

1. LEGEMIDLETS NAVN

Propofol-Lipuro 10 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Propofol-Lipuro 10 mg/ml inneholder:

	per 1 ml	per 10 ml ampulle	per 20 ml ampulle eller hetteglass	per 50 ml hetteglass	per 100 ml hetteglass
Propofol	10 mg	100 mg	200 mg	500 mg	1000 mg

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 ml injeksjons-/infusjonsvæske inneholder:

Soyaolje, renset 50 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon.

Hvit melkeaktig emulsjon av olje i vann.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner(er)

Propofol-Lipuro 10 mg/ml er et korttidsvirkende intravenøst anestetikum til:

- innledning og vedlikehold av generell anestesi hos voksne og barn >1 måned
- sedasjon ved intensivbehandling av ventilerte pasienter >16 år
- sedasjon i forbindelse med diagnostiske og kirurgiske prosedyrer, separat eller i kombinasjon med lokal eller regional anestesi, hos voksne og barn >1 måned

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Generelle instruksjoner

Propofol-Lipuro skal kun gis på sykehus eller av spesialister i anesthesiologi ved adekvat utstyrte avdelinger eller til pasienter ved intensivavdeling. Blodsirkulasjon og åndedrettsfunksjon skal overvåkes kontinuerlig (f.eks. EKG, pulsoksimeter), og utstyr for opprettholdelse av frie luftveier og kunstig ventilasjon og annet utstyr for gjenopplivning skal alltid være tilgjengelig. Ved sedasjon i forbindelse med diagnostiske og kirurgiske prosedyrer bør Propofol-Lipuro ikke administreres av den samme personen som utfører det diagnostiske eller kirurgiske inngrepet.

Analgetika er vanligvis nødvendig som supplement til Propofol-Lipuro.

Dosering

Propofol-Lipuro gis intravenøst. Dosen tilpasses individuelt etter pasientens respons.

- *Generell anestesi hos voksne*

Innledning av anestesi:

Ved innledning av anestesi skal Propofol-Lipuro titreres (20–40 mg/10 sekunder) mot pasientens respons til kliniske tegn på anestesi observeres. De fleste voksne pasienter under 55 år gis vanligvis 1,5–2,5 mg/kg kroppsvekt.

Dosen bør reduseres hos eldre og pasienter i ASA-grad 3 og 4, spesielt hos de med nedsatt hjertefunksjon, og i disse tilfellene kan totaldosen av Propofol-Lipuro 10 mg/ml reduseres til minimum 1 mg/kg kroppsvekt. Hos disse pasientene bør tilførselen skje langsommere (ca. 2 ml, tilsvarende 20 mg hvert 10. sekund).

Vedlikehold av anestesi:

Anestesi kan vedlikeholdes enten ved å gi Propofol-Lipuro som kontinuerlig infusjon eller ved gjentatte bolusinjeksjoner. Ved vedlikehold av anestesien ved gjentatte bolusinjeksjoner kan doser på 25–50 mg (2,5–5,0 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml) gis etter klinisk behov. Ved vedlikehold av anestesien ved kontinuerlig infusjon behøves normalt doser på 4–12 mg/kg kroppsvekt/time. Hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt allmenntilstand, pasienter i ASA-grad 3 eller 4, hos hypovolemiske pasienter og pasienter med hypoproteinemi, kan det hende dosen bør reduseres ytterligere avhengig av pasientens tilstand og anvendt anestesiteknikk.

Raske bolusinjeksjoner (enkeltdoser eller gjentatt dosering) skal ikke brukes hos eldre personer, da dette kan føre til kardiorespiratorisk depresjon.

- *Generell anestesi hos barn >1 måned*

Innledning av anestesi:

Ved innledning av anestesi skal Propofol-Lipuro titreres langsomt i forhold til pasientens respons til kliniske tegn på anestesi observeres. Dosen justeres i henhold til alder og/eller kroppsvekt. De fleste barn over 8 år trenger ca. 2,5 mg propofol/kg kroppsvekt til innledning av anestesi. Yngre barn, særlig i alderen 1 måned til 3 år, kan trenge høyere doser (2,5 – 4 mg/kg kroppsvekt).

