logoDKstreg

18. oktober 2011

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Curtega, injektions-/infusionsvæske, emulsion 10 mg/ml**

1. **D.SP.NR.**

26878

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Curtega

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektions-/infusionsvæske, emulsion indeholder 10 mg propofol.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 100 mg propofol.

Hvert 20 ml hætteglas indeholder 200 mg propofol.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder 500 mg propofol.

Hvert 100 ml hætteglas indeholder 1000 mg propofol.

Hjælpestoffer

1 ml injektions-/infusionsvæske, emulsion indeholder:

Sojaolie, renset 100 mg

Natrium 0,03 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, emulsion.

Hvid olie-i-vand emulsion.

Osmolalitet: 250 - 350 mOsm/kg.

pH mellem 7,00 og 8,50.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Curtega er et korttidsvirkende intravenøst, generelt anæstesimiddel til:

* induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi til voksne og børn > 1 måned
* sedation ved diagnostiske og kirurgiske procedurer, alene eller i kombination med lokal eller regional anæstesi til voksne og børn > 1 måned
* sedation af ventilerede patienter > 16 år på intensivafdelinger.
  1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Curtega må kun administreres på hospitaler eller i passende udstyrede ambulatorier af læger, uddannet i anæstesi eller i overvågning af patienter på intensivafdelinger.

Kredsløbs- og respiratoriske funktioner skal overvåges konstant (EKG, puls-oximetri).

Udstyr til opretholdelse af patientens vejrtrækning, kunstig ventilering og andet førstehjælpsudstyr skal til enhver tid være umiddelbart tilgængeligt.

Til sedation under kirurgiske eller diagnostiske procedurer bør Curtega ikke administreres af den samme person, som udfører den kirurgiske eller diagnostiske procedure.

Curtega har ingen anagletiske egenskaber, og derfor er der sædvanligvis behov for supplerende analgetika i tillæg til Curtega.

**Dosering**

Curtega administreres intravenøst. Dosis bør tilpasses individuelt under hensyntagen til patientens respons.

**Voksne**

**Generel anæstesi af voksne**

Induktion af anæstesi:

Ved induktion af anæstesi titreres Curtega (20 - 40 mg hvert 10. sekund), og efter patientens respons skal konstant overvåges indtil kliniske tegn viser, at anæstesi er opnået.

De fleste voksne patienter under 55 år vil sandsynligvis have behov for 1,5 til 2,5 mg propofol/kg legemsvægt. Til patienter over denne alder og til patienter med ASA (American Society of Anaesthesiology) grad III og IV, især ved nedsat hjertefunktion, vil behovet generelt være lavere, og den totale dosis af Curtega kan muligvis reduceres til 1 mg propofol/kg legemsvægt. Disse patienter har også behov for lavere indgiftshastighed (ca.2 ml, hvilket svarer til 20 mg hvert 10. sekund).

Vedligeholdelse af anæstesi:

Anæstesien kan vedligeholdes ved at administrere Curtega som en kontinuerlig infusion eller en gentagen blousinjektion. Ved anvendelse af den sidste metode skal doser på 25 mg (2,5 ml Curtega 10 mg/ml) op til 50 mg (5 ml Curtega 10 mg/ml) administreres afhængig af det kliniske behov. Ved at anvende en kontinuerlig infusion til vedligeholdelse af anæstesi vil dosis normalt være 4-12 mg/kg legemsvægt/time. Til ældre patienter, patienter i generel ustabil tilstand, patienter i ASA grad III eller IV samt hypovolæmiske patienter kan dosis reduceres yderligere afhængig af patientens tilstand og den anvendte anæstesiteknik.

**Sedation af mekanisk ventilerede patienter på intensivafdelinger**

Ved anvendelse til sedation af ventilerede patienter på intensivafdelinger anbefales det at

give Curtega ved kontinuerlig infusion.

Administrationshastigheden tilpasses individuelt efter den nødvendige dybde af sedationen. Normalt opnås passende sedation ved en dosis på 0,3 til 4,0 mg/kg legemsvægt/time (se pkt 4.4).

Curtega må ikke anvendes til sedation på intensivafdelinger til patienter på 16 år eller yngre (se pkt. 4.3).

Administration af Curtega ved hjælp af Target Controlled Infusion (TCI) system anbefales ikke ved sedation på intensivafdelinger.

