

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Propofol-Lipuro 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Propofol-Lipuro 10 mg/ml sisältää

	1 ml:aa kohden	10 ml:n ampullia kohden	20 ml:n ampullia tai injektiopulloa kohden	50 ml:n injektiopulloa kohden	100 ml:n injektiopulloa kohden
Propofoli	10 mg	100 mg	200 mg	500 mg	1000 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää

Puhdistettua soijaöljyä 50 mg

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, emulsio

Valkoinen, maitomainen öljy/vedessä -emulsio

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Propofol-Lipuro 10 mg/ml on lyhytvaikutteinen yleisanesteetti, jota käytetään:

- yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon aikuisilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä lapsilla
- hengityslaittehoidossa olevien yli 16-vuotiaiden potilaiden sedaatioon tehohoidossa
- aikuisten ja yli 1 kuukauden ikäisten lasten sedaatioon diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä joko yksinään tai yhdessä paikallis- tai johtopuudutuksen kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Yleiset ohjeet

Propofol-Lipuro -valmistetta saa antaa vain anestesiakoulutuksen saanut lääkäri tai tehohoidon erikoislääkäri sairaaloissa tai riittävän hyvin varustetuissa avohoitoyksiköissä. Verenkiertoa ja hengitystoimintaa on tarkkailtava jatkuvasti (esimerkiksi EKG, pulssioksimetri) ja tarvittavat välineet potilaan hengitysteiden avoinna pitämistä, tekohengitystä ja muuta elvytystä varten tulee olla välittömästi saatavilla koko ajan. Kirurgista tai diagnostista toimenpidettä suorittavan henkilön ei tule itse antaa valmistetta.

Propofol-Lipuro -valmisteen lisäksi tarvitaan yleensä analgeetteja.

Annostus

Propofol-Lipuro annetaan laskimoon. Annos sovitetaan yksilöllisesti potilaan vasteen mukaan.

*- Aikuisten yleisanestesia*Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro tulee antaa vasteen mukaan (20–40 mg propofolia joka kymmenes sekunti), kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Useimmat alle 55-vuotiaat aikuiset potilaat tarvitsevat propofolia 1,5–2,5 mg/kg.

Tätä vanhemmat potilaat ja etenkin ne sydämen toiminnanvajaksesta kärsivät potilaat, jotka kuuluvat ASA-luokkiin III ja IV, tarvitsevat propofolia vähemmän. Näille potilaille Propofol-Lipuro 10 mg/ml -valmisteen kokonaisannosta voidaan vähentää minimiinsä, eli 1 mg propofolia /kg, ja antonopeutta tulee hidastaa (noin 20 mg:aan 10 sekunnin välein (vastaten 2 ml)).

Anestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol-Lipuro -valmistetta joko jatkuvana infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina. Jos käytetään toistuvia bolusinjektioita, lisäannoksina voidaan antaa 25 mg (= 2,5 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml) –50 mg (= 5,0 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml) propofolia kliinisen vasteen mukaan. Kun anestesiaa pidetään yllä jatkuvalla infuusiolla, annostustarve on yleensä 4–12 mg/kg/h. Vanhuksia, huonokuntoisia, ASA-luokkiin III ja IV kuuluvia sekä hypovoleemisia potilaita hoidettaessa sekä potilailla, joilla on hypoproteinemia, annoksen pienentäminen edellä mainitusta voi olla tarpeen, riippuen potilaan kliinisestä tilasta ja käytetystä anestesiategniikasta.

lääkkäille potilaille ei pidä antaa nopeita bolusinjektioita (kertainjektioina tai toistuvina injektioina), sillä se voi johtaa sydämen ja hengityksen lamaantumiseen.

*- Yli 1 kuukauden ikäisten lasten yleisanestesia*Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro tulee antaa hitaasti vasteen mukaan, kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Annos tulee sovitaa iän ja/tai elopainon mukaan. Useimmat yli 8-vuotiaat potilaat tarvitsevat propofolia anestesian induktioon n. 2,5 mg/kg. Nuoremmat lapset (etenkin 1 kuukaudesta 3 vuoden ikäisiin) saattavat tarvita suurempia annoksia (2,5 mg–4 mg/kg).

Yleisanestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol-Lipuro -valmistetta infuusiona tai toistuvina bolusinjektioina tarvittavan anestesia- syvyyden ylläpitämiseksi. Tarvittava antonopeus vaihtelee huomattavasti eri potilailla, mutta antonopeudella noin 9–15 mg/kg/h saavutetaan tavallisesti riittävä anestesia. Nuoremmat lapset (etenkin 1 kuukaudesta 3 vuoden ikäisiin) saattavat tarvita suuremman annoksen.