Vedlikehold av generell anestesi:

Anestesi kan opprettholdes ved administrering av Propofol-Lipuro som infusjon eller gjentatte bolusinjeksjoner for å opprettholde nødvendig anestesidybde. Nødvendig infusjonshastighet varierer betraktelig mellom pasienter, men hastigheter i området 9–15 mg/kg /time gir vanligvis tilfredsstillende anestesi. Det kan være nødvendig med høyere doser til yngre barn, særlig i alderen 1 måned til 3 år.

Lavere doser anbefales til pasienter i ASA-grad 3 og 4 (se også pkt. 4.4).

- *Sedasjon ved intensivbehandling av ventilerte pasienter*

Ved sedasjon i forbindelse med intensivbehandling anbefales det at propofol gis som kontinuerlig infusjon. Infusjonshastigheten bestemmes ut fra ønsket sedasjonsdybde. Tilfredsstillende sedasjon oppnås med en dosering på 0,3–4,0 mg propofol/kg /time hos de fleste pasienter (se også pkt. 4.4).

Propofol er ikke indisert til sedasjon ved intensivbehandling av pasienter som er 16 år eller yngre (se pkt. 4.3).

Administrering av propofol ved bruk av Target Controlled Infusion (TCI)-system er ikke anbefalt til sedasjon ved intensivbehandling.

- *Sedasjon i forbindelse med diagnostiske og kirurgiske prosedyrer hos voksne*

Ved sedasjon i forbindelse med diagnostiske og kirurgiske prosedyrer bør dose og administreringshastighet justeres i henhold til klinisk respons. De fleste pasienter trenger 0,5–1 mg/kg kroppsvekt gitt i løpet av 1–5 minutter for at sedasjon skal inntreffe. Sedasjonen vedlikeholdes ved titrering av Propofol-Lipuro til ønsket sedasjonsdybde. De fleste pasienter krever 1,5–4,5 mg/kg kroppsvekt/time. Dersom det kreves en hurtig økning av sedasjonsdybden, kan en bolusinjeksjon på 10–20 mg (1–2 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml) gis i tillegg til infusjonen.

Hos pasienter over 55 år og pasienter i ASA-grad 3 eller 4 kan lavere doser av Propofol-Lipuro og lavere administreringshastighet være nødvendig.

Raske bolusinjeksjoner (enkeldoser eller gjentatt dosering) skal ikke brukes hos eldre personer, da dette kan føre til kardiorespiratorisk depresjon.

- *Sedasjon i forbindelse med diagnostiske og kirurgiske prosedyrer hos barn eldre enn 1 måned*

Doser og administreringshastighet skal justeres i henhold til ønsket sedasjonsdybde og klinisk respons. De fleste pediatriske pasienter trenger 1 – 2 mg propofol/kg kroppsvekt for at sedasjon skal inntreffe. Vedlikehold av sedasjon kan utføres ved å titrere Propofol-Lipuro som infusjon til ønsket sedasjonsnivå. De fleste pasientene trenger 1,5 – 9 mg propofol/kg/time. Infusjonen kan suppleres ved bolusinjeksjoner på opptil 1 mg/kg kroppsvekt dersom det er nødvendig med rask økning i sedasjonsdybde.

Pasienter i ASA-grad 3 eller 4 kan ha behov for lavere doser.

Administreringsmåte og behandlingsvarighet

- *Administreringsmåte*

Intravenøs bruk

Propofol-Lipuro administreres ufortynnet ved injeksjon, eller som kontinuerlig infusjon, enten ufortynnet eller fortynnet med glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning, eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) oppløsning (se også pkt. 6.6).

