

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Propolipid 20 mg/ml, injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml emulsion innehåller 20 mg propofol.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg propofol.

Varje 50 ml injektionsflaska innehåller 1000 mg propofol.

Varje 100 ml injektionsflaska innehåller 2000 mg propofol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml emulsion innehåller:

sojaolja, raffinerad	50 mg
natrium	max 0,06 mg

För en fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska/infusionsvätska, emulsion

Vit olja-i-vatten emulsion.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Propolipid 20 mg/ml är ett kortverkande, intravenöst allmänanestetikum för:

- Induktion och underhåll av allmän anestesi hos vuxna, ungdomar och barn över 3 års ålder
- Sederig vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, ensamt eller i kombination med lokal eller regional anestesi hos vuxna, ungdomar och barn över 3 års ålder
- Sederig av ventilerade patienter över 16 års ålder i intensivvård

4.2 Dosering och administreringssätt

Propolipid får endast ges på sjukhus eller adekvat utrustade öppenvårdsenheter av läkare som är utbildade i anestesi samt till patienter på intensivvårdsavdelning. Blodcirkulationen och andningsfunktionen ska övervakas löpande (t.ex. EKG, pulsoximeter) och utrustning för att säkerställa fria luftvägar, utrustning för artificiell ventilation och annan utrustning för återupplivning ska hela tiden finnas omedelbart tillgänglig.

Tillförsel av Propolipid ska ej skötas av samma person som utför det diagnostiska/kirurgiska ingreppet.

Dosen av Propolipid skall anpassas individuellt och baseras på patientsvar och premedicinering. Vanligen behöver analgetika ges som supplement till Propolipid.

Dosering

Allmän anestesi hos vuxna

Induktion av anestesi:

Vid induktion av anestesi ska Propolipid titreras (20-40 mg/10 sekunder) i förhållande till patientens svar till dess att kliniska tecken på anestesi observeras.

De flesta vuxna patienter som är yngre än 55 år behöver vanligen 1,5-2,5 mg propofol/kg kroppsvikt.

Patienter över 55 år liksom patienter i ASA-klass III och IV, särskilt de med nedsatt hjärtfunktion, kräver oftast en lägre dos och i dessa fall kan totaldosen Propolipid 20 mg/ml reduceras till minst 1 mg propofol/kg kroppsvikt. Hos dessa patienter bör tillförseln av Propolipid 20 mg/ml ske långsammare (ca 1 ml av 20 mg/ml emulsionen (20 mg propofol), var 10:e sekund).

Underhåll av anestesi:

Anestesi underhålls genom kontinuerlig tillförsel av Propolipid 20 mg/ml.

För underhåll av anestesi bör i allmänhet doser på 4 till 12 mg propofol/kg kroppsvikt/timme ges. En reducerad underhållsdos på ca 4 mg propofol/kg kroppsvikt/timme kan vara tillräcklig under mindre ingrepp såsom minimal invasiv kirurgi.

Till äldre patienter, patienter med nedsatt allmäntillstånd, patienter med nedsatt hjärtfunktion samt till hypovolemiska patienter eller patienter i ASA-klass III och IV kan dosen reduceras ytterligare beroende på svårighetsgraden av patientens tillstånd samt vilken sövningsteknik som tillämpas.

Allmän anestesi hos barn över 3 år

Induktion av anestesi:

Vid induktion av anestesi ska Propolipid titreras långsamt till dess att kliniska tecken på anestesi observeras.

Dosen ska justeras i förhållande till ålder och/eller kroppsvikt.

De flesta patienter över 8 år behöver cirka 2,5 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion av anestesi.

Yngre barn kan kräva något högre doser (2,5-4 mg/kg kroppsvikt).

Underhåll av allmän anestesi:

Ett tillfredsställande anestesidjup kan upprätthållas genom administrering av Propolipid som infusion. Den doseringshastighet som krävs varierar betydligt mellan olika patienter men en hastighet omkring 9-15 mg/kg/timme ger vanligtvis en tillfredsställande anestesi.

För yngre barn kan dosbehovet vara högre.

För ASA III och IV patienter rekommenderas en lägre dosering (se även avsnitt 4.4).

