

26. juli 2023

PRODUKTRESUMÉ

for

Propofol "B. Braun", injektions-/infusionsvæske, emulsion 10 mg/ml

0. D.SP.NR.

20431

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Propofol "B. Braun"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Propofol "B. Braun" indeholder:

	pr. 1 ml	pr. 10 ml ampul	pr. 20 ml ampul eller hætte- glas	pr. 50 ml hætte- glas	pr. 100 ml hætte- glas
Propofol	10 mg	100 mg	200 mg	500 mg	1.000 mg

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml injektions- og infusionsvæske, emulsion indeholder:

Sojaolie, rensat 50 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, emulsion

Hvid mælkeagtig olie-i-vand emulsion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Propofol "B. Braun" er et kortvirkende, generelt anæstetikum til intravenøs administration til

- *induktion* og vedligeholdelse af generel anæstesi, til voksne og børn > 1 måned
- sedering af ventilerede patienter i alderen > 16 år i intensiv behandling
- sedering ved diagnostiske og kirurgiske procedurer, alene eller i kombination med lokal eller regional anæstesi, til voksne og børn > 1 måned.

Effective

4.2 Dosering og administration

Generelle instruktioner

Propofol "B. Braun" må kun administreres på hospitaler eller tilstrækkeligt udstyrede ambulante behandlingsenheder af anæstesi-læger eller læger med erfaring i intensiv behandling. Cirkulatoriske og respiratoriske funktioner skal monitoreres løbende (f.eks. ekg, puls-oximeter), og udstyr til vedligeholdelse af frie luftveje, mekanisk ventilation og andet genoplivningsudstyr skal hele tiden holdes umiddelbart parat. Ved sedering under kirurgiske eller diagnostiske procedurer bør Propofol "B. Braun" ikke administreres af den person, som udfører den kirurgiske eller diagnostiske procedure.

Sædvanligvis kræves der supplerende analgetika sammen med Propofol "B. Braun".

Dosering

Propofol "B. Braun" administreres intravenøst. Doseringen tilpasses individuelt under hensyntagen til patientens respons.

- *Generel anæstesi til voksne*

Induktion af anæstesi

Ved induktion af anæstesi skal Propofol "B. Braun" titreres i henhold til patientens respons (20 - 40 mg propofol hvert 10. sekund), og indtil kliniske tegn viser, at anæstesi er opnået. De fleste voksne patienter under 55 år har sædvanligvis behov for 1,5 til 2,5 mg propofol/kg legemsvægt.

Hos patienter over denne alder og til patienter med ASA grad III og IV, specielt patienter med nedsat hjertefunktion, vil behovet til dosis være lavere, og totaldosis af Propofol "B. Braun" vil kunne reduceres til et minimum på 1 mg propofol/kg legemsvægt. Hos disse patienter skal lavere administrationshastigheder anvendes (ca. 2 ml, svarende til 20 mg hvert 10. sekund).

Vedligeholdelse af anæstesi

Anæstesi kan vedligeholdes ved administration af Propofol "B. Braun" enten ved kontinuerlig infusion eller ved gentagne bolusinjektioner. Ved anvendelse af gentagne bolusinjektioner kan dosisstigninger fra 25 mg (2,5 ml Propofol "B. Braun") til 50 mg (5,0 ml Propofol "B. Braun") anvendes under hensyntagen til klinisk behov. Til vedligeholdelse af anæstesi ved kontinuerlig infusion ligger dosisbehovet sædvanligvis på 4-12 mg propofol/kg legemsvægt pr. time.

Hos ældre patienter, patienter hvis almentilstand er ustabil, patienter med ASA grad III og IV, hypovolæmiske patienter samt hos patienter med hypoproteinæmi kan det være nødvendigt at dosis reduceres yderligere, afhængigt af patientens tilstand og den anvendte anæstesi-form.

Hurtig bolusadministration (enkelt eller gentagen) bør ikke anvendes hos ældre mennesker, da dette kan føre til kardiorespiratorisk depression.

- *Generel anæstesi til børn >1 måned*

Induktion af anæstesi

Ved induktion af anæstesi bør Propofol "B. Braun" titreres langsomt under hensyntagen til patientens respons, indtil kliniske tegn viser, at der er opnået anæstesi. Dosering bør justeres efter alder og/eller legemsvægt.