Beholderen skal omrystes før bruk.

Før bruk skal ampullens hals eller overflaten på hetteglassets gummipropp rengjøres med alkohol (spray eller serviett). Åpnede pakninger kastes etter bruk.

Propofol-Lipuro inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler, noe som kan fremme vekst av mikroorganismer. Propofol-Lipuro skal derfor trekkes opp aseptisk i en steril sprøyte eller et sterilt infusjonssett umiddelbart etter at ampullen er åpnet eller forseglingen på hetteglasset er brutt.

Administreringen påbegynnes umiddelbart. Aseptikk må opprettholdes for både Propofol-Lipuro og infusjonssettet under hele administreringsperioden.

Ved eventuell tilsetning av andre legemidler eller væsker til pågående infusjon av Propofol-Lipuro skal tilførsel skje nær kanylen. Dersom infusjonssett med filtre skal brukes, må disse være lipidpermeable. Innholdet i en ampulle/et hetteglass med Propofol-Lipuro og sprøyter med Propofol-Lipuro er til **engangsbruk** til **én** pasient.

Infusjon av ufortynnet Propofol-Lipuro

Ved administrering av Propofol-Lipuro som kontinuerlig infusjon skal det alltid benyttes byrette, dråpeteller, sprøytetpumpe eller volumetrisk infusjonspumpe for å kontrollere infusjonshastigheten. Som ved parenteral administrering av alle typer fettemulsjoner skal kontinuerlig infusjon av Propofol-Lipuro fra **ett enkelt** infusjonssystem pågå i maksimalt 12 timer. Infusjonssettet og beholderen med Propofol-Lipuro må kastes og byttes ut minst hver 12. time. Etter avsluttet infusjon eller bytte av infusjonssystem må alle restmengder av Propofol-Lipuro kastes.

Infusjon av fortynnet Propofol-Lipuro

Ved infusjon av fortynnet Propofol-Lipuro skal det alltid benyttes byrette, dråpeteller, sprøytepumpe eller volumetrisk infusjonspumpe for å kontrollere infusjonshastigheten og for å unngå risikoen for utilsiktet ukontrollert infusjon av store volum fortynnet Propofol-Lipuro.

Én del Propofol-Lipuro må ikke fortynnes med mer enn 4 deler glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning, eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) oppløsning (minimumskonsentrasjon av propofol 2 mg/ml). Blandingen skal tilberedes aseptisk umiddelbart før administrering og skal brukes innen 6 timer etter tilberedning.

For å redusere smerte på injeksjonsstedet kan Propofol-Lipuro blandes med lidokain 10 mg/ml injeksjonsvæske uten konserveringsmidler (bland 20 deler Propofol-Lipuro med opp til 1 del lidokain 10 mg/ml injeksjonsvæske).

Før administrering av de muskelrelaxerende midlene atrakurium eller mivakurium via samme infusjonslinje som Propofol-Lipuro bør infusjonslinjen skylles grundig.

Propofol kan også administreres ved bruk av Target Controlled Infusion. Det er forskjellige metoder for beregning av doser for utstyr som er på markedet, og det henvises derfor til utstyrproduzentens bruksanvisning.

- *Varighet av behandlingen*

Propofol-Lipuro kan administreres i maksimalt 7 dager.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, soya, peanøtter eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Propofol-Lipuro skal ikke brukes til sedasjon ved intensivbehandling av pasienter 16 år eller yngre. Sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen er ikke fastslått (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Propofol skal administreres av personer som er opplært i anestesi (eller når det er hensiktsmessig, av lege som er opplært i intensivbehandling).

Pasientene bør overvåkes kontinuerlig og utstyr for å opprettholde frie luftveier, kunstig ventilasjon, oksygenmetning og annet gjenopplivingsutstyr bør være tilgjengelig til enhver tid. Propofol bør ikke gis av personen som utfører den diagnostiske eller kirurgiske prosedyren.

