

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Profast 10 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion.

Profast 20 mg/ml injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Profast 10 mg/ml

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

En injektionsflaska med 20 ml innehåller 200 mg propofol.

En injektionsflaska med 50 ml innehåller 500 mg propofol.

En injektionsflaska med 100 ml innehåller 1 000 mg propofol.

#### Profast 20 mg/ml

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

En injektionsflaska med 50 ml innehåller 1 000 mg propofol.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELIFORM

Injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion.

Vit mjölkig olja-i-vatten-emulsion.

Osmolalitet: 250 till 390 mOsm/kg

pH mellan 6,00 och 8,50

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profast är ett kortverkande intravenöst anestetikum för:

##### Profast 10 mg/ml

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

##### Profast 20 mg/ml

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

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

Vanligen behöver även smärtstillande läkemedel ges.

### **Profast 10 mg/ml**

#### ***Anestesi för vuxna***

##### Induktion av anestesi

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

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

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

##### Underhåll av anestesi

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

##### *Kontinuerlig infusion*

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

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

##### *Upprepad bolusinjektion*

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

### ***Anestesi för barn från 1 månads ålder***

##### Induktion av anestesi

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

##### Underhåll av anestesi

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

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

### ***Sedering av patienter över 16 år under intensivvård***

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

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

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

### ***Sedering av vuxna vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp***

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

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

I tillägg till infusionen kan 10-20 mg injiceras som bolus om snabb ökning av sederingsdjupet är nödvändig.

Lägre dos och långsammare administrering kan vara nödvändigt för patienter i riskgrupperna ASA III och IV. Lägre dos kan också vara nödvändigt för patienter över 55 år.

### ***Observera***

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

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

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

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

Dosering och tid mellan doserna väljs baserat på önskat sederingsdjup och kliniskt svar. För induktion av sedering behövs en dos på 1-2 mg Profast/kg kroppsvikt för de flesta pediatrika patienter.

Underhåll av sedering uppnås genom titrering av Profast via en infusion tills önskat sederingsdjup har uppnåtts. De flesta patienter behöver 1,5-9 mg propofol/kg kroppsvikt per timme. Infusionen kan kompletteras med bolusdoser upp till 1 mg propofol/kg kroppsvikt om en snabb ökning av sederingsdjupet erfordras.

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

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

### ***Administreringssätt***

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

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

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

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

Vid användning av Profast får inga mikrobiologiska filter användas.

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

#### Infusion av ej utspädd Profast

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

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

#### Infusion av utspädd Profast

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

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

Maximal spädning får inte överskrida 1 del propofol per 4 delar glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för injektion, natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller natriumkloridlösning 1,8 mg/ml (0,18 %) och 40 mg/ml glukoslösning (4 %) för injektion (lägsta koncentration 2 mg propofol/ml). Blandningen ska beredas under aseptiska förhållanden (hela tiden under kontrollerade och validerade förhållanden) omedelbart före administrering och måste administreras inom 12 timmar efter beredning. För att minska smärtan vid injektionsstället kan lidokain injiceras omedelbart före användning av Profast, alternativt kan Profast omedelbart före användningen blandas med lidokain för injektion utan konserveringsmedel (20 delar Profast med upp till 1 del lidokain för injektion 10 mg/ml (1 %) injektionslösning) under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Blandningen måste administreras inom 12 timmar.

Förvarningsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

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

Injektionsflaskorna ska skakas före användning.

#### ***Behandlingstid***

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

#### **Profast 20 mg/ml**

Administrering av bolusdoser av Profast rekommenderas inte.

#### ***Anestesi för vuxna***

##### Induktion av anestesi

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

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

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

#### Underhåll av anestesi

Anestesi upprätthålles genom kontinuerlig infusion och dos och infusionshastighet måste anpassas individuellt.

Den vanliga dosen är 4-12 mg propofol/kg kroppsvikt per timme för att upprätthålla en tillfredsställande anestesinivå.

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

#### ***Anestesi för barn från 3 års ålder***

##### Induktion av anestesi

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

##### Underhåll av anestesi

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

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

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

#### ***Sedering av patienter över 16 år under intensivvård***

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

Propofol ska inte användas för sedering av barn 16 år eller yngre under intensivvård.

Administrering av Profast med hjälp av ett TCI-system rekommenderas inte för sedering under intensivvård.

#### ***Sedering av vuxna vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp***

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

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

Lägre dos och långsammare administrering kan vara nödvändigt för patienter i riskgrupperna ASA III och IV. Lägre dos kan också vara nödvändigt för patienter över 55 år.

#### Observera

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

Infusionshastigheten och propofolkoncentrationen i blodet ska också vara lägre när Profast används för underhåll av anestesi och för sedering. Ytterligare sänkning av dosen och infusionshastigheten är nödvändigt till patienter i riskgrupperna ASA III och IV. Bolusinjektioner (enstaka eller multipla) ska inte ges till äldre patienter eftersom det kan leda till cirkulations- och andningsdepression.