Sedering vid diagnostiska/kirurgiska ingrepp hos vuxna patienter

För att ge sedering under kirurgiska och diagnostiska ingrepp ska dosen och doseringshastigheten anpassas till det kliniska svaret. För de flesta patienter krävs 0,5-1 mg propofol/kg kroppsvikt under 1-5 minuter för tillslag av sedering. Underhåll av sedering kan utföras genom titrering av Propolipid infusion till önskat sederingsdjup. De flesta patienter kräver 1,5-4,5 mg propofol/kg kroppsvikt och timme. Infusionen kan kompletteras med en bolusadministrering på 10-20 mg propofol (0,5-1 ml Propolipid 20 mg/ml) om en snabb ökning av sederingsdjupet krävs.

Patienter äldre än 55 år och patienter i ASA klass III och IV kan det vara nödvändigt med lägre doser av Propolipid och doseringshastigheten kan behöva minskas.

Sedering vid diagnostiska/kirurgiska ingrepp hos barn över 3 års ålder

Dos och administreringshastighet kan justeras utifrån det önskade sederingsdjupet och det kliniska svaret. För de flesta pediatrika patienter krävs 1-2 mg propofol/kg kroppsvikt för tillslag av sedering. Underhåll av sedering kan utföras genom titrering av infusion med Propolipid till önskat sederingsdjup. De flesta patienter kräver 1,5-9 mg propofol/kg/timme.

För ASA III och IV patienter kan det vara nödvändigt med en lägre dos.

Sedering av patienter över 16 års ålder i samband med intensivvård

Vid sedering av ventilerade patienter i samband med intensivvård rekommenderas att Propolipid ges i form av kontinuerlig infusion. Dosen ska justeras till behov av sederingsdjup. Tillfredsställande sedering uppnås vanligen med en infusionstakt på 0,3-4,0 mg propofol/kg kroppsvikt/timme. Infusionshastigheter överstigande 4,0 mg propofol/kg kroppsvikt/timme rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

TCI-system bör ej användas för administrering av propofol vid sedering i samband med intensivvård.

Administreringens längd

Administreringens längd bör ej överstiga 7 dagar.

Administreringssätt

För intravenös användning.

Endast för engångsbruk. Oanvänd emulsion ska kasseras.

Förpackningarna ska skakas före användning.

Om två skikt kan ses efter skakning ska emulsionen inte användas.

Använd endast homogena emulsioner och oskadade förpackningar.

Propolipid 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, emulsion ges utspädd som intravenös, kontinuerlig infusion. Propolipid 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, emulsion får inte ges som upprepade bolusinjektioner för underhåll av anestesi.

När Propolipid 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, emulsion ges som infusion rekommenderas att utrustning såsom byretter, droppräknare, sprutpumpar och infusionspumpar (inklusive målstyrd infusionsutrustning) alltid används för att kontrollera infusionshastigheten.

Före användning ska gummimembranet rengöras med hjälp av en alkoholspray eller en svamp indränkt i sprit. Öppnade förpackningar kasseras efter användning.

Propolipid är en lipidemulsion utan antimikrobiella konserveringsmedel vilket medför ökad risk för tillväxt av mikroorganismer.

Emulsionen måste dras upp aseptiskt i en steril spruta och ett sterilt infusionsaggregat omedelbart efter det att flaskans försegling brutits. Tillförsel måste påbörjas utan dröjsmål.

Hantering av Propolipid och infusionsutrustning måste ske aseptiskt under hela infusionsperioden. Samtidig tillförsel av andra läkemedel eller injektionsvätskor måste ske nära kanylens placering med hjälp av en y-koppling eller trevägskran. För instruktioner om samtidig administrering av läkemedel, se avsnitt 6.6.

Propolipid får inte administreras via ett mikrobiologiskt filter.

Propolipid och allt förbrukningsmaterial som används i samband med infusionen är avsett för **engångsbruk** till varje **enskild patient**. Efter användning måste all kvarvarande lösning av Propolipid kasseras.

I likhet med andra fettemulsioner får infusion av utspädd Propolipid via ett och samma infusionssystem pågå i högst 12 timmar. Efter 12 timmar ska infusionsaggregat och överbliven emulsion kasseras och vid behov bytas ut.

För att undvika smärta vid injektionsstället kan lidokain injiceras omedelbart före användning av Propolipid 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, emulsion (se avsnitt 4.4).