De fleste patienter over 8 år har behov for ca. 2,5 mg propofol/kg legemsvægt til induktion af anæstesi. Hos yngre børn, specielt i alderen mellem 1 måned og 3 år, kan højere doser være påkrævet (2,5-4 mg/kg legemsvægt).

Vedligeholdelse af generel anæstesi

Anæstesi kan vedligeholdes ved at administrere Propofol "B. Braun" ved infusion eller ved at gentage bolusinjektion for at vedligeholde den nødvendige anæstesidybde. Den påkrævede administrationshastigheden varierer betydeligt patienterne imellem, men med doser i størrelsesordenen 9-15 mg/kg/time opnås normalt tilfredsstillende anæstesi. Hos yngre børn, specielt i alderen mellem 1 måned og 3 år, kan den påkrævede dosis være større.

Ved ASA-patienter grad III og IV anbefales lavere doser (se også pkt. 4.4)

- *Sedering af ventilerede patienter på intensivafdelingen*

Til sedering under intensiv behandling anbefales at administration af propofol foretages som kontinuerlig infusion. Infusionshastigheden bør fastsættes under hensyntagen til den ønskede dybde af sederingen. Hos de fleste patienter kan tilstrækkelig sedering opnås med en dosering på 0,3-4 mg propofol/kg legemsvægt/time (se også pkt. 4.4).

Propofol er ikke indiceret til sedering i intensiv behandling af patienter på 16 år eller derunder (se pkt. 4.3).

Administration af propofol ved hjælp af *Target Controlled Infusion system* (TCI) kan ikke anbefales til sedering på intensivafdeling.

- *Sedering af voksne ved diagnostiske og kirurgiske procedurer*

Til sedering i kirurgiske og diagnostiske procedurer skal doser og administrationshastigheder justeres under hensyntagen til klinisk respons. De fleste patienter vil have behov for 0,5-1 mg/kg legemsvægt over 1 til 5 minutter til opnåelse af sedering. Vedligeholdelse af sedering vil kunne opnås ved titrering af Propofol "B. Braun"-infusionen til det ønskede sederingsniveau. De fleste patienter vil have behov for 1,5-4,5 mg/kg legemsvægt pr. time. Infusionen kan suppleres med bolusinjektioner på 10-20 mg (1-2 ml Propofol "B. Braun"), hvis en hurtig forøgelse af dybden af sedering er nødvendig.

Hos patienter over 55 år og patienter med ASA grad III og IV kan lavere dosis af Propofol "B. Braun" være påkrævet, og det kan være nødvendigt at reducere infusionshastigheden.

Hurtig bolusadministration (enkelt eller gentagen) bør ikke anvendes hos ældre mennesker, da dette kan føre til kardiorespiratorisk depression.

- *Sedering af børn i alderen over 1 måned ved diagnostiske og kirurgiske procedurer*

Doser og administrationshastigheder skal tilpasses svarende til sederingsdybden og det kliniske respons. De fleste pædiatriske patienter har til initiering af sedering behov for 1-2 mg propofol/kg legemsvægt. Vedligeholdelse af sedering kan opnås ved at titrere Propofol "B. Braun" som infusion til det ønskede niveau. De fleste patienter har behov for propofol 1,5-9 mg/kg/time. Infusionen kan suppleres med bolusadministration på op til 1 mg/kg legemsvægt, hvis det er påkrævet hurtigt at øge sederingsdybden.

Hos ASA-patienter grad III og IV kan lavere doser være påkrævet.

Administration og varighed af administration

- *Administration*

Intravenøs anvendelse

Propofol "B. Braun" administreres ved injektion ufortyndet eller ved kontinuerlig infusion enten ufortyndet eller fortyndet med glucoseopløsning 50 mg/ml (5 % w/v), natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 % w/v) eller natriumchlorid- 1,8 mg/ml (0,18 % w/v) og glucoseopløsning 40 mg/ml (4 % w/v) (se også pkt. 6.6).

Beholdere skal omrystes før brug.

