

10. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Profast, injektions-/infusionsvæske, emulsion**

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

26842

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Profast

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Profast 10 mg/ml

1 ml injektions-/infusionsvæske, emulsion indeholder 10 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

Profast 20 mg/ml

1 ml injektions-/infusionsvæske, emulsion indeholder 20 mg propofol.

Hvert 50 ml hætteglas indeholder 1000 mg propofol

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml injektions-/infusionsvæske, emulsion indeholder

Sojaolie, renset 50 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Injektions-/infusionsvæske, emulsion

Mælkehvid olie-i-vand emulsion.

Osmolalitet: 250 til 390 mOsm/kg.

pH mellem 6,00 og 8,50.

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

Profast er et korttidsvirkende intravenøst anæstesimiddel til:

Profast 10 mg/ml

* induktion og vedligeholdelse af anæstesi til voksne og børn over 1 måned.
* sedation af ventilerede patienter over 16 år under intensiv behandling.
* sedation af voksne eller børn over 1 måned i forbindelse med kirurgiske og diagnostiske procedurer, alene eller i kombination med lokal eller regional anæstesi.

Profast 20 mg/ml

* induktion og vedligeholdelse af anæstesi til voksne og børn over 3 år.
* sedation af ventilerede patienter over 16 år under intensiv behandling.
* sedation af voksne og børn over 3 år i forbindelse med kirurgiske og diagnostiske procedurer, alene eller i kombination med lokal eller regional anæstesi.
  1. **Dosering og administration**

**Profast 10 mg/ml**

Profast må kun administreres af læger, der er uddannet i anæstesiologi eller i intensiv behandling. Sedation eller anæstesi med Profast og den kirurgiske eller diagnostiske procedure må ikke udføres af samme person.

Hjerte-, kredsløbs- og vejrtrækningsfunktionen skal overvåges kontinuerligt (f.eks. EKG, puls-oximetri). Standardudstyr til håndtering af eventuelle hændelser i forbindelse med anæstesi eller sedation skal til enhver tid være klar til brug.

Doseringen af Profast bør tilpasses individuelt under hensyntagen til præmedicinering og patientens reaktion.

Det er som regel nødvendigt at administrere yderligere analgetika.

***Anæstesi af voksne***

Induktion af anæstesi

Ved induktion af anæstesi administreres Profast titreret ved en hastighed på 20-40 mg propofol hvert 10. sekund indtil opnåelse af bevidstløshed.

De fleste voksne under 55 år vil normalt have behov for en total dosis på 1,5 til 2,5 mg propofol/kg legemsvægt.

Til patienter i risikogruppe ASA III og IV, især i tilfælde af tidligere hjerteskade og ældre patienter, kan det være nødvendigt at reducere den totale dosis af Profast til 1 mg propofol/kg legemsmasse ved at indgive Profast ved en lavere infusionshastighed (ca. 20 mg hvert 10. sekund).

Vedligeholdelse af anæstesi

Anæstesien kan vedligeholdes med en langvarig infusion eller gentagne bolusinjektioner af Profast.

*Kontinuerlig infusion*

Til vedligeholdelse af anæstesi ved brug af kontinuerlig infusion skal doseringen og infusionshastigheden justeres individuelt. Normalt er doseringen 4-12 mg propofol/kg legemsmasse pr. time for at opretholde et tilfredsstillende niveau af anæstesi.

I tilfælde af ældre patienter med dårlig almentilstand eller med hypovolæmi samt patienter i risikogruppe ASA III og IV kan dosis af Profast reduceres ned til 4 mg propofol/kg legemsmasse pr. time.

*Gentagne bolusinjektioner*

Til vedligeholdelse af anæstesi ved brug af gentagne bolusinjektioner injiceres der generelt 25-50 mg propofol (2,5-5 ml Profast) efterfølgende.

***Anæstesi hos børn over 1 måned***

Induktion af anæstesi

Ved induktion af anæstesi titreres Profast langsomt, indtil der ses kliniske tegn på indsættelse af anæstesi. Dosen bør justeres i henhold til alder og/eller legemsvægt. De fleste børn over 8 år har som regel brug for cirka 2,5 mg propofol/kg legemsmasse til induktion af anæstesi. Hos yngre børn, især børn i alderen 1 måned til 3 år, kan den påkrævede dosis være højere (2,5-4 mg propofol/kg legemsmasse). Det anbefales at anvende lavere doser hos patienter i risikogruppe ASA III og IV (se pkt. 4.4).

Vedligeholdelse af anæstesi

Den påkrævede anæstesidybde kan vedligeholdes med administration af Profast via en infusion eller gentagne bolusinjektioner. De påkrævede doseringshastigheder varierer betydeligt fra patient til patient, men der opnås normalt tilfredsstillende anæstesiniveau med doser i området 9-15 mg/kg legemsmasse pr. time. Hos yngre børn, især i aldersgruppen 1 måned til 3 år, kan den påkrævede dosis være højere.

Det anbefales at anvende lavere doser hos patienter i risikogruppe ASA III og IV (se pkt. 4.4).

***Sedation af patienter over 16 år under intensiv behandling***

Til sedation af ventilerede patienter under intensiv behandling anbefales det at administrere Profast via kontinuerlig infusion. Doseringen afhænger af den nødvendige dybde af sedation. Normalt kan den ønskede sedationsdybde opnås med doser i området 0,3 til 4,0 mg propofol/kg legemsmasse pr. time (se pkt. 4.4).

Profast må ikke anvendes til sedation af børn på 16 år eller yngre i forbindelse med intensiv behandling.