ASA-luokkien III ja IV potilaille suositellaan pienempiä annoksia (ks. myös kohta 4.4).

- Ventiloitujen tehohoitopotilaiden sedaatio

Propofoli suositellaan annettavaksi jatkuvana infuusiona tehohoitopotilaiden sedaatiossa. Infuusionopeus tulee sovitaa vaadittavan sedaation syvyyden mukaan. Useimmilla potilailla tyydyttävä sedaation aste saavutetaan annosnopeuksilla 0,3–4,0 mg propofolia/kg/h. (ks. myös kohta 4.4).

Propofolia ei pidä käyttää alle 16-vuotiaiden tehohoitopotilaiden sedaatioon (ks. kohta 4.3).

Propofolin antamista TCI-menetelmällä (Target Controlled Infusion) ei suositella tehohoitopotilaiden sedaatiossa.

- Aikuisten sedaatio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä

Käytettäessä valmistetta sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä, on annos ja

annosnopeus sovitettava kliinisen vasteen mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi 0,5–1 mg/kg 1–5 minuutin aikana annettuna. Sedaation ylläpidossa voidaan valmiste titrata toivotun sedaatiotason saavuttamiseksi. Useimmat potilaat tarvitsevat 1,5–4,5 mg/kg/h. Mikäli sedaatiota halutaan syventää nopeasti, voidaan infuusiota täydentää 10–20 mg:n suuruisilla (1–2 ml) Propofol-Lipuro 10 mg/ml -bolusannoksilla.

Yli 55-vuotiaat potilaat ja ASA-luokkien III ja IV potilaat voivat tarvita pienempiä annoksia Propofol-Lipuro -valmistetta, ja annostusnopeutta voidaan joutua pienentämään.

lääkkäille potilaille ei pidä antaa nopeita bolusinjektioita (kertainjektioina tai toistuvina injektioina), sillä se voi johtaa sydämen ja hengityksen lamaantumiseen.

- Yli 1 kuukauden ikäisten lasten sedaatio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä

Annostus ja antonopeus on sovitettava tarvittavan sedaatiosyvyyden ja kliinisen vasteen mukaan. Useimmat pediatriiset potilaat tarvitsevat painon mukaisen propofoliannoksen 1–2 mg/kg sedaation aikaansaamiseksi. Sedaatio voidaan ylläpitää titraamalla Propofol-Lipuro -infuusio halutun sedaatiotason mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat propofolia 1,5–9 mg/kg/h. Infuusion lisäksi voidaan antaa bolusinjektioina enintään annoksia 1 mg/kg painon mukaan, jos sedaatiota on syvennettävä nopeasti.

ASA-luokkien III ja IV potilaat saattavat tarvita pienemmän annoksen.

Antotapa ja hoidon kesto

- Antotapa

Laskimoon.

Propofol-Lipuro annetaan laimentamattomana injektiona tai jatkuvana infuusiona joko laimentamattomana tai laimennettuna 50 mg/ml glukoosiliuoksella, 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella tai 1,8 mg/ml natriumkloridi- ja 40 mg/ml glukoosiliuoksella (ks. myös kohta 6.6).

Pakkauksia on ravistettava ennen käyttöä.

Ampullin kaulaosa tai injektiopullon kumitulpan pinta on puhdistettava denaturoidulla alkoholilla (sumute tai kosteuspyyhe) ennen käyttöä. Avatut pakkaukset on hävitettävä käytön jälkeen.

Propofol-Lipuro ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita, joten se voi toimia mikro-organismien kasvualustana. Siksi valmiste on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun tai infuusiolaitteistoon välittömästi ampullin avaamisen tai injektiopullon sinetin rikkomisen jälkeen. Anto on aloitettava viipymättä. Aseptiikkaa täytyy ylläpitää sekä Propofol-Lipuro -valmisteen että infuusiövälineiden suhteen koko annon ajan.

Kaikki lääkevalmisteet ja nesteet, joita lisätään tiputettavaan Propofol-Lipuro -infuusion on annosteltava lähelle kanyylikohtaa. Jos käytetään infuusiolaitetta, jossa on suodattimia, on suodattimien oltava rasvoja läpäiseviä.