Før brug skal ampulhalsen eller overfladen af hætteglassets gummiprop renses med hospitalssprit (spray eller serviet). Efter anvendelse skal tomme beholdere kasseres.

Propofol "B. Braun" indeholder ingen antimikrobielle konserveringsstoffer og giver derfor mulighed for vækst af mikroorganismer. Derfor skal Propofol "B. Braun" omgående efter åbning af ampullen eller brydning af forseglingen på hætteglasset trækkes op i en steril sprøjte på aseptisk vis. Administration skal gennemføres umiddelbart. Aseptiske forhold skal opretholdes for både Propofol "B. Braun" og administrationsudstyret gennem hele administrationsperioden.

Andre lægemidler eller væsker, der tilsættes en løbende Propofol "B. Braun" infusion, skal administreres tæt ved kanylestedet. Hvis der skal anvendes infusionssæt med filtre, skal disse være lipidpermeable.

Indholdet af en ampul eller hætteglas med Propofol "B. Braun" og enhver sprøjte indeholdende Propofol "B. Braun" er til **éngangsbrug** til én enkelt patient.

Infusion af ufortyndet Propofol "B. Braun"

Ved kontinuerlig infusion af Propofol "B. Braun", anbefales det, at buretter, dråbetællere, sprøjtepumper eller volumetriske infusionspumper altid anvendes til kontrol af infusionshastighederne. Som etableret praksis ved parenteral administration af alle typer af fedtemulsioner, må varigheden af kontinuerlig infusion med Propofol "B. Braun" fra **ét** infusionssystem ikke overstige 12 timer. Senest efter 12 timer skal infusionssystemet og beholderen med Propofol "B. Braun" kasseres og udskiftes. Alle ubrugte rester af Propofol "B. Braun" skal kasseres efter endt infusion eller efter udskiftning.

Infusion af fortyndet Propofol "B. Braun"

Til administration af infusion af fortyndet Propofol "B. Braun" skal der altid anvendes buretter, dråbetællere, sprøjtepumper eller volumetriske infusionspumper til kontrol af

infusionshastighederne og for at undgå risikoen for utilsigtet ukontrolleret infusion af store volumener af fortyndet Propofol "B. Braun".

Den maksimale fortynding må ikke overstige 1 del Propofol "B. Braun" til 4 dele glucoseopløsning 50 mg/ml (5 % w/v), natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 % w/v) eller natriumchlorid- 1,8 mg/ml (0,18 % w/v) og glucoseopløsning 40 mg/ml (4 % w/v) (laveste koncentration: 2 mg propofol/ml). Blandingen skal præpareres aseptisk umiddelbart før administration og anvendes indenfor 6 timer efter blanding.

For at reducere smerte på injektionsstedet ved den initiale injektion kan Propofol "B. Braun" umiddelbart før anvendelse blandes med lidocain injektionsvæske 1 % uden konserveringsmiddel (bland 20 dele Propofol "B. Braun" med op til 1 del lidocain injektionsvæske 1 %).

Ved administration af muskelrelaksantia som atracurium eller mivacurium efter Propofol "B. Braun" via samme infusionslange, anbefales skylning af administrationssystemet før administration.

Propofol kan også indgives ved *Target Controlled Infusion*. Der er forskellige metoder til beregning af dosis for de typer af udstyr, som findes i handelen. Derfor henviser vi til fabrikantens brugsvejledning for udstyret for oplysninger om anbefalede doseringer.

- *Administrationsvarighed*

Propofol "B. Braun" må højst administreres i en periode på 7 dage.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, soja, jordnødder eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Propofol "B. Braun" må ikke anvendes til sedering ved intensiv behandling til patienter på 16 år eller yngre. Sikkerhed og virkning i disse aldersgrupper, er endnu ikke klarlagt (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Propofol bør gives af dem som har erfaring med anæstesi (eller, hvor det er relevant, specialuddannede læger på et intensivt afsnit).

Patienter bør monitoreres konstant, og der skal altid være udstyr tilgængeligt til sikring af frie luftveje, mekanisk ventilation, iltberigelse og andet udstyr til genoplivning. Propofol bør ikke administreres af den person, der udfører den diagnostiske eller kirurgiske procedure.