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

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

Lägre doser kan krävas till patienter i riskgrupperna ASA III och IV.

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

#### ***Administreringsätt***

Injektionsflaskorna ska skakas före användning.

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

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

Vid användning av Profast får inga mikrobiologiska filter användas.

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

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

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

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

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

#### ***Behandlingstid***

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Ge *inte* Profast 10 mg/ml

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen, sojabönor, jordnötter eller mot något av hjälpämnen i emulsionen som anges i avsnitt 6.1.

- för sedering av patienter 16 år eller yngre under intensivvård (se avsnitt 4.4).

Ge *inte* Profast 20 mg/ml

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen, sojabönor, jordnötter eller mot något av hjälpämnen i emulsionen som anges i avsnitt 6.1.
- för anestesi av barn under 3 år.
- för sedering av patienter 16 år eller yngre under intensivvård (se avsnitt 4.4).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

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

Felaktig användning och beroende av propofol har rapporterats, främst bland hälso- och sjukvårdspersonal. Liksom med alla läkemedel för generell anestesi får det inte användas utan att fria luftvägar har säkerställts. Om så ej sker finns det risk för dödliga andningskomplikationer. Efter användning av Profast måste det säkerställas att patienten har fullständigt återhämtat sig ur anestesi före utskrivningen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Propofol har ingen vagolytisk effekt. Användning har associerats med bradykardi, stundtals med

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

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

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

#### Pediatrik population

Profast rekommenderas inte till nyfödda eftersom denna patientgrupp inte har studerats tillräckligt.

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

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

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

#### Att notera avseende intensivvård

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

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

Dessa biverkningar i kombination kallas även för ”propofolinfusionssyndromet”.

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

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

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

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



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

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

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

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

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Profast är kompatibelt med andra läkemedel för anestesi (premedicinering, muskelrelaxantia, inhalationsanestetika, analgetika, lokalanestetika). Vid procedurer med regional anestesi kan mindre doser Profast behövas. Inga tecken på allvarliga interaktioner har observerats.

Vissa av de medel som omnämns kan sänka blodtrycket eller påverka andningsfunktionen och ge kumulativa effekter med Profast. En kraftig blodtrycksminskning vid induktion av anestesi med propofol har rapporterats hos patienter som behandlats med rifampicin.

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

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Säkerheten av propofol under graviditet har inte påvisats. Profast ska därför endast användas under graviditet om det är absolut nödvändigt. Profast passerar placenta och kan påverka vitala funktioner hos nyfödda (se även avsnitt 5.3). Propofol kan användas som anestetikum vid avbrytande av graviditet.

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

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

#### Amning

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

## 4.8 Biverkningar

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

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har särskilt observerats:

| Organsystem                        | Frekvens            | Biverkningar                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunsystemet                      | Mycket sällsynta    | Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi), som kan omfatta angioödem, bronkospasm, erytem och hypotoni                                                                                                                                        |
| Metabolism och nutrition           | Ingen känd frekvens | Metabol acidosis <sup>5</sup> , hyperkalemi <sup>5</sup> , hyperlipidemi <sup>5</sup>                                                                                                                                                            |
| Psykiska störningar                | Ingen känd frekvens | Eufori under uppvakningsfasen, missbruk och beroende av läkemedlet <sup>8</sup>                                                                                                                                                                  |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga             | Spontana rörelser och muskelryckningar under induktion av anestesi, huvudvärk under uppvakningsfasen                                                                                                                                             |
|                                    | Sällsynta           | Yrsel, frossa och köldkänsla under uppvakningsfasen, episoder liknande epilepsi med krampanfall och opistotonus under induktions-, underhålls- och uppvakningsfasen (kan i mycket sällsynta fall vara fördröjda i några timmar till några dagar) |
|                                    | Mycket sällsynta    | Postoperativ medvetslöshet (se även avsnitt 4.4)                                                                                                                                                                                                 |
|                                    | Ingen känd frekvens | Ofrivilliga rörelser                                                                                                                                                                                                                             |
| Hjärtat                            | Vanliga             | Bradykardi <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                             |                     |                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | Mycket sällsynta    | Lungödem                                                                                            |
|                                                             | Ingen känd frekvens | Arytmi <sup>5</sup> , hjärtsvikt <sup>5,7</sup>                                                     |
| Blodkärl                                                    | Vanliga             | Hypotoni <sup>2</sup>                                                                               |
|                                                             | Mindre vanliga      | Trombos och flebit                                                                                  |
| Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum                    | Vanliga             | Hyperventilation och hosta under induktion av anestesi, övergående apné under induktion av anestesi |
|                                                             | Mindre vanliga      | Hosta under underhåll av anestesi                                                                   |
|                                                             | Sällsynta           | Hosta under uppvakningsfasen                                                                        |
|                                                             | Ingen känd frekvens | Andningsdepression (beroende på dosen)                                                              |
| Magtarmkanalen                                              | Vanliga             | Hicka under induktion, illamående och kräkningar under uppvakningsfasen                             |
|                                                             | Mycket sällsynta    | Pankreatit                                                                                          |
| Lever och gallvägar                                         | Ingen känd frekvens | Hepatomegali <sup>5</sup><br>Hepatit, akut leversvikt <sup>10</sup>                                 |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       | Ingen känd frekvens | Rabdomyolys <sup>3,5</sup>                                                                          |
| Njurar och urinvägar                                        | Mycket sällsynta    | Missfärgad urin efter längre tids administrering av Profast                                         |
|                                                             | Ingen känd frekvens | Njursvikt <sup>5</sup>                                                                              |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          | Mycket sällsynta    | Sexuell disinhibition                                                                               |
|                                                             | Ingen känd frekvens | Priapism                                                                                            |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga      | Lokal smärta under första injektionen <sup>4</sup>                                                  |
|                                                             | Vanliga             | Värmevallningar under induktion av anestesi                                                         |
|                                                             | Mycket sällsynta    | Allvarliga vävnadsreaktioner och vävnadnekros <sup>9</sup> efter felaktig extravaskulär applicering |
|                                                             | Ingen känd frekvens | Lokal smärta, svullnad efter felaktig extravaskulär applicering                                     |
| Undersökningar                                              | Ingen känd frekvens | Brugada-liknande EKG <sup>5,6</sup>                                                                 |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer      | Mycket sällsynta    | Postoperativ feber                                                                                  |