Administration af Profast ved hjælp af et TCI-system anbefales ikke til sedation i forbindelse med intensiv behandling.

***Sedation af voksne ved kirurgiske og diagnostiske procedurer***

Under administration af Profast skal patienten monitoreres kontinuerligt for tegn på blodtryksfald, luftvejsobstruktion og iltmangel, og standardudstyr til håndtering af nødsituationer skal holdes klar til brug.

Til induktion af anæstesi administreres der generelt 0,5-1 mg propofol/kg legemsmasse over 1-5 minutter. Til vedligeholdelse af anæstesien fastlægges doseringen ud fra den ønskede sedationsdybde. Doseringen ligger som regel i området 1,5-4,5 mg propofol/kg legemsmasse pr. time.

Ud over infusionen kan der indgives 10-20 mg via bolusinjektion, hvis der er brug for hurtig stigning af sedationsdybden.

Det kan være nødvendigt med lavere dosering og langsommere indgivelse hos patienter i risikogruppe ASA III og IV. Det kan også være nødvendigt med lavere dosering hos patienter over 55 år.

*Bemærk*

Hos ældre patienter er der behov for mindre doser til induktion af anæstesi med Profast. Patientens almentilstand og alder bør tages i betragtning. Den reducerede dosis bør indgives langsommere og titreres i henhold til reaktionen.

Selv ved brug af Profast til vedligeholdelse af anæstesi og til sedation bør infusionshastigheden og den valgte propofolkoncentration i blodet reduceres.

Yderligere reduktion af dosis og infusionshastighed er nødvendig hos patienter i risikogruppe ASA III og IV. Der bør ikke gives bolusinjektioner (enkelte eller gentagne) hos ældre, da det kan medføre kredsløbs- og respirationsdepression.

***Sedation af børn over 1 måned ved kirurgiske og diagnostiske procedurer***

Doseringen og dosisintervallerne vælges ud fra den ønskede sedationsdybde og det kliniske respons. Induktion af sedation kræver en dosis på 1-2 mg propofol/kg legemsvægt hos de fleste pædiatriske patienter. Vedligeholdelse af sedationen opnås ved titrering af Profast via en infusion, indtil den ønskede sedationsdybde opnås. De fleste patienter vil have behov for 1,5-9 mg propofol/kg legemsmasse pr. time. Infusionen kan suppleres med bolusadministration af op til 1 mg propofol/kg legemsmasse pr. time, hvis der er brug for hurtig stigning i sedationsdybden.

Hos patienter i risikogruppe ASA III og IV kan det være nødvendigt med lavere doser.

**Profast må ikke anvendes til sedation af børn på 16 år eller derunder i forbindelse med intensiv behandling.**

**Administrationsmåde**

Før brug skal gummiproppen renses med en alkoholspray eller en serviet med alkohol. Åbnede beholdere skal destrueres efter brug. Profast administreres intravenøst, enten ufortyndet fra plasticsprøjter eller hætteglas af glas eller som en blanding med 5 glucoseopløsning i PVC-poser eller hætteglas af glas.

Profast indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler, og præparatets sammensætning kan fremme vækst af mikroorganismer.

Emulsionen skal trækkes op i en steril sprøjte eller et sterilt administrationssæt under aseptiske forhold umiddelbart efter anbrud af hætteglassets forsegling. Administration skal startes ***med det samme***.

Der skal opretholdes strikse aseptiske forhold for både Profast og det anvendte infusionsudstyr gennem hele infusionsperioden. Tilføjelse af lægemidler eller væsker til den igangværende infusion af Profast skal være tæt ved kanylen.

Ved brug af Profast må der ikke anvendes bakteriefiltre.

Indholdet i et hætteglas og det respektive infusionssystem er kun beregnet til ***engangsbrug*** hos ***én patient***.

Infusion af ufortyndet Profast

Ved infusion af ufortyndet Profast bør der anvendes en infusionspumpe eller en volumetrisk pumpe.

Ligesom med andre fedtholdige emulsioner må varigheden af en infusion af Profast fra **hvert** infusionssystem ikke overstige 12 timer. Efter afslutning af infusionen eller efter højst 12 timer må resterende mængder af Profast og infusionssystemet ikke anvendes mere. Om nødvendigt skal infusionssystemet udskiftes.

Infusion af fortyndet Profast

Infusion af fortyndet Profast skal altid ske ved brug af et kontrollabelt infusionssystem (burette eller volumetrisk pumpe) for at forhindre utilsigtet administration af for store mængder Profast.

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

Den maksimale fortynding må ikke overstige 1 del Profast til 4 dele glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glucose 40 mg/ml (4 %) injektionsvæske, opløsning (mindste koncentration 2 mg/ml propofol). Blandingen skal tilberedes aseptisk (kontrollerede og validerede forhold skal sikres) umiddelbart før administration og skal anvendes indenfor 12 timer efter fremstilling.

For at reducere smerte på injektionsstedet kan lidocain injiceres umiddelbart før brug af Profast, eller Profast kan umiddelbart før brug blandes med lidocain injektionsvæske, opløsning uden konserveringsmiddel (20 dele Profast med op til 1 del lidocain 10 mg/ml (1 %) injektionsvæske) under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Blandingen skal indgives inden for 12 timer efter fremstilling.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

De muskelafslappende midler atracurium og mivacurium bør ikke indgives via samme intravenøse adgang som Profast uden at rense den først.

Hætteglassene skal omrystes før brug.

**Anvendelsesvarighed**

Profast må højst anvendes hos en patient i 7 dage.