Der foreligger rapporter om misbrug og afhængighed af propofol, hovedsageligt af sundhedspersonale. Som med andre universelle anæstetika kan administration af propofol uden opretholdelse af frie luftveje føre til fatale respiratoriske komplikationer.

Når propofol administreres med henblik på vågen sedering i forbindelse med kirurgi og diagnostik, bør patienterne monitoreres kontinuerligt for tidlige tegn på hypotension, luftvejsobstruktion og manglende iltmætning.

Som med andre sedativa kan der forekomme ufrivillige bevægelser hos patienten, når propofol anvendes til sedering under et operativt indgreb. Under procedurer, der kræver immobilisering, kan disse bevægelser være farlige for operationsstedet.

Før patienten udskrives, skal der gå tilstrækkelig tid til at sikre, at patienten er kommet sig helt efter brugen af propofol. I meget sjældne tilfælde kan brug af propofol være forbundet med, at der indtræffer bevidstløshed i en periode efter indgrebet, hvilket kan være ledsaget af øget muskeltonus. Dette foregribes muligvis af nogen tid i vågen tilstand. Selv om dette går over af sig selv, bør der gives den rette behandling for bevidstløse patienter.

Funktionsnedsættelse, der skyldes propofol, kan generelt ikke påvises efter 12 timer. Der bør tages højde for virkningerne af propofol, proceduren, samtidig medicinering samt patientens alder og tilstand ved rådgivning af patienterne om:

- At det anbefales, at patienten ikke forlader stedet for behandlingen uledsaget
- Tidspunktet for at genoptage krævende eller farlige aktiviteter såsom bilkørsel
- Brug af andre midler, der virker sederende (f.eks. benzodiazepiner, opioider, alkohol.)

Som med andre intravenøse anæstetika bør der udvises forsigtighed hos patienter med nedsat hjerte-, respirations-, nyre- eller leverfunktion eller hos hypovolæmiske eller svækkede patienter (se også pkt. 4.2).

Propofolclearance er afhængig af blodgennemstrømningen og samtidig medicinering, der nedsætter hjertets minutvolumen, vil også nedsætte propofolclearance.

Propofol mangler vagolytisk effekt og er sat i forbindelse med rapporter om (lejlighedsvis intens) bradykardi og desuden asystoli. Intravenøs administration af et antikolinergikum før induktion eller under vedligeholdelse af anæstesi bør overvejes, særligt i situationer, hvor tonus vagus kan dominere, eller hvor propofol anvendes i forbindelse med andre stoffer, som sandsynligvis vil kunne forårsage bradykardi.

Når propofol administreres til en epileptisk patient, kan det indebære en risiko for kramper.

Der skal udvises særlig omsorg hos patienter med sygdomme i fedtmetabolismen og andre tilstande, der kræver forsigtighed ved anvendelse af lipidemulsioner.

Patienter med hypoproteinæmi kan have en højere risiko for at få bivirkninger baseret på en højere fraktion af ubundet propofol. Dosisreduktion hos disse patienter anbefales (se også pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Anvendelse af propofol frarådes til nyfødte spædbørn, da denne patientpopulation ikke er fuldt undersøgt. Farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) indikerer, at clearance hos nyfødte er betydeligt nedsat og har en meget stor inter-individuel forskel. Der kan forekomme en relativ overdosis ved at administrere doser, der anbefales til ældre børn, hvilket kan resultere i en alvorlig kardiovaskulær depression.

Propofol må ikke anvendes til patienter i alderen 16 år eller yngre til sedation under intensiv behandling, da propofols sikkerhed og virkning til sedation i denne aldersgruppe ikke er klarlagt (se pkt. 4.3).

Anbefalinger vedrørende behandling på intensivafdeling

Anvendelse af propofol til sedation under intensiv behandling er blevet forbundet med en konstellation af metaboliske forstyrrelser og organsystemsvigt, der kan resultere i dødsfald. Der er modtaget rapporter om kombinationer af følgende: Metabolisk acidose, rhabdomyolyse, hyperkaliæmi, hepatomegali, nyresvigt, hyperlipidæmi, hjertearytmi, Brugada-mønster i ekg (forhøjet ST-segment og konkav T-tak) og hurtigt tiltagende hjertesvigt, der sædvanligvis ikke responderede på inotrop understøttende behandling. Kombinationer af disse hændelser betegnes somme tider **propofol-infusionssyndrom**. Disse hændelser blev oftest set hos patienter med alvorlige hovedskader og børn med luftvejsinfektion, som fik doser, der var højere end de anbefalede doser til sedering af voksne i intensiv behandling.