Det anbefales, at koncentrationerne af blodlipider monitoreres, hvis Curtega administreres til patienter, som tænkes at have særlig risiko for at få overskud af fedt. Administration af Curtega bør justeres passende, hvis monitorering indikerer, at fedt udskilles utilstrækkeligt fra kroppen. Hvis patienten får anden intravenøs lipid samtidig, er det nødvendigt at tage hensyn til den mængde fedt, som er en del af Curtega formuleringen.

1,0 ml Curtega 10 mg/ml indeholder ca. 0,1 g fedt.

Hvis varigheden af sedationen varer mere end 3 dage, bør fedtniveauet måles hos alle patienter.

**Sedation ved diagnostiske og kirurgiske procedurer til voksne patienter**

For at give sedation under kirurgiske og diagnostiske procedurer bør doser og administrationshastighed justeres i overensstemmelse med klinisk respons.

De fleste patienter vil have behov for 0,5-1 mg /kg legemsvægt over 1 til 5 minutter til indsættende sedation.

Vedligeholdelse af sedationen kan udføres ved at titrere Curtega til det ønskede niveau af sedation. De fleste patienter vil have behov for 1,5-4,5 mg/kg legemsvægt/time.

Infusionen kan suppleres med bolusinjektioner på 10-20 mg (1-2 ml Curtega 10 mg/ml) hvis der er brug for hurtig stigning af sedationsdybden.

Hos patienter over 55 år og hos patienter med ASA grad III og IV kan det måske være nødvendigt at sænke dosis og administrationshastighed.

**Pædiatrisk population**

**Generel anæstesi til børn over 1 måned**

Curtega anbefales ikke til vedligeholdelse af anæstesi hos børn under 1 måned.

Induktion af anæstesi

Ved induktion af anæstesi bør Curtega titreres langsomt, og patientens reaktion skal konstant overvåges, indtil kliniske tegn viser, at anæstesi er opnået. Dosis bør justeres efter alder og/eller legemsvægt. Ved induktion af anæstesi til børn over 8 år er behovet normalt 2,5 mg propofol/kg legemsvægt.

Til yngre børn, særligt i alderen 1 måned til 3 år, kan højere doser være påkrævet (2,5-4 mg/kg legemsvægt).

Vedligeholdelse af generel anæstesi

En tilfredsstillende anæstesidybde kan almindeligvis opnås ved kontinuerlig infusion eller gentagne bolusinjektioner med en dosis på 9-15 mg/kg legemsvægt/time.

Dosis skal tilpasses individuelt, og der skal være særlig opmærksomhed på at opnå tilstrækkelig analgesi. Til yngre børn, særligt i alderen 1 måned til 3 år, kan den nødvendige dosis være større inden for de anbefalede grænser for dosis. Til ASA-patienter grad III og IV anbefales lavere doser (se også pkt. 4.4).

**Sedation ved diagnostiske og kirurgiske procedurer til børn over 1 måned:**

Doser og administrationshastigheder bør justeres under hensyntagen til den krævede sedationsdybde og det kliniske respons. De fleste pædiatriske patienter vil have behov for

1-2 mg/kg legemsvægt Curtega til opnåelse af sedation. Vedligeholdelse af sedationen kan opnås ved titrering af Curtega til det ønskede sedationsniveau. De fleste patienter vil have behov for 1,5-9 mg/kg legemsvægt/time. Infusionen kan suppleres med bolusadministration af op til 1 mg/kg legemsvægt, hvis der er brug for hurtig stigning af sedationsdybden.

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

Curtega er kontraindiceret til børn på 16 år eller yngre med indikationen til sedation på intensivafdelinger (se pkt 4.3).

**Administrationsmåde**

Beholderne skal omrystes før anvendelse. Hvis der kan ses to lag efter omrystning, bør emulsionen ikke anvendes.

Curtega administreres intravenøst som en injektion eller som en kontinuerlig infusion enten ufortyndet eller fortyndet med en opløsning af 5 % glucose, 0,9 % natriumchlorid eller en kombination af 4 % glucose og 0,18 % natriumchlorid opløsninger (se pkt. 6.6).

Før brug skal gummiproppen desinficeres med hospitalssprit (spray eller serviet). Anbrudte beholdere med indhold skal kasseres efter brugen.

