

VALMISTEYHTEENVETO**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Propofol-Lipuro 5 mg/ml injektio-/infuusioneste, emulsio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 millilitra injektio-/infuusionestettä sisältää 5 mg propofolia.

Yksi 20 ml:n ampulli sisältää 100 mg propofolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

1 ml emulsiota sisältää

Soijaöljyä 50 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, emulsio

Valkoinen, maitomainen öljy-vesi -emulsio.

4. KLIINiset TIEDOT**4.1 Käyttöaiheet**

Propofol-Lipuro 5 mg/ml on lyhytvaikutteinen yleisanesteetti, jota käytetään:

- yleisanestesian induktioon aikuisilla ja yli 1 kuukauden ikäisillä lapsilla
- aikuisten ja yli 1 kuukauden ikäisten lasten sedaatioon diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä
- lyhytkestoiseen sedaatioon aikuisille diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä joko yksinään tai yhdessä paikallisen tai johtopuudutuksen 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 (esim. 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 -valmistetta.

Propofol-Lipuro 5 mg/ml -valmiste on tarkoitettu käytettäväksi lapsille, nuorille ja aikuisille, etenkin kipuherkille yksilöille, koska injektio kohdan kipu on vähäisempi verrattuna suurempiin vahvuuksiin.

Propofol-Lipuro -valmisteen lisäksi tarvitaan yleensä analgeetteja.

Annostus

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

- *Yleisanestesian induktio aikuisilla*

Anestesian induktiossa Propofol-Lipuro -valmistetta 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. Toistuvia bolusinjektioita voidaan antaa kliinisen tarpeen mukaan.

Tätä vanhemmat potilaat ja etenkin ne sydämen toiminnanvajaksesta kärsivät potilaat, jotka kuuluvat ASA-luokkiin III ja IV, tarvitsevat propofolia vähemmän ja kokonaisannosta voidaan vähentää minimiinsä, eli 1 mg propofolia /kg. Näillä potilailla antonopeutta tulee hidastaa (noin 4 ml Propofol-Lipuro -valmistetta vastaten noin 20 mg:aa 10 sekunnin välein).

- *Yleisanestesian induktio yli 1 kuukauden ikäisillä lapsilla*

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

Propofol-Lipuro 5 mg/ml ei ole tarkoitettu yleisanestesian ylläpitoon (ks. myös kohta 4.3).

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

- *Lyhytkestoinen sedaatio ja sedaation induktio diagnostisissa ja kirurgisissa toimenpiteissä aikuisilla*

Sedaatioon aikaansaamiseksi kirurgisten ja diagnostisten toimenpiteiden yhteydessä, on annos ja annosnopeus sovitettava kliinisen vasteen mukaan. Useimmat potilaat tarvitsevat sedaation aikaansaamiseksi propofolia 0,5–1 mg/kg 1–5 minuutin aikana annettuna. Sedaation ylläpidossa voidaan Propofol-Lipuro titrata toivotun sedaatiotason saavuttamiseksi, esim. ruiskupumpulla. Useimmat potilaat tarvitsevat propofolia 1,5–4,5 mg/kg/h. Mikäli sedaatiota halutaan syventää nopeasti, voidaan infuusiota täydentää 10–20 mg:n suuruisilla bolusannoksilla (2–4 ml Propofol-Lipuro 5 mg/ml -valmistetta).

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

- *Yli 1 kuukauden ikäisten lasten sedaation induktio 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.

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

Antotapa ja hoidon kesto

- *Antotapa*

Laskimoon.

Propofol-Lipuro annetaan laimentamattomana injektiona tai jatkuvana infuusiona laimennettuna 50 mg/ml glukoosiliuoksella tai 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (ks. myös kohta 6.6).

Pakkauksia on ravistettava ennen käyttöä.

Ampullin kaulaosa 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 Propofol-Lipuro on vedettävä aseptisesti steriiliin ruiskuun välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Anto on aloitettava viipymättä. Aseptiikkaa täytyy ylläpitää sekä Propofol-Lipuro -valmisteen että annosteluvälineiden suhteen koko annon ajan.

Yhden Propofol-Lipuro -ampullin sisältö ja valmistetta sisältävät ruiskut on tarkoitettu potilaskohtaiseen kertakäyttöön.

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

Laimentamattoman Propofol-Lipuro -valmisteen antaminen

Annettaessa Propofol-Lipuro -valmistetta jatkuvana infuusiona tulee aina käyttää sopivaa laitetta, esim. ruiskupumppua, infuusionopeuksien tarkkailuun. Annostelun päätyttyä kaikki yli jäänyt Propofol-Lipuro 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 Propofol-Lipuro -valmistetta.

Maksimilaimennos ei saa ylittää 1 osaa Propofol-Lipuro -valmistetta ja 4 osaa 50 mg/ml glukoosiliuosta tai 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (minimikonsentraatio 1 mg propofolia/ml).

Sekoitus tehdään aseptisesti juuri ennen antoa.

Kivun vähentämiseksi alkuinjektion aikana Propofol-Lipuro -valmistetta voidaan sekoittaa lidokaiinin kanssa: Yksi osa säilytysaineetonta 10 mg/ml (1 %) lidokaiini-injektionestettä voidaan lisätä 40 osaan Propofol-Lipuro -valmistetta.