**Profast 20 mg/ml**

Profast må kun administreres af læger, der er uddannet i anæstesiologi eller i intensiv behandling. Sedation eller anæstesi med Profast og den kirurgiske eller diagnostiske procedure må ikke udføres af samme person.

Hjerte-, kredsløbs- og vejrtrækningsfunktionen skal overvåges kontinuerligt (f.eks. EKG, puls-oximetri). Standardudstyr til håndtering af eventuelle hændelser i forbindelse med anæstesi eller sedation skal til enhver tid være klar til brug.

Doseringen af Profast bør tilpasses individuelt under hensyntagen til præmedicinering og patientens reaktion.

Det er som regel nødvendigt at administrere yderligere analgetika.

Administration af bolusser med Profast anbefales ikke.

***Anæstesi af voksne***

Induktion af anæstesi

Ved induktion af anæstesi administreres Profast titreret ved en hastighed på 20-40 mg propofol hvert 10. sekund via en infusionspumpe indtil opnåelse af bevidstløshed.

De fleste voksne under 55 år vil normalt have behov for en total dosis på 1,5 til 2,5 mg propofol/kg legemsvægt.

Til patienter i risikogruppe ASA III og IV, især i tilfælde af tidligere hjerteskade og ældre patienter, kan det være nødvendigt at reducere den totale dosis af Profast til 1 mg propofol/kg legemsmasse ved at indgive Profast ved en lavere infusionshastighed (ca. 20 mg propofol hvert 10. sekund).

Vedligeholdelse af anæstesi

Til vedligeholdelse af anæstesi ved hjælp af kontinuerlig infusion skal doseringen og infusionshastigheden justeres individuelt.

Normalt er doseringen 4-12 mg propofol/kg legemsmasse pr. time for at opretholde et tilfredsstillende niveau af anæstesi.

I tilfælde af ældre patienter med dårlig almentilstand eller med hypovolæmi samt patienter i risikogruppe ASA III og IV kan dosis af Profast reduceres ned til 4 mg propofol/kg legemsmasse pr. time.

***Anæstesi hos børn over 3 år***

Induktion af anæstesi

Ved induktion af anæstesi titreres Profast langsomt, indtil der ses kliniske tegn på indsættelse af anæstesi. Dosen bør justeres i henhold til alder og/eller legemsvægt. De fleste børn over 8 år har som regel brug for cirka 2,5 mg propofol/kg legemsmasse til induktion af anæstesi. Hos yngre børn kan den påkrævede dosis være højere (2,5-4 mg propofol/kg legemsmasse). Det anbefales at anvende lavere doser hos patienter i risikogruppe ASA III og IV (se pkt. 4.4).

Vedligeholdelse af anæstesi

Den påkrævede anæstesidybde kan vedligeholdes med administration af Profast via en infusion. De påkrævede doseringshastigheder varierer betydeligt fra patient til patient, men der opnås normalt tilfredsstillende anæstesiniveau med doser i området 9-15 mg propofol/kg legemsmasse pr. time. Hos yngre børn kan den påkrævede dosis være højere.

Det anbefales at anvende lavere doser hos patienter i risikogruppe ASA III og IV (se pkt. 4.4).

Der er endnu ikke tilstrækkelig information vedrørende brug hos børn under 3 år.

***Sedation af patienter over 16 år under intensiv behandling***

Til sedation af ventilerede patienter under intensiv behandling anbefales det at administrere Profast via kontinuerlig infusion. Doseringen afhænger af den ønskede sedationsdybde. Normalt kan den ønskede sedationsdybde opnås med doser i området 0,3 til 4,0 mg propofol/kg legemsmasse pr. time (se pkt. 4.4).

Profast må ikke anvendes til sedation af børn på 16 år eller yngre i forbindelse med intensiv behandling.

Administration af Profast ved hjælp af et TCI-system anbefales ikke til sedation i forbindelse med intensiv behandling.

***Sedation af voksne ved kirurgiske og diagnostiske procedurer***

Under administration af Profast skal patienten monitoreres kontinuerligt for tegn på blodtryksfald, luftvejsobstruktion og iltmangel, og standardudstyr til håndtering af nødsituationer skal holdes klar til brug.

Til induktion af anæstesi administreres der generelt 0,5-1 mg propofol/kg legemsmasse over 1-5 minutter. Til vedligeholdelse af anæstesien fastlægges doseringen ud fra den ønskede sedationsdybde. Doseringen ligger som regel i området 1,5-4,5 mg propofol/kg legemsmasse pr. time.

Det kan være nødvendigt med lavere dosering og langsommere indgivelse hos patienter i risikogruppe ASA III og IV. Det kan også være nødvendigt med lavere dosering hos patienter over 55 år.

*Bemærk*

Hos ældre patienter er der behov for mindre doser til induktion af anæstesi med Profast. Patientens almentilstand og alder bør tages i betragtning. Den reducerede dosis bør indgives langsommere og titreres i henhold til reaktionen.

Selv ved brug af Profast til vedligeholdelse af anæstesi og til sedation bør infusionshastigheden og den valgte propofolkoncentration i blodet reduceres. Yderligere reduktion af dosis og infusionshastighed er nødvendig hos patienter i risikogruppe ASA III og IV. Der bør ikke gives bolusinjektioner (enkelte eller gentagne) hos ældre, da det kan medføre kredsløbs- og respirationsdepression.

