

VALMISTEYHTEENVETO**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Propofol-®Lipuro 20 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää

Propofolia	20 mg
Yksi 50 ml:n injektio-pullo sisältää	1000 mg propofolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml injektio-/infuusionestettä, emulsiota sisältää
Soijaöljyä, puhdistettu 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 20 mg/ml on lyhytvaikutteinen laskimoon annettava yleisanesteetti, jota käytetään:

- yleisanestesian induktioon ja ylläpitoon aikuisilla ja yli 3-vuotiailla lapsilla
- hengityslaitteidossa olevien yli 16-vuotiaiden potilaiden sedaatioon tehohoidossa
- aikuisten ja yli 3-vuotiaiden lasten sedaatioon diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä joko yksinään tai yhdessä paikallisen tai laajan puudutuksen kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa**Yleiset ohjeet**

Propofol-Lipuro suositellaan vain anestesiologian ja tehohoidon erikoislääkäreiden käyttöön sairaaloissa tai hyvin varustelluilla poliklinikoilla. 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 Propofol-Lipuro injektio-/infuusionestettä.

Propofol-Lipuro injektio-/infuusionesteen 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 yleensä 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 kokonaisannosta voidaan pienentää vähentää minimiinsä, eli 1 mg:aan propofolia/kg ja antonopeutta tulee hidastaa (noin 1 ml:aan, joka vastaa 20 mg 10 sekunnin välein).

Anestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol-Lipuro jatkuvana infuusiona. Tarvittava annos on tällöin 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 anestesianteekniikasta.

- *Yli 3-vuotiaiden lasten yleisanestesia*

Anestesian induktio:

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro tulee antaa hitaasti vasteen mukaan, kunnes anestesian alkaminen todetaan kliinisesti. Annos tulee sovittaa iän ja/tai painon mukaan.

Useimmat yli 8-vuotiaat potilaat tarvitsevat anestesian induktioon n. 2,5 mg/kg propofolia.

Yleisanestesian ylläpito:

Anestesiaa voidaan ylläpitää antamalla Propofol-Lipuro -valmistetta infuusiona tarvittavan anestesiaisyvyyden ylläpitämiseksi. Tarvittava antonopeus vaihtelee huomattavasti eri potilailla, mutta antonopeudella noin 9–15 mg/kg/h saavutetaan tavallisesti riittävä anestesia.

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

- *Ventiloitujen tehohoitopotilaiden sedaatio*

Propofol-Lipuro -valmistetta neuvotaan annettavaksi jatkuvana infuusiona tehohoitopotilaiden sedaatiossa. Infuusionopeus määritetään toivotun sedaation syvyyden mukaan. Useimmilla potilailla riittävä sedaatio saavutetaan annoksella 0,3–4,0 mg propofolia painokiloa kohden tunnissa. (ks. kohta 4.4).

Propofolia ei ole tarkoitettu käytettäväksi 16-vuotiaiden tai sitä nuorempien potilaiden sedaatioon tehohoidossa (ks. kohta 4.3). Propofolin annostelemista TCI-laitteistolla (Target Controlled Infusion) ei suositella potilaiden sedaatioon tehohoidossa.

- *Aikuisten potilaiden sedaatio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä*

Käytettäessä valmistetta sedaatioon kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä, on annostus ja antonopeus sovitettava kliinisen vasteen mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi 0,5–1 mg/kg annettuna 1–5 minuutin aikana. Sedaation ylläpidossa voidaan Propofol-Lipuro annos titrata toivotun sedaatiotason saavuttamiseksi. Useimmat potilaat tarvitsevat 1,5–4,5 mg/kg/h.

Yli 55-vuotiaat potilaat ja ASA-luokkiin III ja IV kuuluvat potilaat voivat tarvita Propofol-Lipuroa vähemmän, ja antonopeutta voidaan myös joutua hidastamaan.

Tarvittavan annoksen suuruudesta riippuen voidaan vaihtoehtoisesti käyttää Propofol-Lipuro 10 mg/ml infuusionestettä.