Misbruk og avhengighet av propofol er rapportert, først og fremst hos helsepersonell. Som for andre anestetika kan administrasjon av propofol uten sikring av luftveiene føre til fatale respirasjonskomplikasjoner.

Når propofol gis som planlagt sedasjon, ved kirurgiske inngrep eller diagnostiske prosedyrer, skal pasienten holdes under kontinuerlig overvåking med hensyn til tidlige tegn på hypotensjon, obstruksjon av luftveiene og for lav oksygenmetning.

Som for andre sedativa kan det forekomme ufrivillige bevegelser hos pasienten når propofol brukes til sedasjon under operative inngrep. Under prosedyrer som krever immobilitet kan slike bevegelser gjøre skade på operasjonsstedet.

Det er nødvendig med en tilstrekkelig periode før utskrivning av pasienten for å sikre fullstendig restitusjon etter bruk av propofol. I svært sjeldne tilfeller er bruk av propofol forbundet med en periode med postoperativ bevisstløshet, noe som kan ledsages av økt muskeltonus. Dette kan eventuelt forekomme etter en våken periode. Selv om restitusjonen skjer spontant, skal det gis egnet behandling til bevisstløse pasienter.

Propofolindusert svekkelse kan vanligvis ikke sees etter 12 timer. Effekten av propofol, prosedyren, samtidig legemiddelbehandling, alder og pasientens tilstand bør tas i betraktning når pasienten gis råd om:

- behovet for ledsager når pasienten utskrives
- tidspunktet for å gjenoppta krevende eller farlige oppgaver, f.eks. bilkjøring
- bruk av andre midler som kan ha sederende virkning (f.eks. benzodiazepiner, opiater, alkohol).

Som for andre intravenøse anestetika, bør det utvises forsiktighet hos pasienter med nedsatt hjerte-, lunge-, nyre- eller leverfunksjon, samt hos hypovolemiske eller svekkede pasienter (se også pkt. 4.2).

Clearance av propofol er avhengig av blodstrøm, og samtidig administrering av legemidler som reduserer minuttvolumet vil også redusere clearance av propofol.

Propofol har ingen vagushemmende aktivitet og har vært assosiert med tilfeller av bradykardi (av og til omfattende) samt asystole. Intravenøs administrering av et antikolinergikum før innledning eller under vedlikehold av anestesi bør overveies, spesielt i situasjoner der høy vagal tonus er sannsynlig eller når propofol brukes sammen med andre preparater som kan gi bradykardi.

Når propofol gis til pasienter med epilepsi kan det være risiko for kramper.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med forstyrrelser i fettmetabolismen og ved andre tilstander der fettemulsjoner skal brukes med forsiktighet.

Pasienter med hypoproteinemi kan ha økt risiko for å få bivirkninger pga. en høyere andel ubundet propofol. Dosereduksjon anbefales hos disse pasientene (se også pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Bruk av propofol anbefales ikke til nyfødte ettersom denne pasientgruppen ikke er tilstrekkelig undersøkt. Farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) indikerer at clearance er betraktelig redusert hos nyfødte og varierer individuelt svært mye. Relativ overdosering kan skje dersom det brukes doser som er anbefalt til eldre barn, og dette kan føre til alvorlig kardiovaskulær depresjon.

Propofol skal ikke brukes til sedasjon ved intensivbehandling av pasienter som er 16 år eller yngre, da sikkerhet og effekt av propofol til sedasjon for denne aldersgruppen ikke er fastslått (se pkt. 4.3).