Muskelrelaxantia som atrakurium och mivakurium ska endast ges efter spolning av injektionsstället för Propolipid.

Om Propolipid ges intravenöst med hjälp av elektrisk pump ska kompatibilitet säkerställas.

Målstyrd infusion – administrering av Propolipid med pump:

Tillförsel av Propolipid med ett målstyrt infusionssystem (TCI - Target Controlled Infusion) rekommenderas endast för induktion och underhåll av allmän anestesi hos vuxna. Metoden rekommenderas ej för sedering inom intensivvård, vid sedering i samband med kirurgiska eller diagnostiska ingrepp, eller till barn.

Propolipid kan administreras med ett målstyrt infusionssystem med lämplig mjukvara. Användaren måste vara förtrogen med infusionspumpens bruksanvisning och med målstyrd infusion av Propolipid.

Systemet tillåter anesthesiolog eller intensivvårdsläkare att uppnå och kontrollera önskad induktionshastighet och anestestidjup genom att specificera och justera en förutbestämd målkoncentration i plasma och/eller effekt av propofol.

Hänsyn ska tas till skillnad i konfigurerings mellan olika pumpsystem, t.ex. kan systemet förutsätta att den initiala propofolkoncentrationen är noll. Hos patienter som redan har fått propofol kan det därför vara nödvändigt att välja en lägre initial målkoncentration vid inledande av målstyrd infusion. Det är inte heller rekommenderat att omedelbart återuppta målstyrd infusion ifall pumpen har varit avstängd.

Vägledning rörande målkoncentration av propofol ges nedan. På grund av farmakodynamiska och farmakokinetiska olikheter hos både premedicerade och icke premedicerade patienter måste behandlingssvaret på den valda målkoncentrationen av propofol kontinuerligt utvärderas för att uppnå det avsedda anestesidjupet.

Induktion och underhåll av allmän anestesi med målstyrd infusion

Hos vuxna patienter under 55 år induceras allmän anestesi vanligen med en målkoncentration av propofol i blod på 4-8 mikrogram/ml. En initial målkoncentration av 4 mikrogram/ml rekommenderas för premedicerade och 6 mikrogram/ml för icke premedicerade patienter. Induktionstiden med dessa nivåer är vanligen 60-120 sekunder. Högre nivåer ger en snabbare induktion av anestesi men ger också mer påtaglig hemodynamisk och respiratorisk påverkan.

En lägre initial induktionsnivå ska användas hos patienter över 55 år och hos patienter med ASA-klass III och IV. Målkoncentrationen i blodet kan sedan ökas gradvis med 0,5-1,0 mikrogram/ml och 1 minuts intervall för att erhålla en gradvis induktion av anestesi.

Tillägg av smärtstillande behandling behövs i regel och möjligheten att reducera målkoncentrationen vid underhåll av anestesi påverkas av omfattningen av samtidigt given analgetika. En målkoncentration på cirka 3-6 mikrogram/ml propofol ger vanligtvis tillfredställande underhåll av anestesi.

Blodkoncentrationen av propofol är vid uppvaknandet vanligen cirka 1,0-2,0 mikrogram/ml och påverkas av den mängd smärtstillande behandling som givits.

Sedering vid intensivvård (målstyrd infusion rekommenderas inte)

En målkoncentration i blodet på 0,2-2,0 mikrogram/ml krävs i allmänhet. Tillförseln ska starta med en låg målkoncentration för att sedan titreras efter patientsvaret till önskat sederingsdjup.

4.3 Kontraindikationer

Propofol är kontraindicerat till patienter med känd överkänslighet mot propofol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Propolipid Fresenius Kabi 20 mg/ml innehåller sojaolja och ska därför inte användas till personer som är allergiska mot jordnötter eller soja.

Propofol får inte användas för sedering i samband med intensivvård till patienter som är 16 år eller yngre (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Propofol ska ges av personer med utbildning inom anestesi (eller, där så är lämpligt, läkare med utbildning i vård av patienter inom intensivvård).

Patienterna ska övervakas konstant och utrustning för upprätthållande av öppen luftväg, artificiell ventilation, oxygenberikning och annan återupplivningsutrustning ska alltid finnas lätt tillgänglig. Propofol får inte administreras av den person som utför det diagnostiska eller kirurgiska ingreppet.