Curtega indeholder ikke konserveringsmidler og kan understøtte hurtig vækst af mikroorganismer. Emulsionen skal trækkes aseptisk op i en steril sprøjte eller administrationssæt umiddelbart efter anbrud af hætteglassets forsegling.

Administration skal foretages umiddelbart herefter. De aseptiske forhold skal opretholdes for både Curtega og alt infusionsud­styr gennem hele infusionsperioden.

Samtidig administration af andre lægemidler eller væsker tilsat Curtega infusionslinie skal være tæt ved kanylestedet. Curtega bør ikke administreres via et infusionssystem, som er udstyret med mikrobiologiske filtre.

Indholdet i et hætteglas Curtega og hver sprøjte med Curtega er beregnet til **engangsbrug** til **en** patient.

Alt overskydende indhold efter brug skal kasseres straks efter brug

**Infusion af ufortyndet Curtega**

Når Curtega gives som kontinuerlig infusion, anbefales det, at udstyr såsom buretter, dråbetællere, sprøjtepumper eller volumetriske infusionspumper altid anvendes til kontrol af infusionshastigheden. Det gælder for fedtholdige infusionsemulsioner, at brugen af **hvert** infusionssystem til kontinuerlig infusion af Curtega ikke må overstige 12 timer. Infusionssystemet og beholderen skal fjernes og udskiftes efter maksimalt 12 timer.

Det er muligt med samtidig administration af Curtega at give en infusion af 5 % glucose, 0,9 % natriumchlorid eller en kombination af 4 % glucose med en 0,18 % natriumchloridopløsning tæt på Y-forbindelsen nær injektionsstedet.

Alt overskydende Curtega, som er tilbage efter infusionperiodens afslutning eller efter systemet er skiftet, skal kasseres og destrueres.

**Infusion af fortyndet Curtega**

Til administration af infusion med fortyndet Curtega bør buretter, dråbetællere eller volumetriske infusionspumper altid anvendes til kontrol af infusionshastigheden, og for at undgå den risiko at der ved en fejltagelse administreres for høje doser af fortyndet Curtega.

Curtega må ikke blandes med andre injektions- eller infusionsvæsker end de i pkt. 6.6 nævnte.

For at reducere smerte i begyndelsen af injektionen kan Curtega blandes med en lidocain

1 % injektionsvæske, opløsning uden konserveringsmiddel (se pkt 6.6). For særlige risici ved lidocain se pkt. 4.4 og 4.8.

Der skal foretages en grundig skylning af infusionssystemet, før der indgives muskelafslappende midler som atracurium og mivacurium med det samme infusionssystem.

**Varighed af administration**

Curtega må maksimalt administreres i 7 dage.

* 1. **Kontraindikationer**

Curtega må ikke anvendes til:

* patienter med kendt overfølsomhed over for propofol, et eller flere af hjælpestofferne i emulsionen eller over for fedt emulsioner (se pkt.4.4)
* patienter, som er allergiske over for jordnødder eller soja
* sedation af patienter på 16 år eller yngre under intensiv behandling (se pkt. 4.4).
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Til patienter med nedsat hjerte-, respiration-, nyre- eller leverfunktion eller til hypovolæmiske, svækkede eller epileptiske patienter bør Curtega administreres med forsigtighed og reduceret administrationshastighed (se pkt. 4.2).

Clearance af propofol er afhængig af blodgennemstrømning, hvorfor samtidig administration af medicin, der nedsætter hjertets slagvolumen, også vil nedsætte clearance af propofol.Der bør kompenseres for hypovolæmi samt nedsat hjerte-, kredsløb- eller lungefunktion før administration af Curtega.

Inden anæstesi af en epileptisk patient, bør det sikres, at patienten har fået antiepileptisk behandling. Selv om flere undersøgelser har vist virkning ved behandling af status epilepticus, kan administration af Curtega til epilepsipatienter også øge risikoen for anfald.

Patienterne bør instrueres i at undgå alkohol før og mindst 8 timer efter Curtega som ved andre intravenøse anæstetika og sedative midler.

Curtega skal administreres med forsigtighed til patienter, som skal gennemgå operationer, hvor ufrivillige bevægelser er uønskede, f.eks. øjenoperationer. Curtega anbefales ikke anvendt ved elektrochok behandling.

