imidlertid at propofols sedative eller anestetiske virkning skjer gjennom positiv modulering av den hemmende effekten til nevrotransmitteren GABA gjennom ligandstyrte GABA_A-reseptorer.

Ved bruk av anbefalt doseringsregime kan man utelukke akkumulasjon av propofol av klinisk betydning etter gjentatte injeksjoner eller infusjon.

Begrensede studier på varigheten av anestesieffekten ved bruk av propofol hos barn indikerer at sikkerhet og effekt forblir uendret i opp til 4 timer.

Referanser fra litteraturen vedrørende bruk av propofol hos barn indikerer at det heller ikke er endringer med tanke på sikkerhet og effekt når propofol brukes ved langvarig behandling.

De fleste pasienter gjenvinner bevisstheten raskt.

Bradykardi og blodtrykksfall som en gang i mellom oppstår under induksjon av anestesi, er antageligvis forårsaket av en cerebral vagoton effekt eller hemming av den sympatiske nerveaktiviteten. Hjertekretsløpet normaliseres som regel under vedlikehold av anestesi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Opptil 98 % av propofol er bundet til plasmaproteiner.

Etter intravenøs administrasjon synker den initielle blodkonsentrasjonen (alfafasen) raskt på grunn av rask distribusjon i organismen. Halveringstiden i alfafasen er 1,8–4,1 minutter.

Nedgangen i blodkonsentrasjon er langsommere under elimineringen eller betafasen. Halveringstiden for denne fasen er beregnet til 34–64 minutter.

Etter en lengre observasjonsperiode kan et såkalt dypt compartment identifiseres. Halveringstiden for blodkonsentrasjonen i denne fasen (gammafasen) er 184–382 minutter.

Det initielle distribusjonsvolumet V utgjør 22–76 l, og det totale distribusjonsvolumet V_d er 387–1587 l.

Propofol har et stort distribusjonsvolum og elimineres raskt fra kroppen (total clearance: 1,5–2 l/min). Eliminering skjer ved metabolisme, hovedsakelig i leveren der den er avhengig av blodgjennomstrømningen, for å danne inaktive konjugater av propofol og tilhørende hydrokinon som blir utskilt renalt.

Etter en enkeltdose på 3 mg propofol/kg gitt intravenøst økte propofolclearance per kg kroppsvekt med alder som følger: gjennomsnittlig clearance var betraktelig lavere hos nyfødte < 1 måned gamle ($n=25$), ved 20 ml/kg/min sammenlignet med eldre barn ($n=36$, alder fra 4 måneder til 7 år). I tillegg var variasjon mellom individene betraktelig hos nyfødte (3,7–78 ml/kg/min). På grunn av disse begrensede studieresultatene som indikerer en stor variasjon, kan det ikke gis noen doseanbefalinger for denne aldersgruppen.

Gjennomsnittlig propofolclearance hos eldre barn etter en enkel bolusdose på 3 mg/kg var 37,5 ml/kg/min hos barn i alderen 4–24 måneder ($n=8$), 38,7 ml/kg/min hos barn i alderen 11–

43 måneder (n=6), 48 ml/kg/min hos barn i alderen 1–3 år (n=12) og 28,2 ml/kg/min hos barn i alderen 4–7 år (n=10). Til sammenligning var gjennomsnittlig clearance hos voksne 23,6 ml/kg/min (n=6).

Propofol metaboliseres hovedsakelig i leveren. Glukuronider av propofol i tillegg til glukuronider og sulfatkonjugater av 2,6-diisopropyl-1,4-kinol gjenfinnes som metabolitter. 40 % av administrert dose er til stede som glukuronid av propofol. Alle metabolitter er inaktive. Ca. 88 % av administrert propofol utskilles i urinen i form av metabolitter, og ca. 0,3 % utskilles uendret i avføringen.

Biotilgjengelighet: Intravenøs administrasjon: 100 %

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Intravenøs LD₅₀ hos mus er 53 mg propofol/kg kroppsvekt, og den er 42 mg hos rotter.