Missbruk och beroende av propofol har rapporterats, främst hos sjukvårdspersonal. Som för andra allmänanestetika kan administrering av propofol, utan vana av att hålla fria luftvägar, resultera i fatala luftvägskomplikationer.

När propofol administreras för medveten sedering, vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp, ska patienterna övervakas kontinuerligt med avseende på tidiga tecken på hypotoni, luftvägsobstruktion och sänkt syrgasmättnad.

Liksom med andra sederande medel kan det förekomma ofrivilliga rörelser hos patienten när propofol används för sedering under kirurgiska ingrepp. Vid operativa ingrepp som kräver immobilitet kan detta utgöra en risk vid operationsstället.

Efter användning av propofol måste man låta det gå tillräckligt lång tid för att patienten ska återhämta sig helt innan han/hon skrivs ut. I mycket sällsynta fall kan användning av propofol ge upphov till en period av postoperativ medvetlöshet, som kan vara förenad med en förhöjd muskeltonus. Detta kan förekomma med eller utan en föregående vakenhetsperiod. Även om uppvaknandet sker spontant måste man ge lämplig behandling för en medvetlös patient.

Propofolinducerad försämring kan i allmänhet inte påvisas efter 12 timmar. Man måste ta hänsyn både till effekterna av propofol, själva ingreppet, andra samtidiga läkemedel samt patientens ålder och tillstånd när man ger råd till patienterna angående:

- Det lämpliga i att patienten har sällskap när han/hon lämnar den plats där administreringen skett
- Valet av tidpunkt för att återuppta arbetsuppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet eller är riskfyllda, t.ex. bilkörning
- Användning av andra medel som kan ha sederande effekt (t.ex. bensodiazepiner, opiater, alkohol)

Fördröjda epileptiforma attacker kan inträffa även hos icke-epileptiker. Fördröjningsperioden kan variera från ett par timmar till flera dagar.

Särskilda patientgrupper

Hjärt-, cirkulations- eller lungsvikt och hypovolemi

I likhet med andra anestetika för intravenöst bruk, ska försiktighet iakttas till patienter med nedsatt hjärt-, lung-, njur- eller leverfunktion, till hypovolemiska patienter eller till försvagade patienter.

Clearance för propofol är beroende av blodflödet och därför kommer samtidig behandling med läkemedel som reducerar hjärtminutvolymen även att reducera clearance för propofol.

Cirkulatorisk insufficiens, hjärt-lunginsufficiens och patienter som är hypovolemiska skall kompenseras före administrering av propofol.

Propofol bör inte ges vid uttalade hjärtbesvär eller andra allvarliga myokardsjukdomar utan med yttersta försiktighet och under noggrann övervakning.

Starkt överviktiga patienter kräver en högre dos varför risken för hemodynamiska effekter på det kardiovaskulära systemet måste beaktas.

Propofol saknar vagolytisk effekt och har rapporterats ge bradykardi (ibland svår) och även asystoli. Man bör överväga intravenös administrering av ett antikolinergikum före induktion eller under underhåll av anestesi, särskilt i situationer där man kan vänta sig vaguspåslag eller när propofol används tillsammans med andra läkemedel som kan ge upphov till bradykardi.

Epilepsi

När propofol administreras till en patient med epilepsi kan det finnas en risk för krampanfall.

Fördröjda epileptiforma attacker kan inträffa hos epileptiker. Fördröjningsperioden kan variera från ett par timmar till flera dagar.

Innan anestesi induceras hos patienter med epilepsi kontrolleras att patienten har fått antiepileptisk behandling. Trots att flera studier visat effekt av behandling med propofol vid status epilepticus kan också administrering av propofol till epileptiska patienter öka risken för krampanfall.

Användning av propofol rekommenderas ej i samband med elektrokonvulsiv behandling.

Patienter med rubbningar i fettmetabolismen

Lämplig vård måste sättas in för patienter med rubbningar i fettmetabolismen och vid andra tillstånd där lipidemulsioner måste användas med försiktighet.

Patienter med högt intrakraniellt tryck

Särskild försiktighet ska iakttas hos patienter med högt intrakraniellt tryck och lågt medelartärtryck då det finns risk för en uttalad sänkning av det intracerebrala perfusionstrycket.