Hos patienter med alvorlig dårlig hjertefunktion anbefales det at administrere Curtega med yderste forsigtighed og under intens overvågning.

Under induktion af anæstesi kan der forekomme hypotension og forbigående apnø afhængig af dosis, brug af præmedicinering og andre stoffer.

Risikoen for relativ vagotoni kan forøges, da Curtega mangler vagolytisk aktivitet. Intravenøs indgift af et anticholinergt stof inden induktion eller under vedligeholdelsen af anæstesien bør overvejes, især i tilfælde hvor stigning i vagustonus er forventelig, eller når propofol anvendes sammen med andre stoffer, som sandsynligvis kan forårsage bradykardi.

Administration af Curtega til anæstesi hos småbørn og børn op til 3 år kræver ekstra opmærksomhed, selv om nye data viser, at der ikke er klar forskel i sikkerhed sammenlignet med børn over 3 år.

Sikkerheden og virkningen af Curtega til (basis) sedation hos børn og unge under 16 år er ikke påvist.

Anvendelse af Curtega til generel anæstesi til nyfødte børn under 1 måned er ikke anbefalet, eftersom denne population ikke er fuldt undersøgt. Farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) indikerer, at clearance er betragteligt reduceret hos nyfødte med en meget høj interindividuel variation. Relativ overdosis kan forekomme under administration af de doser, som er anbefalet til ældre børn, og kan resultere i alvorlig kardiovaskulær depression.

Selvom der ikke er vist nogen årsagssammenhæng, har der under ikke-autoriseret brug været rapporteret om alvorlige bivirkninger (herunder tilfælde med dødelig udgang) ved (basis) sedation af unge under 16 år. Især situationer med metabolisk acidose, hyperlipidæmi, rabdomyolyse og/eller hjertesvigt. Disse bivirkninger forekom oftest hos børn med infektioner i respirationsvejene og som havde fået doser, der oversteg det anbefalede til voksne på intensivafdelinger.

Tilsvarende er der meget sjældent rapporteret om forekomsten af metabolisk acidose, rabdomyolyse, hyperkalæmi og/eller hurtigt fremskreden hjertesvigt (i nogle tilfælde med fatal udgang) hos voksne, som var behandlet i mere end 58 timer med doser på mere end 5 mg/kg legemsvægt/time. Overskridelsen af maksimal dosis på 4 mg/kg legemsvægt/time anbefales på nuværende tidspunkt kun foretaget på intensivafdelinger. De patienter, som blev påvirket, var hovedsagelig (men ikke alene) alvorligt hjerneskadede patienter med øget intrakranielt tryk (ICP). Hjertesvigt i disse tilfælde responderede normalt ikke på inotropisk støttebehandling.

Behandlende læger erindres om, ikke at overskride en dosis på 4 mg/kg legemsvægt/time

De ordinerende læger skal være forberedt på disse mulige bivirkninger og skal overveje at nedsætte dosis eller skifte til alternativ sedation ved de første tegn på forekomst af disse symptomer. Blodtilstrømningen til hjernen hos patienter med øget intrakranielt tryk skal understøttes på den rigtige måde under tilpasningen af denne behandling.

Ekstra forsigtighed bør udvises hos patienter med højt intrakranielt tryk og nedsat arterielt tryk, da der er en risiko for en signifikant nedsættelse af det intracerebrale perfusionstryk.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med forstyrrelser i fedtmetabolismen og ved andre tilstande, hvor fedtemulsioner skal anvendes med forsigtighed.

Hos de patienter, som får parenteral ernæring, er det nødvendigt at tage hensyn til mængden af lipider i Curtega.

1,0 ml Curtega 10 mg/ml indeholder 0,1 g fedt.

Under behandling på intensivafdeling bør fedtniveauet måles efter 3 dage.

På grund af højere dosering til svært overvægtige patienter bør risikoen for hæmodynamiske virkninger på det kardiovaskulære system tages i betragtning.

Fortyndinger med lidocain bør ikke administreres til patienter med arvelig disposition for akut porfyri.

I sjældne tilfælde kan der forekomme en fase af postoperativ bevidstløshed i forbindelse med øget muskeltonus. Forekomsten af sådan en hændelse er ikke afhængig af om patienten var ude af anæstesien eller ej. Selvom bevidstheden spontant genvindes, bør patienten være under intensiv observation.

