

1. LEGEMIDLETS NAVN

Propofol-Lipuro 5 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjons-/infusjonsvæske inneholder 5 mg propofol.

Én ampulle med 20 ml inneholder 100 mg propofol.

Hjelpestoffer med kjent effekt

1 ml emulsjon inneholder:

Soyaolje, rensset 50 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, emulsjon

Hvit, melkeaktig olje-i-vann emulsjon

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner(er)

Propofol-Lipuro 5 mg/ml er et korttidsvirkende intravenøst generelt anestetikum indisert til:

- innledning av generell anestesi hos voksne og barn >1 måned
- innledning av sedasjon i forbindelse med diagnostiske og kirurgiske prosedyrer hos voksne og barn >1 måned
- til voksne: sedasjon av kort varighet i forbindelse med diagnostiske og kirurgiske prosedyrer, separat eller i kombinasjon med lokal eller regional anestesi.

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.

Propofol-Lipuro 5 mg/ml er beregnet til bruk hos barn, ungdom og voksne, spesielt hos smertesensitive personer fordi injeksjonen gir mindre smerte sammenlignet med høyere styrker.

Analgetika er vanligvis nødvendig som supplement til Propofol-Lipuro.

Dosering

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

- *Innledning av generell anestesi hos voksne*

Ved innledning av anestesi skal Propofol-Lipuro titreres (20–40 mg propofol/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 propofol/kg kroppsvekt. Gjentatte bolusinjeksjoner kan gis ut fra klinisk behov.

Dosen bør reduseres hos pasienter som er eldre enn 55 år og pasienter i ASA-grad 3 og 4, spesielt ved nedsatt hjertefunksjon, og i disse tilfellene kan totaldosen av propofol reduseres til minimum 1 mg/kg kroppsvekt. Hos disse pasientene bør tilførselen skje langsommere (ca. 4 ml Propofol-Lipuro, tilsvarende 20 mg propofol hvert 10. sekund).

- *Innledning av generell anestesi hos barn >1 måned*

Ved innledning av anestesi skal Propofol-Lipuro titreres langsomt ut fra 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 propofol/kg kroppsvekt).

Propofol-Lipuro 5 mg/ml er kontraindisert for vedlikehold av anestesi (se også pkt. 4.3).

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

- *Kortvarig sedasjon og innledning av 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 propofol/kg kroppsvekt gitt i løpet av 1 – 5 minutter for at sedasjon skal inntreffe. Sedasjonen vedlikeholdes ved titrering av Propofol-Lipuro til ønsket sedasjonsdybde, f.eks. ved bruk av sprøytepumpe. De fleste pasienter trenger 1,5 – 4,5 mg propofol/kg kroppsvekt/time. Ytterligere bolusdoser på 10 – 20 mg propofol (2 – 4 ml Propofol-Lipuro 5 mg/ml) kan gis dersom det er nødvendig med en rask økning i sedasjonsdybde.

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

- *Innledning av sedasjon i forbindelse med diagnostiske og kirurgiske prosedyrer hos barn >1 måned*

Doser og infusjonshastigheter skal justeres i henhold til ønsket sedasjonsdybde og klinisk respons. De fleste pediatrike pasienter trenger 1 – 2 mg propofol/kg kroppsvekt for at sedasjon skal inntreffe.

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 ved kontinuerlig infusjon etter fortynning med glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) eller natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) (se også pkt. 6.6).

Beholderen skal omrystes før bruk.

Ampullehalsen skal rengjøres med alkohol (spray eller serviett) før bruk. 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 umiddelbart etter at ampullen er åpnet. Administreringen påbegynnes umiddelbart. Aseptiske betingelser må opprettholdes for både Propofol-Lipuro og administreringsutstyret under hele administreringsperioden.

Innholdet i én ampulle med Propofol-Lipuro og sprøyter med Propofol-Lipuro er til engangsbruk til én pasient.

Legemidler eller væsker som eventuelt tilsettes en pågående infusjon med Propofol-Lipuro må administreres i nærheten av kanylestedet. Dersom det skal benyttes infusjonssett med filtre, må disse være lipidpermeable.

Administrering av ufortynnet Propofol-Lipuro

Ved administrering av Propofol-Lipuro som kontinuerlig infusjon bør det alltid benyttes egnede apparater for å kontrollere infusjonshastigheten, f.eks. sprøytepumpe. Etter avsluttet infusjon må eventuelle restmengder av Propofol-Lipuro kastes.

Administrering 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.

Maksimal fortynning må ikke være mer enn 1 del Propofol-Lipuro og 4 deler glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) eller natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %) (minimumskonsentrasjon 1 mg propofol/ml).

Blandingen skal tilberedes aseptisk umiddelbart før administrering.

Smerte ved første injeksjon kan reduseres ved å tilsette lidokain til Propofol-Lipuro: 1 del lidokain injeksjonsvæske 10 mg/ml (1 %) uten konserveringsmidler kan tilsettes til 40 deler Propofol-Lipuro.