Pediatrik population

Användning av propofol rekommenderas ej till nyfödda barn, eftersom denna patientpopulation ej har studerats fullständigt. Farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2) indikerar att clearance är avsevärt nedsatt hos nyfödda med en mycket hög interindividuell variabilitet. En relativ överdosering skulle kunna uppträda efter administrering av de doser som rekommenderas för äldre barn och leda till svår kardiovaskulär depression.

Propolipid 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, emulsion rekommenderas inte för allmän anestesi hos barn under 3 års ålder eftersom det är svårt att ställa in korrekt dos av styrkan 20 mg/ml då behandling av små barn kräver extremt små volymer. För barn mellan 1 månad och 3 år, då lägre dos än 100 mg/timme behövs, rekommenderas istället Propolipid 10 mg/ml.

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

Administrering av Propolipid med TCI-system (Target Controlled Infusion) rekommenderas inte för användning till barn.

Råd angående vård på intensivvårdsavdelning

Vid användning av infusioner med propofolemulsion för IVA-sedering har metabola störningar och händelser av organsvikt, som kan leda till döden, förekommit. Rapporter har inkommit om vuxna patienter som på liknande sätt drabbats av metabolisk acidosis, rabdomyolys, hyperkalemi, hepatomegali, njursvikt, hyperlipidemi, hjärtarytmi, EKG av Brugada-typ (förhöjt ST-segment och inverterad T-våg) och snabbt tilltagande hjärtsvikt som vanligen inte svarar på inotrop understödande behandling. Kombinationer av dessa biverkningar har benämnts såsom "propofolinfusionssyndromet". Dessa händelser sågs främst hos patienter med allvarliga skullskador och barn med luftvägsinfektioner som fick doser som översteg dem som rekommenderas till vuxna för sedering på intensivvårdsavdelning.

Följande förefaller vara de främsta riskfaktorerna för utveckling av dessa biverkningar: nedsatt syretillförsel till vävnaderna; allvarlig neurologisk skada och/eller sepsis; höga doser av ett eller flera av följande läkemedel: vasokonstriktorer, steroider, inotropa medel och/eller propofol (vanligen vid doseringshastigheter över 4 mg/kg/h under mer än 48 timmar).

Förskrivare bör vara uppmärksamma på dessa möjliga biverkningar hos patienter med ovan nämnda riskfaktorer och genast avbryta propofolbehandlingen när ovan nämnda tecken utvecklas. Alla sederande och terapeutiska medel som används på intensivvårdsavdelningen (IVA) måste titreras så att man upprätthåller optimala parametrar för syretillförsel och hemodynamik. Patienter med förhöjt intrakraniellt tryck bör ges lämplig behandling för att kontrollera det cerebrala perfusionsstrycket om behandlingen ändras.

Behandlande läkare påminns att om möjligt ej överskrida en dosering på 4 mg/kg/h.

Lämplig vård måste sättas in för patienter med rubbningar i fettmetabolismen och vid andra tillstånd där lipidemulsioner måste användas med försiktighet.

Det rekommenderas att man monitorerar blodlipidnivåerna om propofol ges till patienter som tros löpa särskild risk för fettöverbelastning. Administreringen av propofol måste justeras på lämpligt sätt om monitoreringen indikerar att fett inte elimineras på ett adekvat sätt från kroppen. Om patienten behandlas med annan intravenös lipid samtidigt, måste man minska mängden av denna för att ta hänsyn till den mängd lipid som infunderas som en del av propofolberedningen; 1,0 ml Propofol Fresenius Kabi innehåller cirka 0,1 g fett.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

Propofol Fresenius Kabi innehåller inte antibakteriella konserveringsmedel, vilket kan underlätta växt av mikroorganismer.

När propofol ska aspireras måste det dras upp aseptiskt i en steril injektionsspruta och ges omedelbart efter det att man brutit förseglingen på injektionsflaskan. Administreringen måste påbörjas omedelbart. Aseptik måste upprätthållas för både propofol och infusionsutrustningen under hela

infusionsperioden. Alla eventuella infusionsvätskor som tillsätts till propofolledningen måste administreras nära kanylstället. Propofol får ej administreras via ett mikrobiologiskt filter.