Det bør sikres, at patienten igen er fuldstændig opvågnet efter generel anæstesi, inden udskrivelse.

Vedrørende brug under amning se pkt. 4.6.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 100 ml, hvilket vil sige i alt væsentligt ”natrium-fri”.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Curtega kan anvendes i kombination med andre anæstesimidler (præmedicinering, inhalationsanæstetika, analgetika, muskelafslappende midler eller lokalanæstetika). Indtil nu er der ikke rapporteret om alvorlige interaktioner med disse lægemidler. Nogle af disse centralt virkende lægemidler kan udøve kredsløbs og respiratorisk depressiv effekt, og i kombination med propofol kan effekten blive forstærket. Det er rapporteret, at samtidig anvendelse af benzodiazepiner, parasympatolytika eller inhalationsanæstetika har forlænget anæstesien og reduceret respirationshastig­heden.

Efter supplerende præmedicinering med opioider kan der være en hyppigere forekomst og længere varighed af apnø.

Bradykardi og hjertestop kan forekomme efter behandling med suxamethon eller neostigmin.

Det bør tages i betragtning, at samtidig anvendelse af propofol og lægemidler til præmedicinering, lægemidler til inhalation eller analgetika kan forstærke anæstetiske og kardiovasku­lære bivirkninger. Samtidig anvendelse af midler, der virker depressive på centralnervesystemet som alkohol, generelle anæstetika eller euforiserende analgetika, vil medføre intensivering af deres sedative virkninger.

Efter administration af fentanyl kan koncentrationen af propofol i blodet midlertidigt stige med stigende forekomst af apnø til følge.

Leukoencefalopati er observeret ved administration af fedtemulsioner som propofol hos patienter i behandling med ciclosporin.

Ved anvendelse som supplement til lokalanæstesi kan det være nødvendigt med en lavere dosis af Curtega.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden af Curtega under graviditet er ikke klarlagt. Curtega bør derfor ikke anvendes til gravide, med mindre det er tvingende nødvendigt. Curtega passerer placentabarrieren og kan forårsage neonatal depression (se pkt. 5.3). Høje doser (over 2,5 mg/kg legemsvægt til induktion eller 6 mg propofol/kg legemsvægt/time til vedligeholdelse af anæstesien) bør undgås.

Amning

Undersøgelser af ammende kvinder viste, at Curtega udskilles i små mængder i mælken. Moderen bør derfor ikke amme i 24 timer efter administration af Curtega og kassere brystmælken, som er dannet i denne periode.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Efter administration af Curtega skal patienten observeres i tilstrækkelig lang tid for at sikre fuldstændig opvågning.

Patienten skal informeres om at undlade bilkørsel, maskinbetjening eller arbejde under potentielt risikable situationer. Patienten bør ligeledes have en ledsager med ved hjemtransport og bør informeres om at undgå indtagelse af alkohol.

* 1. **Bivirkninger**

De mest almindeligt forekommende bivirkninger af propofol er hypotension og respiratorisk depression. Bivirkningerne afhænger af den indgivne propofoldosis, men også af typen af præmedicinering og anden samtidig indgift af lægemidler. Særligt er de følgende bivirkninger observeret:

I dette afsnit er frekvensen af bivirkninger defineret på følgende vis:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1000)

Meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende grad af alvorlighed.

**Immunsystemet**

Sjælden

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi) herunder Quincke´s ødem, bronkospasmer, erythem og hypotension.

**Psykiske forstyrrelser**

Sjælden

Eufori, seksuel disinhibition under opvågningen.

**Nervesystemet**

Almindelig

Under anæstesiinduktion spontane bevægelser og myokloni

Sjælden

Hovedpine, svimmelhed, kulderystelser og følelse af kulde under opvågningen samt

epilepsiagtige kramper indbefattende opisthotonus.

Meget sjælden

Forsinkede epileptiforme anfald, forsinkelsen kan vare fra få timer til flere dage.

Af og til krampeanfald hos epilepsipatienter efter indgift af Curtega.

Tilfælde af postoperativ bevidstløshed (se pkt. 4.4).

**Hjerte/vaskulære sygdomme**

Almindelig

Mild til moderat hypotension

Ikke almindelig

Udtalt hypotension. Dette kan kræve nedsættelse af administration af Curtega og/eller væskeerstatningsterapi. Der kan om nødvendigt gives vasokonstriktive lægemidler.