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

- *Varighet av behandlingen*

Propofol-Lipuro 5 mg/ml kan administreres i maksimalt 1 time.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Propofol-Lipuro 5 mg/ml er kontraindisert:

- til vedlikehold av generell anestesi.
- til vedlikehold av sedasjon i forbindelse med diagnostiske og kirurgiske prosedyrer hos barn.
- til sedasjon ved intensivbehandling.

Sikkerhet og effekt for disse indikasjonene er ikke fastslått.

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.

Ved gjentatte bolusdoser til innledning av anestesi bør maksimal fetttilførsel ikke overskride 150 mg fett/kg/time, tilsvarende 1,5 ml/kg/time av Propofol-Lipuro.

Som for andre sedativa kan det forekomme ufrivillige bevegelser hos pasienten når propofol brukes til kortvarig 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 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.

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

Bruk av propofol til sedasjon ved intensivbehandling (se pkt. 4.3) 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, hjerterytmie, EKG av Brugada-typen (ST-segmente-elevasjon og negativ T-bølge) og raskt fremskridende hjertesvikt som vanligvis ikke responderer på inotrop støttebehandling. Kombinasjoner av slike hendelser er referert til som **propofolinfusjonssyndrom**. 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.

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

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 5 mg/ml inneholder 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. Administrasjonen må starte umiddelbart. Aseptikk må opprettholdes både for propofol og infusjonsutstyret gjennom hele infusjonsperioden.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 20 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, nevro-muskulære 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 kardiorespiratoriske 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

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Svært sjeldne (<1/10 000)	Anafylaksi, inkludert anafylaktisk sjokk - kan omfatte angioødem, bronkospasme, erytem og hypotensjon.
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Ikke kjent (9)	Metabolsk acidose (5), hyperkalemi (5), hyperlipidemi (5)
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Svært sjeldne (<1/10 000)	Seksuell disinhibering
	Ikke kjent (9)	Euforisk humør, legemiddelmisbruk og legemiddelavhengighet (8)
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Vanlige ($\geq 1/100$, <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)
Karsykdommer	Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hypotensjon (2)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Forbigående apné under innledning
	Ikke kjent (9)	Respirasjonsdepresjon (doseavhengig)
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Kvalme og oppkast under restitusjonsfasen
	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent (9)	Hepatomegali (5)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent (9)	Rabdomyolyse (3), (5)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent (9)	Priapisme
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Misfarging av urinen etter langvarig administrasjon
	Ikke kjent (9)	Nyresvikt (5)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	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)
Undersøkelser	Ikke kjent (9)	EKG av Brugada-typen (5), (6)
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Postoperativ feber

- (1) Alvorlig bradykardi er sjelden. Enkelttilfeller 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 vevsvitalitet.
- (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 metaboliseringen og utskillelsen (4 – 6 minutter).

Det er ikke observert klinisk relevant akkumulering av propofol etter gjentatte bolusinjeksjoner eller etter infusjoner 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 vagushekkende aktivitet. Sirkulasjonen normaliseres vanligvis ved vedlikehold av anestesen.

Rasjonale for utviklingen av Propofol-Lipuro 5 mg/ml var reduksjon av smerte på injeksjonsstedet. Dette er tydelig vist i to kliniske studier, én med barn og én med voksne.

Emulsjonsformulering av propofol med blanding av medium- og langkjedete triglyserider fører til lavere konsentrasjon av fritt propofol i vannfasen sammenlignet med emulsjoner med kun langkjedete triglyserider. Denne forskjellen kan forklare den reduserte hyppigheten og intensiteten av smerte som ses med formuleringer av Propofol-Lipuro i sammenlignende kliniske studier, spesielt med Propofol-Lipuro 5 mg/ml på grunn av den svært lave konsentrasjonen av fritt propofol.

Pediatrisk 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 beregnet til 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, rensed
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)

Legemidlet leveres i glassampuller med 20 ml.
Glassampullene er av fargeløst glass (type I) iht. Ph. Eur.

Pakningsstørrelser:
Glassampuller: 5 x 20 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Glassampullene skal omrystes før bruk.

Kun til engangsbruk til én pasient. Etter første avsluttede administrering skal eventuelt restinnhold kastes.

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

Propofol-Lipuro skal kun blandes med følgende preparater: glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske og lidokain 10 mg/ml (1 %) injeksjonsvæske uten konserveringsmidler (se pkt. 4.2, avsnittet "Infusjon av fortynnet Propofol-Lipuro").

Samtidig administrering av Propofol-Lipuro og glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske via en Y-kobling nær injeksjonsstedet er mulig.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

Postadresse:
34209 Melsungen

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5055

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. januar 2009

Dato for siste fornyelse: 05. juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

19.04.2022