Ennen kuin annetaan lihasrelaksanteja atrakuriumia tai mivakuriumia Propofol-Lipuro -valmisteen jälkeen saman laskimoyhteyden läpi, on suositeltavaa, että linja huuhdellaan ennen lääkkeen antoa.

- *Hoidon kesto*

Propofol-Lipuro 5 mg/ml -valmistetta voidaan antaa enintään yhden tunnin ajan.

4.3 Vasta-aiheet

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

Propofol-Lipuro 5 mg/ml on vasta-aiheinen

- anestesian ylläpidossa
- lapsille sedaation ylläpidossa diagnostisten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä
- sedaatioon tehohoidossa.

Turvallisuutta ja tehoa näissä käyttöaiheissa ei ole osoitettu.

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 happidesaturaaation varalta.

Kun annetaan toistuvia annoksia anestesian induktioon, ei rasvan enimmäisannos saa ylittää 150 mg rasvaa/kg/h, mikä vastaa Propofol-Lipuro -annosta 1,5 ml/kg/h.

Kuten muidenkin yleisanesteettien käytön yhteydessä, propofolia lyhytkestoiseen 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 varmistetaan potilaan täydellisestä propofolin käytön jälkeisestä toipumisesta. Propofolin käyttöä saattaa hyvin harvoissa tapauksissa seurata kirurgisen toimenpiteen jälkeinen tajuttomuuden jakso, johon voi 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 vagolyyttinen vaikutus ja siihen on liittynyt ilmoituksia (toisinaan voimakkaasta) bradykardiasta sekä asystolesta. Laskimoon annettavien antikolinergien käyttöä ennen anestesian induktiota 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.

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 lamaanumiseen.

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).

Ohjeita

Propofoliemulsion antoon infuusiona tehohoitopotilaiden sedaatioissa (ks. kohta 4.3) on liittynyt joukko aineenvaihduntahäiriöitä ja elintoimintojen häiriöitä, jotka voivat johtaa kuolemaan. Ilmoituksia seuraavista yhdistelmistä potilailla 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**.

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 määrävien lääkärien on oltava varuillaan näiden tapahtumien varalta, jos potilas kuuluu yllä mainittuihin riskiryhmiin, ja lopetettava propofolin anto heti, jos yllä mainittuja oireita ilmaantuu.

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

Jos potilaalle annetaan muuta rasva-ainehoittoa laskimoon samanaikaisesti, sen määrää pitää vähentää propofolivalmisteesta infusoitava rasva-aineen määrä huomioiden: 1,0 ml Propofol-Lipuro 5 mg/ml -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 infusiovälineen aseptinen tila tulee säilyttää koko infusioajan.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 20 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 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 induktiossa.

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 koneidenkäyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että taitoa edellyttävät toimenpiteet kuten autolla ajo ja koneidenkäyttökyky 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>Psykkiset 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)
<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 värjäntyminen 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 –valmisteeseen 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) Tunteeton, 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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

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).

Suosittelusta 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.

Aihe Propofol-Lipuro 5 mg/ml -valmisteen kehittämiseen oli kivun vähentäminen injektio kohdassa, tämä vaikutus osoitettiin selvästi kahdessa kliinisessä tutkimuksessa, toinen tutkimuksista lapsilla.

Formulaatio, jossa propofoli on sekoitettuna keskipitkä- ja pitkäketjuisten triglyseridien emulsioon, saa aikaan pienemmät vapaan propofolin pitoisuudet vesifaasissa verrattuna pelkkään pitkäketjuisten triglyseridien emulsioon. Tämä ero ehkä selittää kivun esiintyvyyden ja voimakkuuden vähäisyyden Propofol-Lipuro -valmisteilla vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa, etenkin Propofol-Lipuro 5 mg/ml valmisteella johtuen hyvin pienestä vapaan propofolin pitoisuudesta.

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 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 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 laajaan 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.

Tutkimuksissa paikallisesta siedettävyydestä lihaksensisäinen injektio aiheutti kudoksen vaurion injektioalueen ympärillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytettävä välittömästi.

Ohjeiden mukaan laimennettu valmiste: Laimennosten anto on aloitettava heti laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Valmiste on pakattu lasisiin 20 ml:n ampulleihin.

Lasiampullit ovat Ph. Eur.:in mukaista väritöntä lasia (tyyppi I).

Pakkauskoost:
lasiampullit: 5 x 20 ml

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ravistettava ennen käyttöä.

Kertakäyttöön vain yhdelle potilaalle. Avaamisen jälkeen käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä.

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

Propofol-Lipuro -valmistetta saa sekoittaa ainoastaan seuraaviin valmisteisiin: 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioneste, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioneste ja säilytysaineeton 10 mg/ml (1 %) lidokaiini-injektioneste (ks. kohta 4.2 ”Laimennetun Propofol-Lipuro -valmisteen infuusio”).

Propofol-Lipuro -valmistetta voidaan antaa yhdessä 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionesteen tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionesteen kanssa injektiokohdan lähellä olevan kolmitiehanan kautta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

Postiosoite:
34209 Melsungen,
Saksa

Puh: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23783

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.8.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.6.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.03.2022