Ampullin tai Propofol-Lipuro -injektiopullon sisältö ja valmistetta sisältävät ruiskut on tarkoitettu **potilaskohtaiseen kertakäyttöön**.

Laimentamattoman Propofol-Lipuro -valmisteen infuusio

Annettaessa Propofol-Lipuro -valmistetta jatkuvana infuusiona on suositeltavaa, että infuusionopeuksien tarkkailuun käytettäisiin aina byrettejä, tipanlaskijoita, ruiskupumppuja tai volumetrisiä infuusiopumppuja.

Kuten kaikkien rasvaemulsioiden parenteraalisissa annossa on tapana, ei jatkuvan Propofol-Lipuro -infuusion kesto saa ylittää 12 tuntia **yhdestä** infuusiolaitteistosta annettuna. Infuusioletkusto ja

Propofol-Lipuro -säiliö on hävitettävä ja vaihdettava uusiin viimeistään 12 tunnin kuluttua. Infuusion tai infuusiolaitteiston vaihtamisen jälkeen yli jäänyt Propofol-Lipuro -valmiste on hävitettävä.

Laimennetun Propofol-Lipuro -valmisteen infuusio

Annettaessa laimennettua Propofol Lipuro -valmistetta infuusiona tulee aina käyttää byrettejä, tipanlaskijoita, ruiskupumppuja tai volumetrisiä infuusiopumppuja infuusionopeuden tarkkailuun. Siten vältetään vahingossa infusoimasta suuria määriä laimennettua valmistetta.

Maksimilaimennos ei saa ylittää 1 osaa valmistetta ja 4 osaa 50 mg/ml glukoosiliuosta, 9 mg/ml natriumkloridiliuosta tai 1,8 mg/ml natriumkloridi- ja 40 mg/ml glukoosiliuosta (minimipitoisuus 2 mg propofolia/ml).

Laimennos on valmistettava aseptisesti välittömästi ennen antamista ja se on käytettävä 6 tunnin kuluessa valmistamisesta.

Valmistetta voidaan sekoittaa säilytysaineettoman lidokaiini-injektionesteen kanssa kivun vähentämiseksi alkujektin aikana (sekoita 20 osaa Propofol-Lipuro -valmistetta korkeintaan yhteen osaan 10 mg/ml lidokaiini-injektionestettä).

Ennen kuin annetaan lihasrelaksantteja atrakuuria tai mivakuuria Propofol-Lipuro -valmisteen jälkeen saman laskimoyhteyden läpi, on suositeltavaa, että letkusto huuhdellaan ennen lääkkeen antoa.

Propofolia voidaan käyttää myös tavoiteohjattuna infuusiona (Target Controlled Infusion, TCI). Annostus lasketaan eri tavoin markkinoilla oleville eri laitteille. Katso annossuosituksen laitevalmistajan käyttöohjeista.

- *Hoidon kesto*

Propofol-Lipuro voidaan antaa enintään 7 päivän ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle. maapähkinöille, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Propofol-Lipuro -valmistetta ei saa käyttää 16-vuotiaille tai sitä nuoremmille potilaille sedaatioon tehohoidossa. Turvallisuutta ja tehoa näiden ikäryhmien hoidossa ei ole osoitettu (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Propofolia saa antaa vain anestesian käyttöön koulutuksen saanut henkilö (tai mikäli mahdollista, potilaiden tehohoitoon koulutuksen saanut lääkäri).

Potilaita on tarkkailtava jatkuvasti ja anestesian aikana on varmistettava jatkuva ja välitön valmius hengitysteiden tukkeutumisen estämiseen, hengitystuen antamiseen ja muihin elvytystoimenpiteisiin. Sama henkilö, joka suorittaa diagnostiset tai kirurgiset toimenpiteet, ei saa annostella propofolia.

Propofolin väärinkäyttöä ja lääkeaineriippuvuutta on raportoitu pääasiassa terveydenhuollon ammattilaisten keskuudessa. Kuten muidenkin yleisanesteettien annon yhteydessä, propofolin antaminen ilman että hengitysteiden avoinna pitämisestä huolehditaan, saattaa aiheuttaa kuolemaan johtavia hengityskomplikaatioita.

Annettaessa propofolia sedaatioon, jolloin potilas kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden aikana on tajuissaan, potilasta tulee tarkkailla jatkuvasti hypotension varhaisten merkkien, hengitysteiden tukkeutumisen ja happidesaturaaation varalta.