Kronisk toksisitet

Det er utført studier på kronisk toksisitet hos rotter og hunder. Det ble administrert doser på 10–30 mg propofol/kg kroppsvekt daglig eller 2–3 ganger per uke i opptil én måned som infusjon. Det var ingen indikasjoner på toksiske effekter eller patologiske endringer.

Mutagen effekt

In vitro-studier på *Salmonella thyphimurium* (Ames-test) og *Saccharomyces cerevisiae* i tillegg til *in vivo*-studier på mus og kinesisk hamster viste ingen indikasjoner på mutagen effekt.

Reproduksjonstoksitet

Profast krysser placenta. Embryotoksisitetsstudier på rotter og kaniner ga ingen indikasjon på teratogen effekt.

Publiserte studier på dyr (inkludert primater) ved doser som ga lett til moderat anestesi, viser at bruk av anestesimidler i perioden med rask hjernevekst eller synaptogenese medfører celletap i hjernen som er under utvikling, noe som kan være forbundet med langvarig kognitiv svikt. Klinisk signifikans av disse prekliniske funnene er ikke kjent.

Profast går over i morsmelk. Det finnes ingen erfaring fra bruk hos mennesker under graviditet og amming.

Karsinogenitet

Det er ikke utført langtidsstudier som undersøker potensialet til å forårsake tumorer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Soyaolje, rensed
Triglyserider av middels kjedelengde
Glyserol
Egglecitin
Natriumoleat
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

De muskelavslappende midlene, atracurium og mivakurium, skal ikke gis gjennom den samme intravenøse tilgangen som Profast med mindre infusjonssystemet skylles først (se pkt. 4.2).

Profast 10 mg/ml

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

Profast 20 mg/ml

Profast skal ikke blandes med andre oppløsninger for injeksjon eller infusjon.

For ytterligere detaljer, se pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter anbrudd: brukes umiddelbart.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har blitt demonstrert i 12 timer ved 25 °C.

Profast 10 mg/ml

Holdbarhet etter fortynning: Blandingen skal tilberedes aseptisk (med kontrollerte og validerte betingelser) umiddelbart før administrasjon og skal administreres i løpet av 12 timer etter tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Profast 10 mg/ml

Fargeløst hetteglass (type II) á 20 ml med en grå bromobutyl gummipropp og en aluminiumsforsegling med en flip-off-hette i plast, i pakninger med 1, 5 og 10 enheter.

Fargeløst hetteglass (type II) á 50 ml med en grå bromobutyl gummipropp og en aluminiumsforsegling med en flip-off-hette i plast, i pakninger med 1 og 10 enheter.

Fargeløst hetteglass (type II) á 100 ml med en grå bromobutyl gummipropp og en aluminiumsforsegling med en flip-off-hette i plast, i pakninger med 1 og 10 enheter.

Profast 20 mg/ml

Fargeløst hetteglass (type II) á 50 ml med en grå bromobutyl gummipropp og en aluminiumsforsegling med en flip-off-hette i plast, i pakninger med 1 og 10 enheter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Beholderne skal ristes før bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Profast 10 mg/ml

Profast skal kun blandes med følgende produkter: glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) injeksjonsvæske og lidokain 10 mg/ml (1 %) injeksjonsvæske uten konserveringsmiddel (se pkt. 4.2 «Dosering og administrasjonsmåte» «Infusjon av fortynnet Profast»). Endelig propofolkonsentrasjon må være minst 2 mg/ml.

Samtidig administrasjon av Profast med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) injeksjonsvæske via en Y-kobling nær injeksjonsstedet er mulig.

Profast 20 mg/ml

Profast må ikke blandes med andre oppløsninger for injeksjon eller infusjon. Det er imidlertid mulig med samtidig administrasjon av Profast med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) injeksjonsvæske og lidokain 10 mg/ml (1 %) injeksjonsvæske uten konserveringsmiddel via en Y-kobling så nær injeksjonsstedet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542CE Utrecht,
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg/ml: 09-7020
20 mg/ml: 09-7021

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

05.08.2024