Propofol och injektionssprutor med propofol är avsedda för engångsbruk på en enskild patient. I enlighet med fastställda riktlinjer för andra lipidemulsioner får en enskild infusion av propofol ej pågå längre än 12 timmar. I slutet av proceduren, eller efter 12 timmar, beroende på vilket som inträffar först, måste både propofolreservoaren och infusionsledningen kasseras och vid behov ersättas.

Smärta vid injektionsstället

För att minska smärtan vid injektionsstället under induktion av anestesi med Propofol Fresenius Kabi kan lidokain injiceras före propofolemulsionen (se avsnitt 4.2).

Intravenös lidokain får inte ges till patienter med ärftlig, akut porfyri.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 100 ml, dvs. är nästan "natriumfri".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Propofol har använts i kombination med spinal- och epiduralanestesi och med vanligt förekommande premedicineringar, neuromuskulärt blockerande läkemedel, inhalationsanestetika och analgetika; ingen farmakologisk inkompatibilitet har iakttagits. Lägre doser av propofol kan krävas i fall där man använder allmän anestesi eller sedering som komplement till tekniker med regional anestesi.

Uttalad hypotoni har rapporterats efter narkosinduktion med propofol hos patienter som behandlades med rifampicin

Samtidig användning av benzodiazepiner, parasympatikolytiska medel eller inhalationsanestetika har rapporterats förlänga anestesi och sänka andningsfrekvensen.

Ett behov av lägre propofoldoser har observerats hos patienter som tar midazolam. Samtidig administrering av propofol och midazolam resulterar sannolikt i förstärkt sedering och andningsdepression. Vid samtidig användning, bör en minskad dos av propofol övervägas.

Efter supplerande premedicinering med opioider kan apné inträffa i stigande frekvens och över en förlängd period.

Det bör observeras att samtidig användning av propofol och läkemedel för premedicinering, inhalationsläkemedel eller analgetika kan förstärka anestesi och kardiovaskulära biverkningar. Samtidig användning av CNS-depressiva medel (t.ex. alkohol, allmänanestetika, narkotiska analgetika) förstärker deras sedativa effekter. Propolipid kan i kombination med parenterala centraldämpande läkemedel ge allvarlig dämpning av respiratoriska och kardiovaskulära funktioner.

Efter administrering av fentanyl kan koncentrationen av propofol i blodet tillfälligt stiga vilket medför en ökad apnéfrekvens.

Bradykardi och hjärtstillestånd kan uppträda efter behandling med suxameton och neostigmin.

Leukoencefalopati har rapporterats i samband med administrering av lipidemulsioner, såsom propofol, till patienter som får ciklosporin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten av propofol under graviditet har inte visats. Propofol ska ej ges till gravida kvinnor utom när det är absolut nödvändigt. Propofol passerar över placentan och kan förorsaka neonatal depression. Propofol kan dock användas under en framkallad abort.

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

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Studier på ammande mödrar visade att små mängder av propofol utsöndras i bröstmjolk. Kvinnor ska därför inte amma under 24 timmar efter administrering av propofol. Mjolk som produceras under denna period ska kasseras.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienten ska informeras om att förmågan att utföra arbetsuppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom bilkörning eller användning av maskiner, kan vara nedsatt en tid efter användning av propofol.

Efter administrering av Propolipid ska patienten hållas under noggrann uppsikt under en rimlig tidsperiod. Patienten bör uppmanas att ej köra motorfordon, använda maskiner eller utföra riskfyllda arbeten. Patienten bör inte få gå hem utan medföljande och ska informeras om att undvika intag av alkohol.

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

4.8 Biverkningar

Induktion och underhåll av anestesi eller sedering med propofol sker vanligen smidigt med minimala tecken på excitation. De vanligaste rapporterade biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av ett anestetikum/sedativum, såsom hypotoni. Karaktären, svårighetsgraden och incidensen för de biverkningar som observeras hos patienter som behandlas med propofol kan vara kopplade till patientens tillstånd och till de kirurgiska och terapeutiska procedurer som utförs. Tabell över biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet:</i>	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Anafylaxi – kan inbegripa angioödem, bronkospasm, erytem och hypotoni
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Metabolisk acidosis ⁽⁵⁾ , hyperkalemi ⁽⁵⁾ , hyperlipidemi ⁽⁵⁾
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Euforisk sinnestämning, sexuell hämningslöshet. Drogmissbruk och drogberoende ⁽⁸⁾
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Huvudvärk under återhämtningsfasen