Veiledninger vedrørende behandling på intensivavdeling

Bruk av propofol til sedasjon ved intensivbehandling har vært forbundet med en kombinasjon av metabolske forstyrrelser og svikt i organsystemer, som kan være dødelig. Det foreligger rapporter om kombinasjoner av følgende: Metabolsk acidose, rabdomyolyse, hyperkalemi, hepatomegali, nyresvikt, hyperlipidemi, hjertearytmi, EKG av Brugada-typen (ST-segmentelevation og negativ T-bølge) og raskt fremskridende hjertesvikt som vanligvis ikke responderer på inotrop støttebehandling. Kombinasjoner av slike hendelser er referert til som **propofolinfusjonssyndrom**. Disse hendelsene ble hovedsakelig sett hos pasienter med alvorlige hodeskader og barn med luftveisinfeksjoner som fikk doser som var høyere enn de som er anbefalt for sedasjon av voksne i intensivbehandling.

De viktigste risikofaktorene for utvikling av slike hendelser synes å være: nedsatt oksygentilførsel til vevene, alvorlig nevrologisk skade og/eller sepsis, høye doser av ett eller flere av følgende

farmakologiske midler: vasokonstriktorer, steroider, inotrope midler og/eller propofol (vanligvis med infusjonshastigheter på mer enn 4 mg/kg/time i mer enn 48 timer).

Forskrivende lege bør være oppmerksom på slike hendelser hos pasienter med risikofaktorer som nevnt ovenfor, og umiddelbart seponere propofol når slike symptomer oppstår. Alle sedativa og andre legemidler som brukes i en intensivavdeling bør titreres slik at optimal oksygentilførsel, samt hemodynamiske parametre, opprettholdes. Pasienter med forhøyet intrakranielt trykk bør få adekvat behandling for å opprettholde det cerebrale perfusjonstrykket under disse endringene i behandlingen. Behandlende lege bør, hvis mulig, ikke overskride dosen på 4 mg/kg/time.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med forstyrrelser i fettmetabolismen og ved andre tilstander der fettemulsjoner skal brukes med forsiktighet.

Lipidnivåene i blodet bør overvåkes hvis propofol gis til pasienter med særlig risiko for fettoverbelastning. Administrasjon av propofol bør justeres tilsvarende hvis overvåkingen indikerer at fett ikke skiller ut av kroppen i tilstrekkelig grad. Hvis pasienten får et annet intravenøst lipid samtidig, bør mengden reduseres i forhold til mengden lipider som infunderes via propofolformuleringen; 1,0 ml Propofol-Lipuro inneholder ca. 0,1 g fett.

Ytterligere forsiktighetsregler

Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter med mitokondriesykdommer. Disse pasientene kan risikere forverring av sykdommen under anestesi, kirurgi og intensivbehandling. Vedlikehold av normotermi, tilførsel av karbohydrater og god hydrering anbefales for disse pasientene. Tidlige tegn på forverring av mitokondriesykdom og av "propofolinfusjonssyndrom" kan være like.

Propofol-Lipuro inneholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og bidrar til vekst av mikroorganismer.

Når propofol skal aspireres må det trekkes opp i en steril sprøyte eller infusjonssett med aseptisk teknikk umiddelbart etter at ampullen er åpnet eller hetteglassets forsegling er brutt. Administrasjonen må starte umiddelbart. Aseptikk må opprettholdes både for propofol og infusjonsutstyret gjennom hele infusjonsperioden..

Propofol og eventuelle sprøyter som inneholder propofol er kun til engangsbruk til en enkeltpasient. I samsvar med etablerte retningslinjer for andre lipidemulsjoner kan en enkeltinfusjon med propofol ikke overskride 12 timer. Mot slutten av prosedyren eller etter 12 timer (det som inntreffer først) må beholderen med propofol og infusjonsslangen kastes og om nødvendig byttes ut.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, og er så godt som "natriumfritt"

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Propofol har vært brukt i sammenheng med spinal- og epiduralanestesi og med vanlig premedikasjon, nevrologiske blokkere, inhalasjonsmidler og analgetika, og ingen farmakologiske uforlikeligheter er observert. Lavere doser propofol kan være påkrevet når generell anestesi eller sedasjon brukes i tillegg til lokal anestesi.