De tilsyneladende største risikofaktorer for udvikling af disse hændelser synes at være følgende: Nedsat iltforsyning til vævene, alvorlig neurologisk skade og/eller sepsis, høje doser af et eller flere af disse farmaka: vasokonstriktorer, steroider, inotropika og/eller propofol (sædvanligvis med dosishastigheder > 4 mg/kg/time i mere end 48 timer).

Ordinerende læger skal være opmærksomme på disse hændelser hos patienter med ovenstående risikofaktorer og øjeblikkeligt seponere propofol, når de ovennævnte symptomer ses. Alle sedativa og terapeutiske midler, der anvendes på intensivafdelinger, bør titreres for at sikre optimal iltforsyning og hæmodynamiske parametre. Patienter med forhøjet intrakranielt tryk bør have passende behandling til understøttelse af det cerebrale perfusionstryk ved sådanne ændringer i behandlingen. De behandlende læger mindes om, at en dosering på 4 mg/kg/time ikke bør overskrides.

Der skal udføres passende pleje hos patienter med forstyrrelser i fedtstofskiftet og ved andre tilstande, der kræver forsigtighed ved anvendelse af lipidemulsioner.

Hvis propofol anvendes til patienter med særlig risiko for lipidoverbelastning, anbefales monitorering af serum lipidniveauet. Hvis der er tegn på utilstrækkelig elimination af fedt, kan administrationen af propofol justeres. Får patienten samtidig et andet intravenøst lipid, skal det totale fedtindtag reduceres under hensyntagen til de lipider, der gives intravenøst som en del af propofolformuleringen; 1,0 ml Propofol "B. Braun" indeholder ca. 0,1 g fedt.

Yderligere forsigtighedsregler

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med mitokondriesygdom. Disse patienter kan være udsat for forværring af deres sygdom, når der foretages anæstesi, kirurgi og pleje på intensivafdelingen. Til sådanne patienter anbefales vedligeholdelse af normotermi, bestemmelse af kulhydrater og god hydrering. De tidlige præsentationer af forværret mitokondriesygdom og "propofol infusionssyndrom" kan ligne hinanden.

Propofol "B. Braun" indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og giver mulighed for vækst af mikroorganismer.

Ved aspiration af propofol skal det trækkes aseptisk op i en steril injektionssprøjte eller indgives umiddelbart efter brydning af forseglingen på hætteglasset. Administration skal indledes med det samme. Der skal opretholdes aseptiske forhold for både propofol og infusionsudstyret under hele infusionsforløbet.

Propofol og sprøjter, der indeholder propofol, er beregnet til engangsbrug hos en enkelt patient. I overensstemmelse med de fastlagte retningslinjer for andre lipidemulsioner må en enkelt infusion af propofol ikke overstige 12 timer. Efter procedurens afslutning eller efter 12 timer, afhængigt af hvad der kommer først, skal både propofolbeholderen og infusionsslangen kasseres og erstattes efter behov.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Propofol er blevet anvendt sammen med spinal- og epiduralanæstesi og med hyppigt anvendte lægemidler til præmedicinering, neuromuskulært blokerende lægemidler, lægemidler til inhalation og analgetika, uden at der er forekommet farmakologisk inkompatibilitet. Der kan opstå behov for lave doser propofol, når generel anæstesi eller sedering anvendes som adjuvans til regional anæstesiteknikker.

Samtidig administration af andre CNS-depressiva, såsom lægemidler til præmedicinering, lægemidler til inhalation og analgetika, kan øge den sedative, anæstetiske og kardiorespiratoriske hæmmende virkning af propofol. Udtalt hypotension har været rapporteret efter anæstesi-induktion med propofol hos patienter behandlet med rifampicin.