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Epileptiforma rörelser, inklusive kramper och opistotonus under induktion, underhåll och återhämtning Yrsel, frossbrytningar och köldkänsla under återhämtningsfasen
	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Postoperativ medvetslöshet
	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Ofrivilliga rörelser
<i>Hjärtat:</i>	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Bradykardi ⁽¹⁾ och takykardi under induktion
	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Lungödem
	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Hjärtarytmi ⁽⁵⁾ , hjärtsvikt ^{(5), (7)}
<i>Blodkärl:</i>	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hypotoni ⁽²⁾
	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Trombos och flebit
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i>	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Transient apné, hosta och singultus under induktion
	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Andningsdepression (dosberoende)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Illamående och kräkningar under återhämtningsfasen
	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Hepatomegali ⁽⁵⁾ Hepatit ⁽¹¹⁾ , akut leversvikt ⁽¹¹⁾
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Rabdomyolys ^{(3), (5)}
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Missfärgning av urinen efter långvarig administrering
	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Njursvikt ⁽⁵⁾
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Ingen känd frekvens	Priapism
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Lokal smärta efter induktion ⁽⁴⁾
	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Vävnadsnekros ⁽¹⁰⁾ efter oavsiktlig extravaskulär administrering

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	Lokal smärta, svullnad, efter oavsiktlig extravaskulär administrering
<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens ⁽⁹⁾	EKG av Brugada-typ ^{(5), (6)}
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer:</i>	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Postoperativ feber

- (1) Allvarlig bradykardi är sällsynt. Det har förekommit isolerade rapporter om progression till asystoli.
- (2) Ibland kan hypotonin kräva användning av intravenösa vätskor och sänkning av administreringshastigheten av propofol.
- (3) Mycket sällsynta rapporter om rabdomyolys har mottagits i fall där propofol har givits i doser över 4 mg/kg/h för sedering på IVA.
- (4) Smärtan kan minimeras genom samtidig tillförsel av lidokain och/eller genom injektion i större vener på underarmen eller i armbågsvecket
- (5) Kombinationer av dessa biverkningar, rapporterade såsom ”propofolinfusionssyndrom”, kan ses hos allvarligt sjuka patienter som ofta har multipla riskfaktorer för utveckling av biverkningar; se avsnitt 4.4.
- (6) EKG av Brugada-typ – förhöjt ST-segment och inverterad T-våg i EKG.
- (7) Snabbt progredierande hjärtsvikt (i vissa fall med fatal utgång) hos vuxna. Hjärtsvikten i sådana fall svarade vanligen inte på inotrop understödjande behandling.
- (8) Missbruk och drogerberoende av propofol, främst hos sjukvårdspersonal.
- (9) Ingen känd frekvens, eftersom den inte kan beräknas från tillgängliga data från kliniska studier.
- (10) Nekros har rapporterats i fall där vävnadsviabiliteten har varit nedsatt.
- (11) Efter både lång- och kortvarig behandling och hos patienter utan underliggande riskfaktorer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/risikförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Oavsiktlig överdosering orsakar sannolikt kardio respiratorisk depression. Andningsdepression bör behandlas med artificiell ventilering med syre. Vid kardiovaskulär depression kan patientens huvud behöva sänkas och, om allvarligt, plasmaersättningsmedel samt vasopressiva medel ges.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika: Övriga allmänanestetika, ATC-kod: N01AX10.

Verkningsmekanism/Farmakodynamisk effekt

Propofol (2,6-diisopropylfenol) är en kortverkande allmänanestetisk substans med ett snabbt tillslag. Beroende på injektionshastigheten, är tiden från induktion till anestesi mellan 30-40 sekunder. Effekten varar cirka 4-6 minuter beroende på metabolism och elimination.

Klinisk effekt och säkerhet

Vid vanlig underhållsanestesi har inte någon signifikant ackumulering konstaterats vare sig vid upprepade injektioner eller infusioner med propofol. Patienten återfår snabbt medvetandet.