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

Sojaolja kan i mycket sällsynta fall orsaka allergiska reaktioner.

- 1 Allvarlig bradykardi är sällsynt; enstaka fall av progression som lett till asystole har rapporterats.
- 2 Det sjunkande blodtrycket kan ibland göra det nödvändigt att ge plasmasubstitut och administrera Profast långsammare.

- 3 Rabdomyolys rapporterades som en mycket sällsynt biverkning om Profast gavs i så höga doser som 4 mg propofol/kg kroppsvikt per timme för sedering under intensivvård.
- 4 Detta kan i de flesta fall undvikas genom samtidig administrering av lidokain och genom att läkemedlet ges i större vener i underarmen eller armvecket.
- 5 En kombination av dessa biverkningar, även kallat "propofolinfusionssyndrom", kan inträffa hos mycket sjuka patienter som ofta har multipla riskfaktorer för dessa komplikationer (se även avsnitt 4.4).
- 6 Brugadas syndrom – förlängt ST-intervall och konkava T-vågor på EKG.
- 7 Snabbt progredierande hjärtsvikt ( i vissa fall med dödlig utgång) hos vuxna, som inte kunde behandlas med stödjande inotropa läkemedel.
- 8 Felaktig användning och beroende av propofol, främst av hälso- och sjukvårdspersonal.
- 9 Nekros har rapporterats i fall med försämrat vävnadsstatus.
- 10 Efter både lång och kortvarig behandling och hos patienter utan underliggande riskfaktorer.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: övriga allmänanestetika

ATC-kod: N01AX10.

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

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

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

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

De flesta patienterna vaknar snabbt och är fullt medvetna.

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Upp till 98 % av propofol är bundet till plasmaproteiner.

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Biotillgänglighet*

Intravenös administrering: 100 %.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### *Akut toxicitet*

Intravenös LD<sub>50</sub> hos mus är 53 mg och hos råtta 42 mg propofol per kg kroppsvikt.

### *Kronisk toxicitet*

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

### *Mutagen effekt*

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

#### *Reproduktionstoxicitet*

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

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

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

#### *Karcinogenitet*

Inga långtidsstudier av potentialen att orsaka tumörer har utförts.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

#### Profast 10 mg/ml

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

#### Profast 20 mg/ml

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

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Efter det första öppnandet: Använd omedelbart.

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

#### **Profast 10 mg/ml**

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### **Profast 10 mg/ml**

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

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

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

### **Profast 20 mg/ml**

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Endast för engångsbruk.

Behållaren ska skakas före användning.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

### **Profast 10 mg/ml**

Profast får endast blandas med följande produkter: glukoslösning 50 mg/ml (5 %), natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller natriumkloridlösning 1,8 mg/ml (0,18 %) och 40 mg/ml glukoslösning (4 %), och lidokain lösning för injektion 10 mg/ml (1 %) utan konserveringsmedel (se avsnitt 4.2 Administreringsätt, Infusion av utspädd Profast). Den slutliga koncentrationen av propofol får inte vara lägre än 2 mg propofol/ml.

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

### **Profast 20 mg/ml**

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

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 43111

20 mg: 43112

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2012-12-14  
Datum för den senaste förnyelsen: 2016-04-28

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-09-26