Man skal være opmærksom på muligheden for et alvorligt blodtryksfald hos patienter med nedsat koronar eller cerebral perfusion eller med hypovolæmi.

Sjælden

Arytmier under opvågningen.

Bradykardi med stigende sværhedsgrad (asystole) kan forekomme under den generelle anæstesi. Intravenøs indgift af antikolinerge lægemidler før induktion eller under anæstesivedligeholdelsen bør overvejes (se pkt. 4.4).

**Luftveje, thorax og mediastinum**

Almindelig

Under anæstesiinduktion hyperventilation, forbigående apnø og hoste.

Ikke almindelig

Hoste under vedligeholdelse af anæstesien.

Sjælden

Hoste under opvågningen.

Meget sjælden

Isolerede tilfælde af lungeødem efter administration.

**Mave-tarmkanalen**

Almindelig

Hikke under induktion af anæstesi

Sjælden

Kvalme og opkast under opvågningen.

Meget sjælden

Pancreatitis er rapporteret efter indgift af Curtega. Der kunne imidlertid ikke vises årsagssammenhæng.

**Nyrer og urinveje**

Sjælden

Efter forlænget indgift af Curtega er der forekommet misfarvning af urinen.

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

Meget almindelig

Lokal smerte ved injektionsstart. Forebyggelse og behandling se nedenfor.

Almindelig

Hedestigning under induktion af anæstesi.

Sjælden:

Tilfælde af postoperativ feber.

Thrombose og flebit.

Meget sjælden:

Sjældne tilfælde af rabdomyolyse, metabolisk acidose, hyperkalæmi og hjertesvigt, i nogle situationer med fatal udgang efter administration af Curtega i højere doser end 4 mg/kg legemsvægt til sedation på intensivafdelinger (se pkt. 4.4)

Af og til tilfælde af alvorlige vævsreaktioner efter tilfældig extravasation.

Lokal smerte, som kan forekommer ved den første injektion af Curtega kan nedsættes ved samtidig administration af lidocain (se pkt. 4.2) samt ved at bruge en større vene i underarmen eller albuebøjningen. Efter samtidig administration med lidocain kan følgende bivirkninger forekomme: Svimmelhed, opkastning, omtågethed, kramper, bradykardi, hjertearytmier og shock.

* 1. **Overdosering**

Overdosering kan sandsynligvis medføre kardiovaskulær og respiratorisk depression. Respiratorisk depression behandles med kunstig ventilation og ilt. Kardiovaskulær depression kan kræve sænkning af patientens hoved og anvendelse af plasmavolumensubstitutter og vasopressive midler.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N O1 AX 10. Generelle anæstetika, andre generelle anæstetika.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Efter intravenøs injektion af Curtega indsætter den hypnotiske effekt hurtigt. Afhængig af injektionshastigheden er tiden til induktion af anæstesi mellem 30 og 40 sekunder. Virkningsvarigheden efter en enkelt bolusadministration er kort som følge af den hurtige metabolisme og udskillelse (4-6 minutter).

Med det anbefalede doseringsskema er der ikke set en klinisk relevant akkumulation af propofol efter gentagne bolus injektioner eller efter infusion. Patienterne genvinder hurtigt bevidstheden.

Bradykardi og hypotension forekommer af og til under induktion af anæstesi og skyldes sandsynligvis mangel på vagolytisk aktivitet. Den kardiovaskulære tilstand normaliseres normalt under vedligeholdelse af anæstesi.

Pædiatrisk population

Begrænsede forsøg vedrørende varigheden af propofolbaseret anæstesi til børn indikerer, at sikkerhed og effekt er uændret i op til 4 timer. Der er litterær evidens for anvendelse af forlængede procedurer til børn uden ændringer i sikkerhed og effekt.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

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

Efter intravenøs bolusadministration falder den initiale blodkoncentration af propofol hurtigt som følge af hurtig distribution i forskellige kompartments (α- fase).

Distributionshalveringstiden er beregnet til 2-4 minutter.

Under eliminationen falder blodkoncentrationerne langsommere. Eliminationshalveringstiden under β-fasen er mellem 30 til 60 minutter. Et tredje kompartment viser sig efterfølgende og repræsenterer redistributionen af propofol fra væv med svag gennemstrømning.