Samtidig administrering av andre CNS-dempende midler slik som legemidler for premedikasjon, inhalasjonslegemidler og analgetika, kan øke de sedative, anestetiske og de kardiorespiratorisk dempende effektene av propofol.

Etter innledning av anestesi med propofol er det rapportert betydelig hypotensjon hos pasienter behandlet med rifampicin.

Behov for en lavere dose av propofol er sett hos pasienter som bruker valproat. Når propofol og valproat brukes samtidig, bør det vurderes å benytte en redusert dose med propofol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet av propofol under graviditet er ikke klarlagt.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Propofol bør ikke gis til gravide kvinner hvis det ikke er absolutt nødvendig. Propofol krysser placenta og kan føre til neonatal depresjon. Propofol kan imidlertid brukes ved provosert abort.

Amming

Studier av ammende mødre viste at små mengder propofol skilles ut i morsmelk. Kvinner bør derfor ikke amme i 24 timer etter administrering av propofol. Melk som er produsert i denne perioden bør kastes.

Fertilitet

Ingen tilgjengelige data.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør informeres om at evnen til å utføre krevende oppgaver, slik som å kjøre bil eller betjene maskiner, kan være svekket i en periode etter bruk av propofol.

Propofolindusert svekkelse kan vanligvis ikke sees etter 12 timer (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Innledning og vedlikehold av anestesi eller sedasjon med propofol er vanligvis problemfritt og nesten uten tegn til uro. De vanligst rapporterte bivirkningene er farmakologisk forutsigbare bivirkninger av et anestetikum/sedativum, f.eks. hypotensjon. Type, alvorlighetsgrad og insidens av bivirkninger som sees hos pasienter som får propofol kan være knyttet til pasientens tilstand og type inngrep eller behandlinger som er igangsatt.

Tabell over bivirkninger

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne (<1/10 000)	Anafylaksi, inkludert anafylaktisk sjokk - kan omfatte angioødem, bronkospasme, erytem og hypotensjon.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent (9)	Metabolsk acidose (5), hyperkalemi (5), hyperlipidemi (5)
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne (<1/10 000)	Seksuell disinhibering
	Ikke kjent (9)	Euforisk humør, legemiddelmisbruk og legemiddelavhengighet (8)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige (≥1/100, <1/10)	Hodepine under restitusjonsfasen

	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Epilepsilignende kramper inkludert opistotonus under innledning, vedlikehold og restitusjon
	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Postoperativ bevisstløshet
	Ikke kjent (9)	Ufrivillige bevegelser
<i>Hjertesykdommer</i>	Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Bradykardi (1)
	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Lungeødem
	Ikke kjent (9)	Hjertearytmi (5), hjertestans, hjertesvikt (5), (7)
<i>Karsykdommer</i>	Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hypotensjon (2)
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Forbigående apné under innledning
	Ikke kjent (9)	Respirasjonsdepresjon (doseavhengig)
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kvalme og oppkast under restitusjonsfasen
	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Ikke kjent (9)	Hepatomegali (5)
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Ikke kjent (9)	Rabdomyolyse (3), (5)
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	Ikke kjent (9)	Priapisme
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Misfarging av urinen etter langvarig administrasjon
	Ikke kjent (9)	Nyresvikt (5)
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Lokal smerte ved innledning (4)
	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/10$)	Trombose og flebitt ved injeksjonsstedet
	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Vevsnekrose (10) etter utilsiktet ekstravaskulær administrering (11)
	Ikke kjent (9)	Lokal smerte, hevelse og betennelse etter utilsiktet ekstravaskulær administrering (11)
<i>Undersøkelser</i>	Ikke kjent (9)	EKG av Brugada- typen (5), (6)
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Postoperativ feber

- (1) Alvorlig bradykardi er sjelden. Enkeltilfeller med progresjon til asystole har vært rapportert.
- (2) Hypotensjon kan av og til kreve bruk av intravenøse væsker og reduksjon av infusjonshastigheten for propofol.
- (3) Svært sjeldne tilfeller av rabdomyolyse har vært rapportert når propofol har vært gitt med høyere infusjonshastigheter enn 4 mg/kg/time for sedasjon ved intensivbehandling.