Kuten muidenkin yleisanesteettien käytön yhteydessä, propofolia sedaatioon kirurgisten

toimenpiteiden yhteydessä annettaessa, potilaalla saattaa esiintyä tahattomia liikkeitä. Toimenpiteissä, joissa äkillisiä liikkeitä on ehdottomasti vältettävä, nämä liikkeet voivat olla erityisen haitallisia.

Ennen potilaan kotiuttamista sairaalasta tulee kulua riittävä aika, jotta varmistutaan potilaan täydellisestä propofolin käytön jälkeisestä toipumisesta. Propofolin käyttöä saattaa hyvin harvoin seurata kirurgisen toimenpiteen jälkeinen tajuttomuuden jakso, johon saattaa liittyä lihastonuksen lisääntyminen. Tätä saattaa mahdollisesti edeltää hereilläolovaihe. Potilaan spontaanista toipumisesta huolimatta tajuttomalle potilaalle tulee antaa asianmukaista hoitoa.

Propofolin aiheuttama tilan heikentyminen ei yleensä ole havaittavissa yli 12 tunnin jälkeen. Propofolin vaikutukset, toimenpide, samanaikainen lääkitys, potilaan ikä ja kunto tulee ottaa huomioon, kun potilasta neuvotaan seuraavissa asioissa:

- on suositeltavaa, että potilas poistuu antopaikalta vain saattajan kanssa
- taitoa vaativien tai vaarallisten toimintojen kuten seuraavan autolla ajon ajankohdasta tulee keskustella
- muiden mahdollisesti sedaatiota aiheuttavien aineiden (esim. bentsodiatsepiinien, opiaattien ja alkoholin) käyttö.

Kuten muidenkin laskimoon annettavien anesteettien kohdalla varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen, hengityselimistön, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sekä hoidettaessa hypovolemisia tai huonokuntoisia potilaita (ks. myös kohta 4.2).

Propofolin puhdistuma riippuu veren virtauksesta, joten sydämen minuuttitulavuutta pienentävä samanaikainen lääkitys vähentää myös propofolin puhdistumaa. Propofolilta puuttuu vagolyttinen vaikutus aja siihen on liittynyt ilmoituksia (toisinaan voimakkaasta bradykardiasta sekä asystolesta. Laskimoon annettavien antikolinergien käyttöä ennen induktiota tai anestesian ylläpidon aikana tulee harkita, varsinkin tilanteissa, joissa vagaalinen tonus todennäköisesti on vallitsevana tai kun propofolia käytetään yhdessä muiden todennäköisesti bradykardiaa aiheuttavien aineiden kanssa.

Kun propofolia annetaan epilepsiapotilaalle, kouristuksen riski on mahdollinen.

Asianmukaista huolellisuutta on noudatettava rasvametabolian häiriöitä sairastavilla potilailla ja muissa sairaustiloissa, joissa rasvaemulsioita on käytettävä varoen.

Potilailla, joilla on hypoproteinemia, haittavaikutusten riski voi olla tavanomaista suurempi, koska vapaan propofolin osuus on suurempi. Annoksen pienentäminen on suositeltavaa näitä potilaita hoidettaessa (ks. myös kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Propofolin käyttöä ei suositella vastasyntyneille vauvoille, koska valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle ei ole tutkittu täysin. Farmakokineettiset tiedot (ks. kohta 5.2) osoittavat, että vastasyntyneiden puhdistuma on huomattavasti pienempi ja siinä on erittäin suurta yksilöllistä vaihtelua. Jos käytetään vanhemmille lapsille suositeltuja annoksia, saattaa tapahtua suhteellinen yliannostus, joka johtaa sydämen ja verisuoniston vaikea-asteiseen lamaantumiseen.

Propofolia ei saa käyttää 16-vuotiaiden ja sitä nuorempien tehohoitopotilaiden sedaatioon, koska propofolin turvallisuutta ja tehoa tämän ikäryhmän sedaatiossa ei ole osoitettu (ks. kohta 4.3).

Tehohoitoa koskevat ohjeet

Propofoliemulsion antoon infuusiona tehohoitopotilaiden sedaatiossa on liittynyt joukko aineenvaihduntahäiriöitä ja elintoimintojen häiriöitä, jotka voivat johtaa kuolemaan. Ilmoituksia seuraavista yhdistelmistä potilailla on raportoitu: metabolinen asidoosi, rabdomyolyysi, hyperkalemia, hepatomegalia, munuaisten vajaatoiminta, hyperlipidemia, sydämen rytmihäiriö, Brugadatyypinen

EKG (ST-nousu ja kaareutuva T-aalto) ja nopeasti paheneva sydämen vajaatoiminta, johon ei yleensä saada vastetta inotrooppisella tukihoidolla. Näiden tapahtumien yhdistelmiä kutsutaan **propofoli-infuusio-oireyhtymäksi**. Näitä tapahtumia esiintyi eniten vakavista päävammoista ja hengitystieinfektioista kärsivillä lapsilla, joille annettiin aikuisten tehohoitopotilaiden sedaatioon suositeltuja annoksia suuremmat propofoliannokset.