Det er observeret, at patienter, som tager valproat, har brug for lavere doser propofol. Ved samtidig brug kan det overvejes at nedsætte dosis af propofol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Sikkerheden af propofol ved brug under graviditet er ikke fastslået.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Propofol bør ikke gives til gravide kvinder, medmindre det er absolut nødvendigt. Propofol passerer placenta og kan medføre neonatal depression. Propofol kan dog anvendes under provokeret abort.

Amning

Undersøgelser af ammende mødre viste, at små mængder propofol udskilles i human mælk. Kvinder bør derfor ikke amme i 24 timer efter administration af propofol. Mælk produceret i denne periode bør kasseres.

Fertilitet

Der foreligger ingen data.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Patienterne bør rådgives om, at de kan have svært ved at udføre krævende opgaver såsom bilkørsel eller maskinbetjening i nogen tid efter brug af propofol.

Der kan generelt ikke påvises funktionsnedsættelse, når der er gået 12 timer efter brug af propofol (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Induktion og vedligeholdelse af anæstesi eller sedering med propofol forløber generelt glat med kun minimale tegn på eksitation. De hyppigst rapporterede bivirkninger er farmakologisk forudsigelige bivirkninger af et anæstetikum/sedativum såsom hypotension. Typen, sværhedsgraden og incidensen af de bivirkninger, der observeres hos patienter, der får propofol, kan være forbundet med recipientens tilstand og de udførte kirurgiske eller terapeutiske procedurer.

Tablet over bivirkninger

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
<i>Immunsystemet:</i>	Meget sjælden (<1/10.000)	Anafylaksi op til anafylaktisk shock – kan omfatte angioødem, bronkospasme, erytem og hypotension
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	Hyppighed ikke kendt (9)	Metabolisk acidose (5), hyperkaliæmi (5), hyperlipidæmi (5)
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	Meget sjælden (<1/10.000)	Seksuel disinhibition
	Hyppighed ikke kendt (9)	Eufori, medicinmisbrug og medicinafhængighed (8)
<i>Nervesystemet:</i>	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hovedpine under opvågningsfasen
	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Epilepsiforme bevægelser inklusive kramper og opistotonus under induktion, vedligeholdelse og opvågning
	Meget sjælden (<1/10.000)	Postoperativ bevidstløshed
	Hyppighed ikke kendt (9)	Ufrivillige bevægelser
<i>Hjerte:</i>	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Bradykardi (1)
	Meget sjælden (<1/10.000)	Lungeødem
	Hyppighed ikke kendt (9)	Hjertearytmi (5), hjertestop, hjerteinsufficiens (5), (7)
<i>Vaskulære sygdomme:</i>	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hypotension (2)
<i>Luftveje, thorax og mediastinum:</i>	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Forbigående apnø under induktion
	Hyppighed ikke kendt (9)	Respirationsdepression (dosisafhængigt)
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Kvalme og opkastning under opvågningsfasen
	Meget sjælden (<1/10.000)	Pankreatitis

<i>Lever og galdeveje:</i>	Hyppighed ikke kendt (9)	Hepatomegali (5)
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	Hyppighed ikke kendt (9)	Rhabdomyolyse (3), (5)
<i>Det reproduktive system og mammae:</i>	Hyppighed ikke kendt (9)	Priapisme
<i>Nyrer og urinveje:</i>	Meget sjælden (<1/10.000)	Misfarvning af urin efter langvarig administration
	Hyppighed ikke kendt (9)	Nyresvigt (5)
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Lokale smerter efter induktion (4)
	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Trombose og flebitis på injektionsstedet
	Meget sjælden (<1/10.000)	Vævsnekrose (10) efter utilsigtet ekstravaskulær administration (11)
	Hyppighed ikke kendt (9)	Lokal smerte, hævelse og inflammation efter utilsigtet ekstravaskulær administration (11)
<i>Undersøgelser:</i>	Hyppighed ikke kendt (9)	Brugada-mønster i EKG (5), (6)
<i>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</i>	Meget sjælden (<1/10.000)	Postoperativ feber