De fall av bradykardi och hypotension som rapporterats under induktion av anestesi kan ha orsakats av cerebral vagoton effekt eller sympatikushämning. Vanligtvis normaliseras hemodynamiken vid underhåll av anestesi.

Pediatrik population

Ett begränsat antal studier avseende duration av propofol vid anestesi av barn indikerar att säkerhet och effekt är oförändrat vid upp till 4 timmars användningstid. Litteraturreferenser avseende användning till barn påvisar användning under längre ingrepp utan förändring av säkerhet och effekt.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Proteinbindningsgraden för propofol är 98%. Kinetiken för propofol efter intravenös infusion beskrivs bäst som en trekompartimentmodell.

Distribution/Biotransformation/Eliminering

Propofol har en snabb distributionsfas följt av en snabb eliminationsfas (totalt clearance 1,5-2 liter per minut). Clearance sker genom metabolism. Metabolism sker i huvudsak i levern **där metabolismen är beroende av blodflödet**. Inaktiva konjugat av propofol och motsvarande kinol bildas som utsöndras i urinen.

Efter en singeldos på 3 mg/kg intravenöst, ökar propofolclearance/kg kroppsvikt med ålder enligt följande: Medianen av clearance var betydligt lägre hos nyfödda < 1 månads ålder (n=25) (20 ml/kg/minut) jämfört med äldre barn (N=36, ålder mellan 4 månader – 7 år). Dessutom var den individuella variationen stor hos nyfödda (mellan 3,7 – 78 ml/kg/minut). Beroende på att denna begränsade information från kliniska försök tyder på en stor variation kan inga dosrekommendationer ges för denna åldersgrupp.

Medianen för clearance av propofol för äldre barn efter en singelbolusdos på 3 mg/kg var 37,5 ml/minut/kg (4-24 månader) (n=8), 38,7 ml/minut/kg (11-43 månader) (n=6), 48 ml/minut/kg (1-3 år) (n=12), 28,2 ml/minut/kg (4-7 år) (n=10) att jämföra med 23,6 ml/minut/kg hos vuxna (n=6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data, baserade på konventionella, toxikologiska studier med upprepad dosering och gentoxicitet tyder ej på allvarlig risk för människa. Karcinogenicitetsstudier har ej utförts. Teratogena effekter har inte observerats. Vid toleransstudier avseende lokal administrering sågs vävnadsskada kring injektionsstället efter intramuskulär injektion. Paravenös och subkutan injektion indicerade histologiska reaktioner vilka utmärktes av inflammatorisk infiltration och fokal fibros.

Publicerade djurstudier (inklusive studier i primater) med doser som resulterar i lätt till måttlig anestesi visar att användandet av anestesimedel under perioden då hjärnan har snabb tillväxt, eller under synaptogenes, resulterar i cellförlust under hjärnans utvecklingsperiod vilket kan associeras med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa prekliniska fynd är inte klarlagd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sojaolja
Medellångkedjiga triglycerider
Renade äggfosfolipider
Glycerol

Oljesyra
Natriumhydroxid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarheten är 3 år i obruten förpackning.

Hållbarhet efter första öppnande: Produkten måste användas omedelbart efter första öppnande.

Infusionssystem för administrering av outspädd Propolipid skall bytas ut efter 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad glasflaska, 20 ml, (typ I eller II) 50 ml (typ II) och 100 ml (typ II) med brombutylpropp.

Förpackning innehållande 10 glasflaskor med 20 ml emulsion

Förpackning innehållande 1 glasflaska med 50 ml emulsion

Förpackning innehållande 10 glasflaskor med 50 ml emulsion

Förpackning innehållande 15 glasflaskor med 50 ml emulsion

Förpackning innehållande 10 glasflaskor med 100 ml emulsion

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Samtidig administrering av glukos 50 mg/ml injektionsvätska, lösning, natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 1,8 mg/ml injektionsvätska, lösning och glukos 40 mg/ml injektionsvätska, lösning med Propolipid 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, emulsion kan göras via Y-koppling nära injektionsstället. Propolipid 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, emulsion får inte blandas med andra lösningar för injektion eller infusion.

Före användning skall gummimembranet tvättas med alkoholspray eller en svamp indränkt i sprit.

Tömda förpackningar kasseras efter användning.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 UPPSALA

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21534

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2005-04-22/2010-11-02

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-14