- (4) Kan minimaliseres ved bruk av de store venene i underarmen og i antecubital fossa. Med Propofol-Lipuro kan lokal smerte også minimaliseres med samtidig administrasjon av lidokain.
- (5) Kombinasjon av slike hendelser, rapportert som “propofolinfusjonssyndrom”, kan også sees hos alvorlig syke pasienter som ofte kan ha flere risikofaktorer for utvikling av slike hendelser, se pkt. 4.4
- (6) EKG av Brugada-typen: ST-segmentelevation og negativ T-bølge i EKG.
- (7) Raskt progredierende hjertesvikt (i enkelte tilfeller med fatalt utfall) hos voksne. Hjertesvikten responderte i slike tilfeller vanligvis ikke på inotrop støttebehandling.
- (8) Misbruk og legemiddelavhengighet av propofol, hovedsakelig hos helsepersonell.
- (9) Ikke kjent siden den ikke kan anslås ut ifra tilgjengelige data fra kliniske studier.
- (10) Nekrose er rapportert ved nedsatt vevsviabilitet.
- (11) Symptomatisk behandling som kan omfatte immobilisering og, hvis mulig, heving av involverte lemmer, nedkjøling, nøye oppfølging, konsultasjon med kirurg ved behov.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Utsiktet overdosering vil sannsynligvis føre til hemming av hjerte-, kar- og lungefunksjon.

Behandling

Respirasjonshemming bør behandles med kunstig ventilasjon med oksygen. Ved kardiovaskulær hemming kan det være nødvendig å senke pasientens hode og, i alvorlige tilfeller, bruke plasmaekspandere og pressorsubstanser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diverse generelle anestetika, ATC-kode: N01A X10

Virkningsmekanisme, farmakodynamisk effekt

Etter intravenøs injeksjon av Propofol-Lipuro inntreffer hypnotisk effekt raskt. Avhengig av injeksjonshastigheten inntreffer anestesi etter 30–40 sekunder. Etter en bolusinjeksjon er virkningen kortvarig på grunn av den raske metabolismen og utskillelsen (4–6 minutter).

Det er ikke observert klinisk relevant akkumulering av propofol etter gjentatte bolusinjeksjoner eller etter infusjon i henhold til anbefalt doseringsplan.

Pasienten kommer raskt til bevissthet.

Ved innledning av anestesi kan bradykardi og hypotensjon av og til oppstå, trolig pga. mangel på vagushemmende aktivitet. Sirkulasjonen normaliseres vanligvis ved vedlikehold av anestesen.

Pediatrik populasjon

Begrensede studier på varigheten av propofolbasert anestesi hos barn indikerer at sikkerhet og effekt er uforandret ved varighet på opptil 4 timer. Publiserte resultater fra bruk hos barn viser at bruk ved langvarige prosedyrer ikke har gitt endringer i sikkerhet og effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter intravenøs administrering av propofol bindes ca. 98 % til plasmaproteiner.

Distribusjon

Etter en intravenøs bolusinjeksjon faller blodkonsentrasjonen raskt på grunn av rask fordeling til ulike compartments (alfafasen). Halveringstid i distribusjonsfasen er 2–4 minutter.

I eliminasjonsfasen faller blodkonsentrasjonen langsommere. Halveringstiden i betafasen er 30–60 minutter. Deretter følger en tredje fase som representerer redistribusjon av propofol fra dårlig perfundert vev.

Det sentrale distribusjonsvolumet er 0,2–0,79 liter/kg kroppsvekt, og distribusjonsvolumet ved steady-state er 1,8 – 5,3 liter/kg kroppsvekt.