- *Yli 3-vuotiaiden 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 propofoli-infuusio halutun sedaatiotason mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat propofolia 1,5–9 mg/kg/h.

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

Valmistetta ei saa käyttää sedaatioon diagnostisissa tai kirurgisissa toimenpiteissä 16-vuotiaille tai sitä nuoremmille potilaille.

Antotapa ja hoidon kesto

- *Antotapa*

Laskimoon.

Propofol-Lipuro -valmiste on tarkoitettu annettavaksi laimentamattomana injektiona tai jatkuvana infuusiona.

Pakkauksia on ravistettava ennen käyttöä.

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 injektiopullon sinetin rikkomisen jälkeen. Anto on tämän jälkeen aloitettava viipymättä. Aseptiikkaa täytyy ylläpitää sekä Propofol-Lipuro injektio-/infuusionesteen että infuusiovälineiden suhteen koko annon ajan.

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

Propofol-Lipuro -injektiopullon sisältö ja valmistetta sisältävät ruiskut on tarkoitettu **potilaskohtaiseen kertakäyttöön**. Mahdollisesti ylijäänyt valmiste on hävitettävä.

Annettaessa Propofol-Lipuro -valmistetta jatkuvana infuusiona on suositeltavaa, että infuusionopeuksien tarkkailuun käytettäisiin aina byrettejä, tipanlaskijoita, ruiskupumppuja tai volumetrisiä infuusiopumppuja. Kuten kaikkien rasvaemulsioiden parenteraalisessa annossa on tapana, ei jatkuvan Propofol-Lipuro -infuusion kesto saa ylittää 12 tuntia **yhdestä** infuusiolaitteistosta annettuna. Infuusiolinja ja Propofol-Lipuroa sisältävä säiliö on hävitettävä ja vaihdettava uusiin viimeistään 12 tunnin kuluttua. Infuusion tai infuusiolaitteiston vaihtamisen jälkeen ylijäänyt Propofol-Lipuro -valmiste on hävitettävä.

Alkuinjektion yhteydessä esiintyvän kivun vähentämiseksi voidaan antaa lidokaiini-injektio juuri ennen Propofol-Lipuro injektiota.

Ennen kuin annetaan lihasrelaksantti atrakuuria tai mivakuuria Propofol-Lipuro injektion/infuusion jälkeen saman laskimoyhteyden läpi, on suositeltavaa, että linja huuhdellaan ennen lääkkeen antoa.

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

- *Hoidon kesto*

Propofol-Lipuro voidaan antaa yhtäjaksoisesti 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 on tarkkailtava jatkuvasti hypotension varhaisten merkkien, hengitysteiden tukkeutumisen ja happidesaturaation 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 on otettava 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 anestesia-aineiden 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 ja 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 hypoproteinemiamia, haittavaikutusten riski voi olla tavanomaista suurempi, koska vapaan propofolin osuus on suurempi. Annoksen pienentäminen on suositeltavaa näitä potilaita hoidettaessa (ks. myös kohta 4.2).

Pediatriset 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.

Propofol-Lipuro 20 mg/ml -valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 3-vuotiaille lapsille, koska vahvuutta 20 mg/ml on vaikea titrata riittävästi pikkulapsille heidän tarvitsemansa erittäin pienen tilavuuden vuoksi.

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

Tehohoitoa koskevat ohjeet

Propofoliemulsion antoon infuusiona tehohoitopotilaiden sedaatioissa on liittynyt joukko aineenvaihduntahäiriöitä ja elintoimintojen häiriöitä, jotka voivat johtaa kuolemaan. Ilmoituksia seuraavista yhdistelmistä potilailla on raportoitu: metabolinen asidoosi, rhabdomyolyyysi, 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 (48 tuntia jatkuva käyttö 4 mg/kg/h ylittävillä annoksilla).

Lääkettä määrävien 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.