Efter en enkelt dosis på 3 mg/kg legemsvægt intravenøst, øges propofolclearance/kg legemsvægt med alderen på følgende vis: Gennemsnitlig clearance var betydeligt lavere hos nyfødte < 1 måned (n = 25) (20 ml/kg/min) sammenlignet med ældre børn (n = 36, i alderen 4 måneder til 7 år). Desuden var den interindividuelle 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 dosisanbefalinger for denne aldersgruppe

Clearance er højere hos børn sammenlignet med voksne.

Det centrale fordelingsvolumen er i området 0,2-0,79 l/kg legemsvægt, fordelingsvolumen ved steadystate er i området 1,8-5,3 l/kg legemsvægt. Propofol fordeles i udstrakt grad og udskilles hurtigt af kroppen (total clearance ca. 2 l/minut).

Clearance foregår ved metaboliske processer, hovedsagelig i leveren, som er afhængig af blodgennemstrømningen, ved dannelsen af glucuronider af propofol og glucoronider samt sulfatkonjugater af dets korresponderende quinol. Alle metabolitter er inaktive. Omkring 88% af en administreret dosis udskilles i form af metabolitter i urinen. Kun 0,3% af den administrerede dosis udskilles uomdannet i urinen.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser vedrørende toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet.

Der har ikke været udført undersøgelser af karcinogenicitet.

Undersøgelser af reproduktionstoksicitet har kun ved høje doser vist virkninger svarende til propofols farmakodynamiske egenskaber. Der har ikke været observeret teratogene virkninger.

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

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Sojaolie, renset

Glycerol

Æglecithin

Natriumoleat

Vand til injektionsvæsker

Natriumhydroxid (til pH justering)

* 1. **Uforligeligheder**

Curtega må ikke blandes med andre opløsninger til injektion eller infusion end de i pkt. 6.6 nævnte. Curtega bør ikke administreres sammen med blod eller blodplasma gennem samme i.v. slange, selv om den kliniske signifikans af dette er ukendt. *In vitro*-studier har vist, at fedtkugler fra emulsionen danner aggregater, når de kommer i kontakt med humant plasma.

De neuromuskulært blokerende stoffer atracurium og mivacurium bør ikke gives gennem den samme intravenøse linje som Curtega, uden den gennemskylles først.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år

Efter åbning og/eller fortynding: Skal anvendes straks.

Kemisk og fysisk stabilitet under anvendelse er blevet påvist for 30 timer ved 25 °C. Set fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er det brugerens ansvar at vurdere holdbarheden og opbevaringsforholdene, inden produktet anvendes, hvilket normalt ikke vil være mere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke fryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaring af det fortyndede lægemiddel se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Pakning med et farveløst hætteglas (type II) med en grå gummiprop af brombutyl.

Pakningsstørrelser

Hætteglas med 10 ml, 20 ml, 50 ml eller 100 ml injektions-/infusionsvæske, emulsion.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Beholderen skal omrystes før anvendelse. Hvis der kan ses to lag efter omrystning, må emulsionen ikke anvendes.

Curtega kan fortyndes med opløsninger af glucose 5 %, natriumchlorid 0,9 % eller kombinationer af 4 % glucose og 0,18 % natriumchlorid (se pkt. 4.2).

Den maksimale fortynding må ikke overskride 1 del Curtega10 mg/ml til 4 dele af de ovenfor nævnte opløsninger (mindste koncentration 2 mg propofol/ml). Yderligere kan Curtega blandes med en lidocain 1 % injektionsvæske, opløsning uden konserveringsmiddel. En del lidocain injektionsvæske, opløsning kan blandes med 20 dele Curtega 10 mg/ml.

Blandingerne skal tilberedes aseptisk umiddelbart før anvendelse.

Opløsninger i glasbeholdere eller PVC poser kan begge anvendes så længe de blandes omhyggeligt før administration.

Det er muligt med samtidig administration af Curtega 10 mg/ml sammen med en infusion af 5 % glucose, 0,9 % natriumchlorid eller en kombination af 4 % glucose med en 0,18 % natriumchloridopløsning tæt på Y-forbindelsen nær injektionsstedet (se pkt. 4.2).

Kun til engangsbrug. Alt overskydende produkt eller affald skal straks efter brugen destrueres i henhold til lokale retningslinier.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

45846

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. oktober 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-