***Sedation af børn over 3 år ved kirurgiske og diagnostiske procedurer***

Doseringen og dosisintervallerne vælges ud fra den krævede sedationsdybde og det kliniske respons. Induktion af sedation kræver en dosis på 1–2 mg propofol/kg legemsvægt hos de fleste pædiatriske patienter. Vedligeholdelse af sedationen opnås ved titrering af Profast via en infusion, indtil den ønskede sedationsdybde opnås. De fleste patienter vil have behov for 1,5–9 mg propofol/kg legemsmasse pr. time.

Hos patienter i risikogruppe ASA III og IV kan det være nødvendigt med lavere doser.

**Profast må ikke anvendes til sedation af børn på 16 år eller derunder i forbindelse med intensiv behandling.**

**Administrationsmåde**

Hætteglassene skal omrystes før brug.

Profast indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler, og præparatets sammensætning kan fremme vækst af mikroorganismer. Derfor skal emulsionen anvendes ***med det samme***.

Der skal opretholdes strikse aseptiske forhold for både Profast og det anvendte infusionsudstyr gennem hele infusionsperioden. Tilføjelse af lægemidler eller væsker til den igangværende infusion af Profast skal være tæt ved kanylen.

Ved brug af Profast må der ikke anvendes bakteriefiltre.

Ligesom med andre fedtholdige emulsioner må varigheden af en infusion af Profast fra **hvert** infusionssystem ikke overstige 12 timer. Efter afslutning af infusionen eller efter højst 12 timer må resterende mængder af Profast og infusionssystemet ikke anvendes mere. Om nødvendigt skal infusionssystemet udskiftes.

Profast må ikke blandes med andre injektions- eller infusionsvæsker, opløsning. Det er imidlertid muligt at indgive propofol sammen med glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, eller natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glucose 40 mg/ml (4 %) injektionsvæske, opløsning og lidocain 10 mg/ml (1 %) injektionsvæske, opløsning uden konserveringsmidler via en y-konnektor tæt på injektionsstedet.

For at reducere smerte på injektionsstedet bør Profast gives ind i en større vene, eller lidocain injektion kan gives før induktion af anæstesi med Profast.

De muskelafslappende midler atracurium og mivacurium bør ikke indgives via samme intravenøse adgang som Profast uden at rense den først.

Indholdet i et hætteglas og det respektive infusionssystem er kun beregnet til ***engangsbrug*** hos ***én*** patient.

**Anvendelsesvarighed**

Profast må højst anvendes hos en patient i 7 dage.

* 1. **Kontraindikationer**

Anvend ikke Profast:

*10 mg/ml*

* i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, soja, jordnødder eller over for et eller flere af hjælpestofferne i emulsionen anført i pkt. 6.1.
* til sedation af patienter på 16 år eller yngre i forbindelse med intensiv behandling (se pkt. 4.4).

*20 mg/ml*

* i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, soja, jordnødder eller over for et eller flere af hjælpestofferne i emulsionen anført i pkt. 6.1.
* til anæstesi hos børn under 3 år.
* til sedation af patienter på 16 år eller yngre i forbindelse med intensiv behandling (se pkt. 4.4).
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

I forbindelse med brug af Profast til sedation ved kirurgiske og diagnostiske procedurer skal patienten monitoreres kontinuerligt for de første tegn på blodtryksfald, luftvejsobstruktion og iltmangel.

Ligesom det også er tilfældet med andre sedativa, kan der forekomme spontane patientbevægelser under kirurgiske procedurer, hvor der anvendes Profast til sedation. Sådanne bevægelser kan have konsekvenser for operationens udfald, hvis indgrebet kræver en immobil patient.

Der er rapporteret om misbrug og afhængighed af propofol, primært blandt sundhedspersonale. Ligesom det gør sig gældende for alle andre lægemidler til generel anæstesi, må dette lægemiddel ikke anvendes uden sikring af en luftvej; ellers er der risiko for dødelige respirationskomplikationer.

Efter brug af Profast må patienten først udskrives, når anæstesien er aftaget helt.

I enkeltstående tilfælde kan der forekomme en postoperativ bevidstløshedsfase ved brug af Profast, som kan være ledsaget af øget muskeltonus. Forekomsten af dette afhænger af, hvorvidt patienten har været vågen tidligere eller ej. Selvom patienten vil komme spontant til bevidsthed, bør en bevidstløs patient altid holdes under tæt observation.

De funktionsnedsættelser, som Profast medfører, optræder som regel ikke i mere end 12 timer. Når lægen forklarer patienten om Profasts virkning og giver nedenstående anbefalinger, bør der tages højde for indgrebets type, samtidig medicinering og patientens alder og tilstand.

* Patienten må kun tage hjem, hvis det sker med en ledsager.
* Patienten skal oplyses om, hvornår vedkommende igen kan udføre manuelle aktiviteter eller aktiviteter, der kræver fingerfærdighed/risikofyldte aktiviteter (såsom bilkørsel).
* Patienten skal oplyses om, at indtagelse af andre sedativa (f.eks. benzodiazepiner, opiater, alkohol) kan forlænge og forstærke funktionsnedsættelserne.

Ligesom det er tilfældet med andre intravenøse anæstetika, bør Profast indgives langsommere end normalt og anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med hjerte-, respirations-, nyre- eller leversygdom, hypovolæmi eller dårlig almentilstand (se pkt. 4.2).

Der bør om muligt kompenseres for nedsat hjerte-, kredsløb- og vejrtrækningsfunktion og hypovolæmi før administration af lægemidlet.

Hos patienter med svær hjerteskade skal Profast anvendes med tilsvarende forsigtighed og under intensiv overvågning.