Biotransformasjon

Propofol metaboliseres hovedsakelig i leveren, til glukuronider av propofol og glukuronider og sulfatkonjugater av tilsvarende kinol. Alle metabolittene er inaktive.

Eliminasjon

Propofol elimineres raskt fra kroppen (total clearance ca. 2 liter/minutt). Clearance skjer ved metabolisme, hovedsakelig i leveren, hvor den er avhengig av blodstrømmen. Clearance er høyere hos pediatriske pasienter enn hos voksne. Ca. 88 % av den administrerte dosen utskilles i form av metabolitter i urinen. Kun 0,3 % utskilles uforandret i urin.

Pediatrisk populasjon

Etter en intravenøs enkeltdose på 3 mg/kg økte propofolclearance/kg kroppsvekt med alder på følgende måte: Median clearance var betraktelig lavere hos nyfødte <1 måned (n=25) (20 ml/minutt/kg) sammenlignet med eldre barn (n=36, i alderen 4 måneder – 7 år). I tillegg var det store interindividuelle forskjeller hos nyfødte (i området 3,7 – 78 ml/minutt/kg). På grunn av disse begrensede data som indikerer store variasjoner kan det ikke gis doseringsanbefalinger for denne aldersgruppen.

Median propofolclearance hos eldre barn etter en enkelt bolusdose på 3 mg/kg var 37,5 ml/minutt/kg (4 – 24 måneder) (n=8), 38,7 ml/minutt/kg (11 – 43 måneder) (n=6), 48 ml/minutt/kg (1 – 3 år) (n=12), 28,2 ml/minutt/kg (4 – 7 år) (n=10), sammenlignet med 23,6 ml/minutt/kg hos voksne (n=6).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet. Studier av karsinogenitet er ikke gjennomført.

Publiserte studier med dyr (inkludert primater) ved doser som gir lett til moderat anestesi, viser at bruk av anestetika i perioden med rask hjernevekst eller synaptogenese gir tap av celler i hjernen som er under utvikling. Dette kan knyttes til vedvarende kognitiv svikt. Den kliniske betydningen av disse prekliniske funnene er ikke kjent.

Det er ikke sett teratogene effekter.

Ved studier av lokaltoleranse etter intramuskulær injeksjon oppsto det vevsskade ved injeksjonsstedet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Soyaolje, rensset

Triglyserider av middels kjedelengde
Glyserol
Eggfosfolipider til injeksjon
Natriumoleat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter anbrudd:

Skal anvendes umiddelbart.

Etter fortynning i henhold til retningslinjene:

Administrering av fortynninger må starte umiddelbart etter tillaging.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller av fargeløst type I-glass med 10 eller 20 ml emulsjon.

Hetteglass av fargeløst type II-glass lukket med brombutylgummipropp og aluminiumshette, med 20 ml, 50 ml eller 100 ml emulsjon.

Pakningsstørrelser:

Glassampuller: 10 x 10 ml, 5 x 20 ml

Hetteglass: 10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Beholderen skal omrystes før bruk.

Kun til engangsbruk. Etter første avsluttede administrering skal restinnholdet kastes, se pkt. 4.2.

Legemidlet skal ikke brukes dersom emulsjonen skiller seg i to faser etter omrysting.

Propofol-Lipuro skal bare blandes med følgende injeksjons-/infusjonsvæsker: glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) oppløsning, eller lidokain 10 mg/ml (1 %) injeksjonsvæske uten konserveringsmiddel (se pkt. 4.2 "Dosering og administrasjonsmåte", avsnittet "Infusjon av fortynnet Propofol-Lipuro").

Propofol-Lipuro kan administreres samtidig med glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske eller natriumklorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glukose 40 mg/ml (4 %) oppløsning, via en Y-kobling så nær injeksjonsstedet som mulig.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Postadresse:
34209 Melsungen, Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-8317

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mai 2002
Dato for siste fornyelse: 05. mai 2009

10. OPPDATERINGSDATO

19.04.2022