- 1) Alvorlige bradykardier er sjældne. Der er set isolerede rapporter om progression til asystoli.
- 2) Hypotension kan somme tider kræve intravenøs væsketilførsel og reduktion af hastigheden for administration af propofol.
- 3) Der er modtaget meget sjældne rapporter om rhabdomyolyse efter administration af propofol i doser over 4 mg/kg/time til sedering på intensivafdelingen.
- 4) Kan mindskes ved brug af de større vener i underarmen og fossa cubitalis. Lokale smerter, der skyldes Propofol "B.Braun", kan også mindskes ved samtidig administration af lidocain.
- 5) Kombinationer af disse hændelser, også kaldet "propofol-infusionssyndrom", kan forekomme hos alvorligt syge patienter, som ofte har en række risikofaktorer for udvikling af hændelserne, se pkt. 4.4.
- 6) Brugada-mønster i ekg – forhøjet ST-segment og konkav T-tak i EKG.
- 7) Hurtigt progredierende hjerteinsufficiens (i nogle tilfælde fatale) hos voksne. I sådanne tilfælde responderede hjerteinsufficiens sædvanligvis ikke på inotrop understøttende behandling.
- 8) Misbrug og medicinafhængighed af propofol, hovedsageligt hos sundhedspersonale.
- 9) Ikke kendt, da den ikke kan estimeres ud fra de forhåndenværende kliniske forsøgsdata.
- 10) Vævsnekrose er rapporteret, hvor vævslevedygtigheden er forringet.
- 11) Behandlingen er symptomatisk og kan omfatte immobilisering og, hvis det er muligt, elevation af berørt ekstremitet, afkøling, tæt observation, konsultation af kirurg om nødvendigt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Utilsigtet overdosering kan medføre kardio-respiratorisk depression.

Behandling

Nedsat respiration bør behandles med mekanisk ventilation med ilt. Kardiovaskulær depression kan kræve sænkning af patientens hoved samt i alvorlige tilfælde anvendelse af plasmaudvidende midler og pressorstoffer.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre universelle anæstetika, ATC-kode: N01AX10.

Virkningsmekanisme, farmakodynamisk virkning

Efter intravenøs injektion af Propofol "B. Braun" indtræder den hypnotiske effekt hurtigt. Afhængig af injektionshastigheden er varigheden til induktion af anæstesi mellem 30 og 40 sekunder. Virkningsvarigheden efter en enkelt bolusadministration er kort på grund af den hurtige metabolisering og elimination (4-6 minutter).

Med det anbefalede doseringsskema er der ikke set en klinisk relevant akkumulation af propofol efter gentagen bolusinjektion eller efter infusion.

Patienterne genvinder hurtigt bevidstheden.

Bradykardi og hypotension forekommer lejlighedsvis under induktion af anæstesi, sandsynligvis på grund af manglende vagolytisk effekt. Den kardiocirkulatoriske tilstand normaliseres sædvanligvis under vedligeholdelse af anæstesi.

Pædiatrisk population

Begrænsede undersøgelser om varigheden af propofolbaseret anæstesi hos børn indikerer at sikkerhed og virkning er uændret i op til 4 timer. Evidens fra litteraturen om anvendelse til børn dokumenterer at brug under længere procedurer ikke ændrer sikkerhed og virkning.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs administration er omkring 98 % propofol bundet til plasmaproteiner.

Fordeling

Efter intravenøs bolusadministration falder den initiale plasmakonzentration af propofol hurtigt på grund af hurtig fordeling til forskellige kompartments (α -fase). Fordelingshalveringstiden er beregnet til 2-4 minutter.

I eliminationsfasen er faldet i plasmakonzentrationen langsommere. Halveringstiden i β -eliminationsfasen er 30 til 60 minutter. Efterfølgende ses et tredje, dybt kompartment, som repræsenterer redistributionen af propofol fra væv med lav blodgennemstrømning.

Det centrale fordelingsvolumen er 0,2 - 0,79 l/kg legemsvægt, og steady-state fordelingsvoluminet er 1,8-5,3 l/kg legemsvægt.

Biotransformation

Propofol metaboliseres hovedsageligt i leveren ved dannelse af glucuronider af propofol samt glucuronider og sulphat-konjugater af dets tilsvarende quinol. Alle metabolitter er inaktive.