Et markant fald i blodtrykket kan kræve administration af plasmasubstitutter og muligvis vasokonstriktorer samt langsommere administration af Profast. Der bør tages højde for muligheden for et massivt fald i blodtrykket hos patienter med reduceret koronar eller cerebral perfusion eller med hypovolæmi. Clearance af propofol afhænger af blodgennemstrømningen. Som følge heraf vil clearance af propofol også være reduceret, hvis der samtidig anvendes andre lægemidler, der reducerer minutvolumen.

Propofol har ingen vagolytisk virkning. Anvendelsen har været forbundet med tilfælde af bradykardi, lejlighedsvist med alvorligt udfald (hjertestop). I tilfælde, hvor vagustonus allerede er høj, eller hvor Profast indgives sammen med andre lægemidler, der kan nedsætte hjertefrekvensen, bør det overvejes at indgive et intravenøst antikolinergikum før eller under anæstesi med Profast.

Brug af Profast hos epileptikere kan udløse et krampeanfald.

Inden gentagen eller længerevarende (> 3 timer) brug af propofol hos små børn (< 3 år) og gravide kvinder bør der tages højde for fordelene og risiciene ved det planlagte indgreb, da der er rapporteret om neurotoksicitet i prækliniske studier; se pkt. 5.3.

Pædiatrisk population

Anvendelse af Profast er ikke anbefalet til nyfødte børn, eftersom denne patientgruppe ikke er tilstrækkeligt evalueret. Farmakokinetiske data (se pkt. 5.2) indikerer, at clearance af propofol er betragteligt reduceret hos nyfødte og varierer betydeligt fra patient til patient. Brug af doser, som er anbefalet til ældre børn, kan medføre overdosering og alvorlig kredsløbs- og respirationsdepression (se pkt. 4.8).

Profast må ikke anvende til sedation af patienter på 16 år eller derunder i forbindelse med intensiv behandling, da lægemidlets sikkerhed og virkning ikke er blevet valideret til sedation i denne aldersgruppe (se pkt. 4.3).

Kun 20 mg/ml

Profast 20 mg/ml injektions-/infusionsvæske, emulsion er ikke anbefalet til børn under 3 år, idet det er svært at udføre korrekt titrering af Profast hos små børn, da der skal anvendes meget små mængder.

Bemærkninger vedrørende intensiv medicinsk behandling

Brug af infusioner af propofol-emulsion til sedation i forbindelse med intensiv behandling er forbundet med en række metaboliske forstyrrelser og organsvigt, som kan medføre død.

Der er desuden rapporteret om kombineret forekomst af følgende bivirkninger: metabolisk acidose, rabdomyolyse, hyperkaliæmi, hepatomegali, nyresvigt, hyperlipidæmi, hjertearytmi, Brugada-type-EKG (sadel- eller teltformede ST-segment-elevationer i de højresidige prækordiale afledninger [V1-V3] og konkave T-takker) og/eller hurtigt progredierende hjertesvigt, der som regel ikke kunne behandles med understøttende inotrope behandlingstiltag.

Kombinationen af disse hændelser kaldes også for ”propofol-infusionssyndrom”.

Disse hændelser blev hyppigst set hos patienter med svære hovedtraumer og hos børn med luftvejsinfektioner, som havde fået højere doser end de doser, der er beregnet til voksne, med henblik på sedation i forbindelse med intensiv behandling.

Følgende faktorer formodes at være signifikante risikofaktorer for udvikling af denne komplikation: Lav iltmætning i væv, svær neurologisk skade og/eller sepsis; høje doser af et eller flere af følgende lægemidler: vasokonstriktorer, steroider, intotrope midler og/eller propofol (som regel i doseringer > 4 mg propofol/kg legemsmasse pr. time i mere end 48 timer).

Den ordinerende læge bør være opmærksomme på disse potentielle bivirkninger hos patienter med ovenfor beskrevne risikofaktorer og øjeblikkeligt seponere brugen af propofol, hvis der opstår tegn på de beskrevne symptomer. Alle sedativa og lægemidler, der anvendes i forbindelse med intensiv behandling, bør titreres på en sådan måde, at der sikres optimal iltforsyning, og de hæmodynamiske parametre forbliver optimale. I tilfælde af disse forandringer i behandlingen bør patienter med forhøjet intrakranielt tryk have en passende behandling, som understøtter cerebral perfusion. Den behandlende læge bør i videst muligt omfang sikre sig, at den anbefalede dosering på 4 mg propofol/kg legemsmasse pr. time ikke bliver overskredet. Der skal udvises opmærksomhed på lipidmetabolismeforstyrrelser eller andre forstyrrelser, der indebærer, at fedtholdige emulsioner bør anvendes med forsigtighed.

Det anbefales at kontrollere lipidmetabolismeparametrene, hvis Profast anvendes hos patienter, hvor der er mistanke om forhøjede blodlipidværdier. Administrationen af Profast bør justeres derefter, hvis analysen viser en lipidmetabolismeforstyrrelser. Hos patienter, der samtidig får parenteral ernæring, bør der tages højde for den mængde lipider, der bliver indgivet med Profast. 1,0 ml Profast indeholder 0,1 g fedt.

Yderligere forsigtighedsregler

Patienter med mitokondrieforstyrrelser bør behandles med forsigtighed. Sådanne patienter kan opleve en forværring af deres sygdom, hvis de får anæstesi eller får foretaget et kirurgisk indgreb eller får intensiv behandling. Det anbefales, at der opretholdes en normal legemstemperatur hos sådanne patienter, og at de får kulhydrater og tilstrækkelig væske. De tidlige tegn på forværring af en mitokondrieforstyrrelse og propofol-infusionssyndrom kan minde om hinanden.