Näiden tapahtumien kehittymisen suurimpia riskitekijöitä ovat ilmeisesti: kudosten vähentynyt hapen saanti, vakava neurologinen vamma ja/tai sepsis, yhden tai useamman seuraavan lääkkeen suuret annostukset: vasokonstriktorit, steroidit, inotroopit ja/tai propofoli (yleensä yli 48 tuntia jatkuva käyttö 4 mg/kg/h ylittävillä annoksilla).

Lääkettä määräävien lääkäreiden on oltava varuillaan näiden tapahtumien varalta, jos potilas kuuluu yllä mainittuihin riskiryhmiin, ja lopetettava propofolin anto heti, jos yllä mainittuja oireita ilmaantuu. Kaikki tehohoidossa käytettävät sedatiivit ja terapeuttiset aineet on säädettävä parhaan mahdollisen hapen saannin ja hemodynaamisten parametrien ylläpitämiseksi. Potilaille, joilla on kohonnut kallonsisäinen paine, tulee antaa sopivaa, aivoperfuusiopainetta avustavaa hoitoa näiden hoitomuutosten aikana. Hoitavia lääkäreitä muistutetaan siitä, että 4 mg/kg/h:n annostusta ei pidä ylittää, jos vain mahdollista.

Eriytyistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on rasvametabolian häiriöitä tai sairauksia, joiden vuoksi lipidiemulsioiden käyttöä on rajoitettava.

Veren rasva-ainetasojen tarkkailu on suositeltavaa, jos propofolia annetaan potilaille, joilla oletetaan olevan erityinen rasvakuormituksen riski. Propofolin antoa on säädettävä asianmukaisesti, jos tarkkailussa selviää, että rasvan puhdistuminen kehosta ei ole riittävää. Jos potilaalle annetaan muuta rasva-ainehoittoa laskimoon samanaikaisesti, sen määrää pitää vähentää propofolivalmisteesta infusoitava rasva-aineen määrä huomioiden: 1,0 ml Propofol-Lipuro -valmistetta sisältää noin 0,1 g rasvaa.

Lisävaroitukset

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on mitokondriosairaus, koska sairaus voi pahentua anestesian, leikkauksen tai tehohoidon aikana. Näille potilaille suositellaan elimistön normaalin lämpötilan ylläpitämistä, hiilihydraattien antoa ja hyvää nesteytystä. Mitokondriosairauden pahenemisen ja propofoli-infuusion oireyhtymän varhaiset merkit voivat muistuttaa toisiaan.

Propofol-Lipuro ei sisällä mikrobeja tuhoavia säilöntäaineita ja edistää mikro-organismien kasvua.

Propofolia aspiroitaessa se on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun tai annostelulaitteeseen välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Annostelu pitää aloittaa viipymättä. Propofolin ja infuusiövälineen aseptinen tila tulee säilyttää koko infuusioajan.

Propofoli ja kaikki propofolia sisältävät ruiskut ovat vain yksilöllistä kertakäyttöä varten. Muiden lipidiemulsioiden vakiintuneiden ohjeiden mukaisesti propofolin kertainfuusio ei saa kestää yli 12 tuntia. Toimenpiteen päätyttyä tai 12 tunnin kuluttua, kumpi tahansa tapahtuu ensin, sekä propofolin säiliö että infuusioletkusto tulee hävittää ja vaihtaa uuteen tarpeen mukaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 100 ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Propofolia on käytetty selkäydin- ja epiduraalipuudutuksen ja yleisesti käytettävien esilääkitysten yhteydessä, lihasrelaksanttien, inhalaatioaineiden ja kipulääkkeiden kanssa, eikä farmakologista yhteensopimattomuutta ole havaittu. Propofoli-annosten pienentäminen saattaa olla välttämätöntä, kun yleisanestesiaa tai sedaatiota käytetään johtopuudutusmenetelmien lisänä.

Muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, kuten esilääkityksenä annettavien lääkkeiden, inhalaatioaineiden ja kipulääkkeiden, samanaikainen käyttö voi voimistaa propofolin sedatiivisia, anesteettisia sekä sydäntä ja hengityselimistöä lamaavia vaikutuksia. Merkittävää verenpaineen laskua on raportoitu propofolilla tapahtuvan anestesian induktion yhteydessä rifampisiinihoitoa saavilla potilailla.

Valproaattia ottavilla potilailla on havaittu tarvetta propofoliannosten pienentämiseen. Kun lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, voidaan harkita propofoliannostuksen pienentämistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Propofolin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Propofolia ei saa antaa raskaana oleville naisille, ellei se ole ehdottoman tarpeellista. Propofoli läpäisee istukan ja voi aiheuttaa vastasyntyneen lamaantuneisuutta Propofolia voidaan kuitenkin käyttää abortin aikaansaamiseksi.

Imetys

Imettävillä äideillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että pieniä määriä propofolia erittyy ihmisen rintamaitoon. Tämän vuoksi naisten ei pidä imettää 24 tunnin ajan propofolin annon jälkeen. Tänä aikana tuotettu rintamaito tulee hävittää.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että taitoa edellyttävät toimenpiteet kuten autolla ajo ja koneiden käyttökyky saattavat huonontua joksikin ajaksi propofolin käytön jälkeen.

Propofolin aiheuttama kykyjen huonontuminen ei yleensä ole havaittavissa yli 12 tunnin jälkeen (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Anestesian tai sedaation induktio tai ylläpito propofolin avulla on yleensä sujuvaa ja eksitaatiota esiintyy vain vähäisesti. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat anesteettien/sedatiivisten aineiden farmakologisesti odotettavissa olevat haittavaikutukset, esim. hypotensio. Propofolia saaneilla potilailla havaittujen haittavaikutusten luonne, voimakkuus ja esiintyvyys saattavat liittyä saajan terveydentilaan ja käytettävään anto- tai hoitotapaan.

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Anafylaksia ja jopa anafylaktinen sokki – johon saattaa liittyä angioedeema, bronkospasmi, eryteema ja hypotensio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Metabolinen asidoosi (5), hyperkalemia (5), hyperlipidemia (5)
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Seksuaalinen estottomuus
	Yleisyys tuntematon (9)	Euforia, lääkkeiden väärinkäyttö ja lääkeaineriippuvuus (8)

<i>Hermosto</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Päänsärky heräämisvaiheen aikana
	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Epileptiformiset liikkeet, mukaan lukien kouristukset ja opistotonus induktion, ylläpidon ja heräämisvaiheen aikana
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Postoperatiivinen tajuttomuus
	Yleisyys tuntematon (9)	Tahdottomat liikkeet
<i>Sydän</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Bradykardia (1)
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Pulmonaaliedeema
	Yleisyys tuntematon (9)	Sydämen rytmihäiriö (5), sydänpysähdys, sydämen vajaatoiminta (5), (7)
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hypotensio (2)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ohimenevä apnea induktion aikana
	Yleisyys tuntematon (9)	Hengityslama (annosriippuvainen)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pahoinvointi ja oksentelu heräämisvaiheen aikana
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Pankreatiitti
<i>Maksa ja sappi</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Hepatomegalia (5), hepatiitti (12), maksan akuutti vajaatoiminta (12)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Rabdomyolyysi (3), (5)
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Priapismi
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Virtsan värjäytyminen pitkittyneen annon jälkeen
	Yleisyys tuntematon (9)	Munuaisten vajaatoiminta (5)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Paikallinen kipu induktion yhteydessä (4)
	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Injektiokohdan tromboosi ja injektiokohdan flebiitti
	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Kudosnekroosi (10) vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen (11)
	Yleisyys tuntematon (9)	Paikallinen kipu, turvotus ja tulehdus vahingossa tapahtuneen ekstravasaalisen annon jälkeen (11)
<i>Tutkimukset</i>	Yleisyys tuntematon (9)	Brugadatyypinen EKG (5), (6)
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Postoperatiivinen kuume

- (1) Vakava bradykardia on harvinainen. Sen kehittymisestä asystoleen on saatu yksittäisiä ilmoituksia.
- (2) Hypotensio saattaa toisinaan edellyttää laskimoon annettavia nesteitä sekä propofolin annon vähentämistä.
- (3) Harvoja ilmoituksia rabdomyolyysista on saatu tapauksissa, joissa propofolia on annettu suurempina annoksina kuin 4 mg/kg/h tehohoidossa annettavana sedaationa.
- (4) Saattaa vähentyä, kun propofoli annetaan kyynärvarren ja –taipeen suuriin laskimoihin. Propofol-Lipuro -valmisteseen liittyvää kipua voidaan myös vähentää samanaikaisesti annettavalla lidokaiinilla.