Erityistä 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 injektiopullon sinetin rikkomisen jälkeen. Annostelu pitää aloittaa viipymättä. Propofolin ja infuusiovälineen 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 infusioletkusto 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 epiduraalianestesian ja yleisesti käytettävien esilääkitysten yhteydessä, neuromuskulaarisen estolääkityksen, inhalaatioaineiden ja kipulääkkeiden kanssa, eikä farmakologista yhteensopimattomuutta ole havaittu. Propofoliannosten 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 lääkeaineita käytetään samanaikaisesti, voidaan harkita propofoliannostuksen pienentämistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Propofolin turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu.

Eläinkokeissa ei ole 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 induktiossa.

Imetys

Tutkimukset imettävillä äideillä osoittavat propofolin erittyvän pieninä määrinä 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 ekstitaatiota 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, mukaa 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 virtsatie</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 kynärvarren ja –taipeen suuriin laskimoihin. Propofol-Lipuro – valmisteeseen liittyvää kipua voidaan myös vähentää samanaikaisesti annettavalla lidokaiinilla.
- (5) Näiden tapahtumien yhdistelmiä, joita on ilmoitettu “propofoli-infuusio-oireyhtymänä”, saatetaan todeta vakavasti sairailta potilailla, 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 tukihoidolla.
- (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 potilailla, joilla ei ole riskitekijöitä taustalla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittasapainon 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 tapahtunut yliannostus todennäköisesti lamaa hengitystä ja verenkiertoa.

Hoito

Hengityslama 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, farmakodynaaminen vaikutus

Laskimoon annetun Propofol-Lipuro -injektion jälkeen anestesiavaikutus alkaa nopeasti. Injektionopeudesta riippuen anestesian induktio alkaa 30–40 sekunnin kuluttua.

Potilaat heräävät nopeasti.

Bradykardiaa ja hypotensiota ilmenee ajoittain anestesian induktion yhteydessä. Tämä johtuu luultavasti vagolyyttisen vaikutuksen puuttumisesta. Sydämen ja verenkierron tilanne normalisoituvat 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 bolusinjektion jälkeen propofolin alkupitoisuus veressä pienenee nopeasti johtuen aineen nopeasta jakaantumisesta (α -vaihe). Jakaantumisen puoliintumisajaksi on laskettu 2–4 minuuttia.

Eliminaation aikana veren propofolipitoisuuden lasku on hitaampaa. Eliminaation puoliintumisaika β -vaiheen aikana on 30–60 minuuttia. Seuraavaksi ilmenevä pitkäkö, kolmas eliminaation vaihe edustaa propofolin uudelleenjakaantumista kudoksista, joissa on niukka perfuusio.

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

Biotransformaatio

Propofoli metaboloituu pääasiassa maksassa, jolloin muodostuu propofolin glukuronideja sekä 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 pediatrisilla

potilailla nopeampaa kuin aikuisilla. Noin 88 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan. Vain 0,3 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Pediatriset 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 synaptogeneesin aikana aiheuttavan kehittyvissä aivoissa solukatoa, joka voi olla yhteydessä pitkäkestoiisiin kognitiivisiin puutoksiin. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä. Teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu.

Paikallista siedettävyyttä tutkittaessa lihaksensisäinen injektio aiheutti kudonvaurion injektioalueen ympärille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu soijaöljy
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 Kesto aika

2 vuotta.

Avatun lääkevalmisteen kesto aika: Käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullot on tehty Euroopan Farmakopean mukaisesta värittömästä lasista (tyypin II lasi). Injektiopullot on sinetöity bromobutylikumitulpalla ja alumiinisuojuksella.

Valmiste on saatavana lasisissa 50 ml:n injektiopulloissa, pakkauskoot: 1 ja 10 injektiopullon pakkauksina.

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. Mahdollisesti käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä, ks. kohta 4.2 ja 4.4.

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

Propofol-Lipuro -valmistetta ei saa sekoittaa muiden injektio- tai infuusionesteiden kanssa. Valmistetta voidaan kuitenkin 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 %) glukoosiliuksen 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(T)

16780

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.2.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.7.2024

Effective

Effective