Profast indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler, og sammensætningen af lægemidlet kan fremme vækst af mikroorganismer.

Hvis Profast indgives i kombination med lidocain, bør det bemærkes, at patienter med hereditær akut porfyri ikke må få lidocain.

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

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

Profast er kompatibelt med andre anæstesimidler (præmedicinering, muskelrelaksantia, inhalationsanæstetika, analgetika, lokalanæstetika). I tilfælde af regionalanæstetiske procedurer kan det være nødvendigt med mindre doser af Profast. Der er ikke set tegn på svære interaktioner. Nogle af de nævnte midler kan nedsætte blodtrykket eller hæmme vejrtrækningen, så der kan være kumulative virkninger ved brug sammen med Profast. Der er rapporteret om et markant fald i blodtrykket ved induktion af anæstesi med Profast hos patienter, der var i behandling med rifampicin.

Hvis der yderligere indgives opiater inden anæstesien, kan apnø forekomme hyppigere og i længere tid.

Hos patienter, der tager valproat, er der set et behov for lavere doser af propofol. I tilfælde af samtidig brug kan en dosisreduktion af propofol overvejes.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden af propofol under graviditet er ikke påvist. Derfor bør Profast kun anvendes i graviditeten, hvis det er absolut nødvendigt.

Profast passerer placentabarrieren og kan være forbundet med depression af vitale funktioner hos nyfødte (se også pkt. 5.3). Profast kan anvendes som anæstesi i tilfælde af medicinsk abort.

Høje doser (over 2,5 mg propofol/kg legemsmasse til induktion eller 6 mg propofol/kg legemsmasse pr. time til vedligeholdelse af anæstesien) bør undgås.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Undersøgelser med ammende kvinder har vist, at propofol udskilles går over i modermælken i små mængder. Moderen bør derfor afbryde amningen i op til 24 timer efter indgift af propofol og kassere modermælken i samme periode.

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

Ikke mærkning.

Efter administration af Profast bør patienten observeres i en passende tid. Patienter skal informeres om, at evnen til at færdes sikkert i trafikken og til at anvende maskiner kan være nedsat i nogen tid efter administration af Profast. Dette varer som regel ikke i mere end 12 timer med Profast (se pkt. 4.4). Patienten må kun tage hjem, hvis vedkommende er ledsaget af en anden person, og må ikke drikke alkohol.

* 1. **Bivirkninger**

Induktion og vedligeholdelse af anæstesi og sedation med Profast er normalt mild og kun med få tegn på ekscitation. De hyppigst indberettede bivirkninger er farmakologisk forudsigelige virkninger af anæstetika/sedativa, såsom eksempelvis hypotension og respiratorisk depression. Typen, sværhedsgraden og hyppigheden af de bivirkninger, der er set hos patienter i forbindelse med brug af Profast, afhænger af patientens helbredstilstand, typen af indgreb og de terapeutiske foranstaltninger, der træffes. Hyppigheden af bivirkninger er baseret på følgende kategorier:

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)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Immunsystemet | Meget sjælden | Svære allergiske reaktioner (anafylaksi), som kan omfatte angioødem, bronkospasmer, erythem og hypotension |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt | Metabolisk acidose5, hyperkaliæmi5, hyperlipidæmi5 |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke kendt | Euforisk humør i opvågningsfasen, misbrug af lægemidlet og afhængighed af lægemidlet8 |
| Nervesystemet | Almindelig | Spontane bevægelser og muskelspasmer under induktion af anæstesi, hovedpine i opvågningsfasen |
| Sjælden | Svimmelhed, kulderystelser og kuldefornemmelse i opvågningsfasen, epilepsilignende episoder med krampeanfald og opistotonus i induktions-, vedligeholdelses- og opvågningsfasen (i meget sjældne tilfælde med forsinket indtrædelse efter nogle timer eller et par dage) |
| Meget sjælden | postoperativ bevidstløshed (se også pkt. 4.4) |
| Ikke kendt | Ufrivillige bevægelser |
| Hjerte | Almindelig | Bradykardi1 |
| Meget sjælden | Lungeødem |
| Ikke kendt | Arythi5, hjertesvigt5,7 |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Hypotension2 |
| Ikke almindelig | Trombose og flebitis |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Hyperventilation og hoste under induktion af anæstesi, midlertidig apnø i forbindelse med induktion af anæstesi |
| Ikke almindelig | Hoste under vedligeholdelsesbehandling |
| Sjælden | Hoste i opvågningsfasen |
| Ikke kendt | Respirationsdepression (afhængigt af doseringen) |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Singultus i forbindelse med induktion, kvalme og opkastning i opvågningsfasen |
| Meget sjælden | Pancreatitis |
| Lever og galdeveje | Ikke kendt | Hepatomegali5  Hepatitis, akut leversvigt10 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke kendt | Rabdomyolyse3,5 |
| Nyrer og urinveje | Meget sjælden | Misfarvning af urinen efter længere perioder med administration af Profast |
| Ikke kendt | Nyresvigt |
| Det reproduktive system og mammae | Meget sjælden | Tab af seksuelle hæmninger |
| Ikke kendt | Priapisme |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Lokal smerte i forbindelse med første injektion4 |
| Almindelig | Hedeture i forbindelse med induktion af anæstesi |
| Meget sjælden | Svære vævsreaktioner og vævsnekrose9 efter fejlagtig ekstravaskulær administration |
| Ikke kendt | Lokal smerte, hævelse efter fejlagtig ekstravaskulær administration |
| Undersøgelser | Ikke kendt | Brugada-type-EKG5,6 |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | Meget sjælden | Postoperativ feber |

Efter samtidig administration af lidocain kan følgende bivirkninger forekomme: svimmelhed, opkastning døsighed, krampeanfald, bradykardi, arytmi og shock.