- (5) Näiden tapahtumien yhdistelmiä, joita on ilmoitettu “propofoli-infuusio-oireyhtymänä”, saatetaan todeta vakavasti sairailta potilailta, joilla usein on monia riskitekijöitä näiden tapahtumien kehittymiselle, ks. kohta 4.4.
- (6) Brugadatyypinen EKG – ST-nousu ja kaareutuva T-aalto EKG:ssä.
- (7) Nopeasti etenevä (joissakin tapauksissa kuolemaan johtava) sydämen vajaatoiminta aikuisilla. Näissä tapauksissa sydämen vajaatoiminnassa ei tavallisesti saatu vastetta inotrooppisella tukihoitolla.
- (8) Pääasiassa terveydenhuollon ammattilaisten harjoittama propofolin väärinkäyttö ja lääkeaineriippuvuus.
- (9) Tuntematon, koska saatavissa oleva kliininen tutkimustieto ei riitä arviointiin.
- (10) Kudosnekroosia on raportoitu, kun kudoksen elinvoimaisuus on heikentynyt.
- (11) Hoito on oireenmukaista, ja siihen voi sisältyä immobilisaatio ja jos mahdollista jäsenen kohottaminen, viilentäminen, tarkkailu, tarvittaessa kirurgin konsultaatio.
- (12) Sekä pitkäkestoisen että lyhytaikaisen hoidon jälkeen ja potilailta, joilla ei ole riskitekijöitä taustalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyötyhaittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Vahingossa annettu yliannos todennäköisesti lamaa hengitystä ja verenkiertoa.

Hoito

Hengityslamaa tulee hoitaa keinotekoisella happiventilaatiolla. Verenkierron laman hoitamiseksi tulee potilaan pääpuolta laskea ja vaikeissa tapauksissa antaa plasmavolyymin lisääjiä sekä vasopressoreita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut yleisanestesia-aineet, *ATC-koodi:* N01AX10.

Vaikutusmekanismi, farmakodynaminen vaikutus

Propofol-Lipuro -valmisteen laskimoon annetun injektion jälkeen anestesiavaikutus alkaa nopeasti. Injektionopeudesta riippuen anestesian induktio alkaa 30–40 sekunnin kuluttua. Vaikutusaika yhden bolusannoksen jälkeen on lyhyt, johtuen nopeasta aineenvaihdunnasta ja erittymisestä (4–6 minuuttia).

Suositteluista annoksista ei ole raportoitu aiheutuneen kliinisesti merkitsevää propofolin kertymistä toistuvien bolusinjektioiden tai infuusion jälkeen.

Potilaat tulevat tajuihinsa nopeasti.

Bradykardiaa ja hypotensiota ilmenee ajoittain anestesian induktion aikana luultavasti vagolyyttisen vaikutuksen puuttumisen takia. Sydämen ja verenkierron tilanne normalisoituu yleensä anestesian ylläpidon aikana.

Pediatriset potilaat

Propofolilla aikaansaadun anestesian kestoon liittyvät rajalliset tutkimukset lapsilla viittaavat siihen, etteivät turvallisuus ja teho muutu enintään 4 tunnin aikana. Kirjallisuudessa on esitetty tietoja

valmisteen käytöstä lapsilla pitkäkestoisten toimenpiteiden yhteydessä eivätkä turvallisuus tai teho tällöin muuttuneet.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Laskimoon annon jälkeen noin 98 % propofolista sitoutuu plasman proteiineihin.

Jakautuminen

Laskimonsisäisen bolus-injektion jälkeen veren alkuperäinen propofolipitoisuus pienenee nopeasti johtuen nopeasta jakautumisesta eri tiloihin (alfa-vaihe). Jakautumisen puoliintumisajaksi on laskettu 2–4 minuuttia.

Eliminaation aikana veren pitoisuuksien lasku on hitaampaa. Eliminaation puoliintumisaika beeta-vaiheen aikana on 30–60 minuuttia. Seuraavaksi ilmenevä kolmas syvä loppuvaihe edustaa propofolin uudelleenjakautumista huonosti perfusoidusta kudoksesta.

Jakautumisen keskitilavuus on välillä 0,2–0,79 l/elopainokilo ja jakautumisen steady-state tilavuus on välillä 1,8–5,3 l/elopainokilo.