Elimination

Propofol elimineres hurtigt fra organismen (total *clearance* ca. 2 l/min). *Clearance* sker ved metabolisme, hovedsageligt i leveren, hvor det er afhængigt af blodgennemstrømningen. *Clearance* er højere hos pædiatriske patienter end hos voksne. Omkring 88 % af en administreret dosis udskilles i form af metabolitter i urinen. Kun 0,3 % udskilles i uændret form i urin.

Pædiatrisk population

Efter en enkelt dosis på 3 mg/kg intravenøst øges propofol*clearance*/kg legemsvægt med alderen som følger: gennemsnitlig *clearance* var betydeligt lavere hos nyfødte i alderen < 1 måned (n = 25) (20 ml/kg/min) sammenlignet med ældre børn (n = 36, i alderen 4 måneder-7 år). Desuden var den inter-individuelle forskel betydelig hos nyfødte (i området 3,7-78 ml/kg/min). På grund af disse begrænsede forsøgsdata, som indikerer en stor variation, kan der ikke gives dosisbefalinger for denne aldersgruppe.

Gennemsnitlig propofol *clearance* hos ældre børn efter en enkelt bolusdosis på 3 mg/kg var 37,5 ml/min/kg (4-24 måneder) (n = 8), 38,7 ml/min/kg (11-43 måneder) (n = 6), 48 ml/min/kg (1-3 år) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4-7 år) (n = 10) sammenlignet med 23,6 ml/min/kg hos voksne (n = 6).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet. Der har ikke været udført studier af karcinogenicitet.

Publicerede dyrestudier (inklusive primater) ved doser, der medfører let til moderat anæstesi påviser, at brug af anæstetika i den fase, hvor hjernen er i hurtig udvikling eller under synaptogenese, resulterer i celletab i den udviklende hjerne, hvilket kan være forbundet med langvarige kognitive forstyrrelser. Den kliniske betydning af disse non-kliniske resultater er ukendt.

Der har ikke været observeret teratogene virkninger.

Ved studier af lokal tolerance gav intramuskulær injektion anledning til vævsskade omkring injektionsstedet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Sojaolie, rensat
Triglycerider (middelkædelængde)
Glycerol
Æggephospholipider til parenteral anvendelse
Natriumoleat
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter anbrud

Anvendes straks.

Efter fortynding i henhold til anvisning

Administration af fortynding skal påbegyndes straks efter tilberedelse.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløs type I glasampul, der indeholder 10 ml eller 20 ml emulsion.

Farveløse type II hætteglas forsejlet med bromobutyl gummipropper og aluminiumshætter, der indeholder 20 ml, 50 ml eller 100 ml emulsion.

Pakningsstørrelser

Glasampul: 10×10 ml og 5×20 ml.

Hætteglas: 10×20 ml, 1×50 ml, 10×50 ml, 1×100 ml og 10×100 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Beholderne skal omrystes før brug.

Kun til engangsbrug. Alle ubrugte rester af indhold skal kasseres, se pkt. 4.2.

Hvis separation i to lag kan ses efter omrystning, må lægemidlet ikke anvendes.

Propofol "B. Braun" må kun blandes med følgende præparater:

Glucose infusionsvæske, opløsning 50 mg/ml (5 % w/v)

Natriumchlorid infusionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 % w/v)

Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 % w/v) og glucoseopløsning 40 mg/ml (4 % w/v)

Ukonservet lidocain injektionsvæske, opløsning 10 mg/ml (1 %) (se afsnittet "Infusion af fortyndet Propofol B. Braun" i pkt. 4.2).

Det er muligt at administrere Propofol "B. Braun" samtidig med glucose infusionsvæske, opløsning 50 mg/ml (5 % w/v), natriumchlorid infusionsvæske, opløsning 9 mg/ml (0,9 % w/v) eller natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 % w/v) og glucoseopløsning 40 mg/ml (4 % w/v) via et Y-samleestykke anbragt tæt ved injektionsstedet.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Tyskland

Repræsentant

B. Braun Medical A/S

Dirch Passers Allé 27, 3. sal

2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

31140

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

13. december 2000

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

26. juli 2023