Sojaolie kan i meget sjældne tilfælde udløse allergiske reaktioner.

1. Svær bradykardi forekommer sjældent. I enkeltstående tilfælde er der rapporteret om progression til og med asystoli.
2. Undertiden kan et blodtryksfald nødvendiggøre volumenerstatning og nedsættelse af indgivelseshastigheden for Profast.
3. Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af rabdomyolyse ved administration af Profast i høje doser som 4 mg propofol/kg legemsmasse pr. time til sedation i forbindelse med intensiv behandling.
4. Dette kan for det meste undgås ved at indgive lidocain samtidigt og ved at indgive lægemidlet i større vener i underarmen eller fossa cubitalis.
5. En kombination af disse hændelser, som også kaldes for ”propofol-infusionssyndrom”, forekommer hos svært syge patienter, som ofte har flere risikofaktorer for udvikling af sådanne hændelser (se også pkt. 4.4).
6. Brugadasyndrom – ST-segment-elevationer og konkave T-takker på EKG.
7. Hurtigt progredierende hjertesvigt (i nogle tilfælde med dødelig udgang) hos voksne, som i de fleste tilfælde ikke kunne behandles med understøttende inotrope behandlingstiltag.
8. Misbrug og afhængighed af propofol, primært hos sundhedspersonale.
9. I tilfælde, hvor vævets levedygtighed var nedsat, er der rapporteret om nekrose.
10. Efter både lang- og kortvarig behandling og hos patienter under underliggende risikofaktorer.

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](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

En overdosis kan medføre cirkulatorisk og respiratorisk depression. Apnø kræver kunstig ventilation. I tilfælde af cirkulatorisk depression bør der træffes de sædvanlige foranstaltninger i form af sænkning af patientens hovedposition eller/og plasmasubstitution og vasokonstriktorer.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Generelle anæstetisk, andre generelle anæstetika.

ATC-kode: N 01 AX 10.

Efter intravenøs injektion af Profast indsætter den hypnotiske effekt hurtigt. Induktionstiden afhænger af injektionshastigheden, men er normalt 30-40 sekunder. Virkningsvarigheden er kort som følge af den hurtige metabolisme og udskillelse (4-6 minutter). Ligesom med andre generelle anæstetika er virkningsmekanismen ikke fuldstændigt belyst. Det antages imidlertid, at propofols sedative og anæstetiske virkning skyldes positiv modulering af GABA-neurotransmitterens hæmmende virkning via de ligand-styrede GABAA-receptorer.

Hvis doseringsvejledningen bliver fulgt, kan en klinisk relevant akkumulation af propofol efter flere gentagne injektioner eller infusion udelukkes.

Begrænsede forsøg vedrørende varigheden af anæstesi med propofol til børn indikerer, at sikkerhed og effekt forbliver uændret i op til 4 timer.

Referencer i litteraturen vedrørende anvendelse af propofol til børn indikerer også, at der ikke er nogen ændringer med hensyn til sikkerhed og effekt, når propofol anvendes med længere behandlinger.

De fleste patienter vågner hurtigt i en klart bevidst tilstand.

De tilfælde af bradykardi og blodtryksfald, der undertiden er set i forbindelse med induktion af anæstesi, kan sandsynligvis tilskrives en central vagotonisk virkning eller hæmning af aktiviteten i det sympatetiske nervesystem. Kredsløbssituationen normaliseres generelt ved fortsættelse af anæstesien.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Op til 98 % propofol er bundet til plasmaproteiner.

Efter intravenøs administration er det initiale blodkoncentrationsforløb (alfa-fasen) kendetegnet ved et stort fald som følge af den hurtige distribution i organismen. Halveringstiden i alfa-fasen er 1,8-4,1 minutter.

Faldet i blodkoncentrationen er langsommere under elimination- eller beta-fasen. Halveringstiden i denne fase er beregnet til 34 til 64 minutter.

Der kan identificeres et såkaldt dybt kompartment over en længere observationsperiode. Halveringstiden i denne blodkoncentrationsfase (gamma-fasen) er 184-382 minutter.

Det initiale distributionsvolumen (V) er 22-76 l, og det totale distributionsvolumen (Vdß) er 387-1.587 l.

Propofol har et stort fordelingsvolumen og elimineres hurtigt fra kroppen (total clearance: 1,5-2 l/min). Eliminationen sker via metabolisering, primært i leveren, hvor inaktive konjugater af propofol og det tilsvarende hydroquinon dannes afhængigt af blodstrømningen, der undergår renal udskillelse.

Efter en enkelt intravenøs dosis på 3 mg propofol/kg steg clearance af propofol pr. kg legemsvægt afhængigt af patientens alder på følgende måde: den gennemsnitlige clearance hos nyfødte < 1 måned (n=25) ved 20 ml/kg/min var betydeligt lavere end hos ældre børn (n=36, alder 4 måneder til 7 år). Hos nyfødte viser dataene desuden betydelig variabilitet (3,7-78 ml/kg/min). Som følge af disse begrænsede studieresultater, som indikerer en høj grad af variabilitet, kan der ikke gives nogen doseringsanbefalinger for denne aldersgruppe.