Biotransformaatio

Propofoli metaboloituu pääasiassa maksassa, jolloin muodostuu propofolin glukuronideja ja sitä vastaavan kinolin glukuronideja ja sulfaattikonjugaatteja. Kaikki metaboliitit ovat inaktiivisia.

Eliminaatio

Propofoli poistuu elimistöstä nopeasti (kokonaispuhdistuma noin 2 l/min). Eliminoituminen tapahtuu metaboloitumalla pääasiassa maksassa veren virtauksesta riippuvaisesti. Puhdistuma on pediatriisilla potilailla nopeampaa kuin aikuisilla. Noin 88 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan. Vain 0,3 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Pediatriiset potilaat

Laskimoon annetun kerta-annoksen 3 mg/kg jälkeen propofolin painoon perustuva puhdistuma (puhdistuma/kg) lisääntyi iän myötä seuraavasti: vastasyntyneillä alle kuukauden ikäisillä vauvoilla (n = 25) puhdistuman mediaani oli huomattavasti pienempi (20 ml/kg/min) verrattuna vanhempiin lapsiin (n = 36, iän vaihteluväli 4 kuukaudesta 7 vuoteen). Lisäksi vaihtelu eri yksilöiden välillä oli vastasyntyneillä suurempaa (3,7–78 ml/kg/min). Koska nämä vähäiset tutkimustiedot viittaavat huomattavaan vaihteluun, tälle ikäryhmälle ei voida antaa annostussuosituksia.

Vanhemmille lapsille boluksena annetun 3 mg/kg kerta-annoksen jälkeen propofolin puhdistuman mediaani oli 37,5 ml/min/kg (4–24 kuukauden ikäisillä) (n = 8), 38,7 ml/min/kg (11–43 kuukauden ikäisillä) (n = 6), 48 ml/min/kg (1–3-vuotiailla) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4–7-vuotiailla) (n = 10) verrattuna puhdistumaan 23,6 ml/min/kg aikuisilla (n = 6).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu.

Eläimillä (myös kädellisillä) tehdyt julkaistut tutkimukset, joissa käytetyt annokset saivat aikaan lievän tai kohtalaisen anestesian, osoittavat anestesia-aineiden käytön aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeeniesin aikana aiheuttavan kehittyvissä aivoissa solukatoa, joka voi olla yhteydessä pitkäkestoiisiin kognitiivisiin puutoksiin. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Tutkimuksissa paikallisesta siedettävyydestä lihaksensisäinen injektio aiheutti kudonvaurion

injektioalueen ympärillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Soijaöljy, puhdistettu,
keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit,
glyseroli,
fosfolipidit (muna) injektioestettä varten,
natriumoleaatti,
injektioesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi.

Ohjeiden mukaan käyttövalmiiksi saatettu laimennos: laimennetun valmisteen anto on aloitettava heti valmiiksi saattamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Värittömät lasiampullit (tyyppi I) sisältävät 10 ml tai 20 ml emulsiota.

Värittömät lasiset (tyyppi II) injektiopullot, jotka on suljettu bromobutyylikumisulkimella ja alumiinisuojuksella, sisältävät 20 ml, 50 ml tai 100 ml emulsiota.

Pakkauskoot:

lasiampullit: 10 x 10 ml, 5 x 20 ml

injektiopullot (lasia): 10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml ja 10 x 100 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

Ravistettava ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön. Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä, ks. kohta 4.2.

Jos valmisteen ravistamisen jälkeen havaitaan erottuminen kahteen kerrokseen, valmistetta ei saa käyttää.

Propofol-Lipuro -valmistetta saa sekoittaa ainoastaan 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen, 1,8 mg/ml (0,18 %) natriumkloridi- ja 40 mg/ml (4 %) glukoosiliuoksen ja säilytysaineettoman 10 mg/ml (1 %) lidokaiini-injektioesteen kanssa (ks. kohta 4.2 ”Antotapa ja hoidon kesto”, ”Laimennetun Propofol-Lipuro -valmisteen infuusio”).

Valmistetta voidaan antaa yhdessä 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen tai 1,8 mg/ml (0,18 %) natriumkloridi- ja 40 mg/ml (4 %) glukoosiliuoksen kanssa injektiokohdan lähellä olevan kolmitiehanan kautta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

Postiosoite:
34209 Melsungen,
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

14787

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 08.05.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.5.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.7.2024

Effective

Effective