Hos ældre børn var den gennemsnitlige clearance af propofol efter en enkelt bolus-administration af 3 mg propofol/kg 37,5 ml/kg/min hos børn i alderen 4-24 måneder (n=8), 38,7 ml/kg/min hos børn i alderen 11-43 måneder (n=6), 48 ml/kg/min hos børn i alderen 1-3 år (n=12) og 28,2 ml/kg/min hos børn i alderen 4-7 år (n=10). Til sammenligning var den gennemsnitlige clearance hos voksne 23,6 ml/kg/min (n=6).

Propofol metaboliseres primært i leveren. Glucuronider af propofol og glucuronider samt sulfatkonjugater 2.6-diisopropyl-1.4-quinol findes som metabolitter. 40 % af den administrerede dosis findes i form af glucuronider af propofol. Alle metabolitter er inaktive. Omkring 88 % af den indgivne mængde propofol udskilles i urinen i form af metabolitter, og cirka 0,3 % udskilles uomdannet i fæces.

Biotilgængelighed:

Intravenøs administration: 100 %

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

*Akut toksicitet*

Intravenøs LD50 er 53 hos mus og 42 mg propofol/kg legemsvægt hos rotter.

*Kronisk toksicitet*

Der er gennemført kroniske toksicitetsstudeer hos rotter og hunde. Der blev indgivet doser på 10-30 mg propofol/kg legemsmasse dagligt eller 2-3 gange om ugen i op til én måned via infusion. Der var ingen tegn på toksiske virkninger eller patologiske forandringer.

*Mutagen virkning*

In vitro-studier i Salmonella thyphimurium (Ames’ test) og Saccharomyces cerevisiae og in vivo-studier hos mus og kinesiske hamstre viste ingen tegn på mutagen virkning.

*Reproduktionstoksicitet*

Profast krydser placento. Embryotoksicitetsstudier hos rotter og kaniner viste ingen tegn på teratogen virkning.

Publicerede studier i dyr (herunder primater), hvor de anvendte doser resultererede i en let til moderat anæstesi, viser at brugen af anæstesimidler i perioden med hurtig hjernevækst eller synaptogenese, resulterer i celletab i den udviklende hjerne, der kan associeres med vedvarende kognitive defekter. Den kliniske betydning af disse non-kliniske fund er ikke kendt.

Profast går over i modermælken. Der er ingen erfaring med anvendelse under graviditet og amning hos mennesker.

*Karcinogenicitet*

Der er ikke gennemført langsigtede studier af det tumorigene potentiale.

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

Sojaolie, renset

Triglycerider, middelkædelængde

Glycerol

Æglecithin

Natriumoleat

Natriumhydroxid (til pH justering)

Vand til injektionsvæsker

* 1. **Uforligeligheder**

10 mg/ml

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

20 mg/ml

Profast må ikke blandes med andre opløsninger til injektion eller infusion. Se pkt. 6.6 for yderligere detaljer.

De muskelafslappende midler atracurium og mivacurium bør ikke administreres gennem samme intravenøse adgang som Profast, uden at den skylles først (se også pkt. 4.2).

* 1. **Opbevaringstid**

2 år.

Efter åbning og/eller fortynding: Skal anvendes straks.

Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i 12 timer ved 25 °C.

Profast 10 mg/ml

Opbevaringstid efter fortynding: Blandingen skal tilberedes aseptisk (under kontrollerede og validerede forhold) umiddelbart inden administration og skal administreres inden for 12 timer efter fremstilling.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke nedfryses.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Profast 10 mg/ml

Farveløst hætteglas (type II) på 20 ml med en grå bromobutylgummiprop og en aluminiumsforsegling med en flip-off hætte i plast.

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 stk.

Farveløst hætteglas (type II) på 50 ml med en grå bromobutylgummiprop og en aluminiumsforsegling med en flip-off hætte i plast.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 stk.

Farveløst hætteglas (type II) på 100 ml med en grå bromobutylgummiprop og en aluminiumsforsegling med en flip-off hætte i plast.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 stk.

Profast 20 mg/ml

Farveløst hætteglas (type II) på 50 ml med en grå bromobutylgummiprop og en aluminiumsforsegling med en flip-off hætte i plast.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Kun til engangsbrug.

Beholderen skal omrystes før anvendelse.

Profast 10 mg/ml

Profast bør kun blandes med følgende produkter: Glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glucose 40 mg/ml (4 %) injektionsvæske, opløsning og lidocain 10 mg/ml (1 %) injektionsvæske, opløsning uden konserverings­middel (se pkt. 4.2). Den endelige propofolkoncentration må ikke være under 2 mg/ml.

Samtidig administration af Profast med glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glucose 40 mg/ml (4 %) injektionsvæske, opløsning skal være via en Y-forbindelsesstykke så tæt på injektionsstedet som muligt.

Profast 20 mg/ml

Profast må ikke blandes med andre opløsninger til injektion eller infusion. Samtidig administration af Profast er dog mulig med glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) og glucose 40 mg/ml (4 %) injektionsvæske, opløsning og lidocain 10 mg/ml (1 %) injektionsvæske, opløsning uden konserveringsmiddel via en Y-forbindelsesstykke så tæt på injektionsstedet som muligt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Baxter Holding B.V.

Kobaltweg 49

3542CE Utrecht

Holland

**Repræsentant**

Baxter A/S

Tobaksvejen 23A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg/ml: 46296

20 mg/ml: 46297

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. december 2024