

 23. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Propolipid, injektions-/infusionsvæske, emulsion, fyldt injektionssprøjte 10 mg/ml**

**0. D.SP.NR.**

 22613

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Propolipid

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml emulsion indeholder 10 mg propofol.

Hver 10 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg propofol.

Hver 20 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg propofol.

Hver 50 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 500 mg propofol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml emulsion indeholder:

sojaolie, renset, 50 mg

 natrium max 60 mikrogram

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektions-/infusionsvæske, emulsion i fyldt injektionssprøjte

 Hvid olie-i-vand emulsion.

 pH: 7,5-8,5.

 Osmolalitet: 270 - 330 mosmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Propolipid 10 mg/ml er et korttidsvirkende intravenøs generelt anæstesimiddel til:

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

**4.2 Dosering og administration**

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

Det kardiovaskulære system og åndedrætsfunktionen bør konstant overvåges (EKG, puls-oximetri) og udstyr til opretholdelse af patientens vejrtrækning, kunstig ventilering og andet førstehjælpsudstyr skal til enhver tid være umiddelbart tilgængeligt.

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

Dosis af Propolipid er individuel baseret på patientens respons og anvendt præmedicinering.

 Supplerende analgetika er generelt påkrævet udover anvendelse af Propolipid.

**Dosering**

 **Generel anæstesi til** **voksne**

Induktion af anæstesi

 Ved induktion af anæstesi titreres Propolipid (ca. 20 - 40 mg propofol hvert 10. sekund) efter patientens respons indtil kliniske tegn viser, at anæstesi er opnået.

For de fleste voksne patienter under 55 år beregnes 1,5 til 2,5 mg propofol/kg legemsvægt.

 For ældre patienter og for patienter i ASA grad III og IV, især ved nedsat hjertefunktion, vil behovet generelt være lavere og den totale dosis af Propolipid kan muligvis reduceres til et minimum på 1 mg propofol/kg legemsvægt. Der bør anvendes lavere indgiftshastighed af Propolipid (ca. 2 ml af 10 mg/ml emulsion hvert 10. sekund).

 Vedligeholdelse af anæstesi

 Til vedligeholdelse af anæstesi kan Propolipid 10 mg/ml anvendes ved enten kontinuerlig infusion eller gentagne bolus injektioner.

 Til vedligeholdelse af anæstesi bør generelt anvendes doser fra 4 til 12 mg propofol/kg legemsvægt pr. time. En reduceret vedligeholdelsesdosis på ca. 4 mg propofol/kg legemsvægt kan være tilstrækkelig under mindre belastende kirurgiske indgreb såsom minimal invasiv kirurgi.

 Til ældre patienter, patienter i generel ustabil tilstand, patienter med nedsat hjertefunktion eller hypovolæmiske patienter samt patienter i ASA grad III og IV kan dosis af Propolipid reduceres yderligere afhængig af sværhedsgraden af patientens tilstand og den anvendte anæstesiteknik.

 Til vedligeholdelse af anæstesi med Propolipid 10 mg/ml under anvendelse af gentagne bolus injektioner bør dosisstigninger fra 25 til 50 mg propofol (= 2,5 – 5 ml Propolipid 10 mg/ml) gives under hensyn til det kliniske behov.

 Hurtig bolus indgift (enkelt eller gentagne) med Propolipid 10 mg/ml bør ikke anvendes til ældre, da dette kan føre til kardiopulmonær depression.

**Generel anæstesi til børn over 1 måned**

 Induktion af anæstesi

 Ved induktion af anæstesi anbefales langsom titrering af Propolipid, indtil klinisk tegn viser, at anæstesi er opnået. Dosering bør justeres efter alder og/eller legemsvægt. Til induktion af anæstesi til børn over 8 år kræves normalt 2,5 mg Propolipid/kg legemsvægt. Til yngre børn, specielt i alderen mellem 1 måned og 3 år, kan højere doser være påkrævet (2,5-4 mg/kg legemsvægt).

 Vedligeholdelse af anæstesi

 Anæstesi kan vedligeholdes ved at administrere Propolipid 10 mg/ml ved infusion eller ved at gentage bolusinjektion for at vedligeholde den påkrævede anæstesidybde. Den påkrævede administrationshastighed varierer betydeligt patienterne imellem, men med hastigheder i størrelsesordenen 9-15 mg/kg/t opnås normalt tilfredsstillende anæstesi. Til yngre børn, specielt i alderen mellem 1 måned og 3 år, kan den påkrævede dosis være højere.

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

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

Til sedation ved kirurgiske og diagnostiske procedurer skal dosis og administrations-hastigheder justeres under hensyntagen til det kliniske respons. De fleste patienter vil have behov for 0,5-1 mg propofol/kg legemsvægt over 1 til 5 minutter til opnåelse af sedation. Vedligeholdelse af sedation vil kunne opnås ved titrering af Propolipid-infusionen til det ønskede sedationsniveau. De fleste patienter vil have behov for 1,5-4,5 mg propofol/kg legemsvægt pr. time. Infusionen kan suppleres med bolus-injektioner på 10 - 20 mg propofol (1-2 ml Propolipid 10 mg/ml), hvis en hurtig forøgelse af dybden af sedation er nødvendig.

 Til patienter over 55 år og patienter med ASA grad III og IV kan lavere dosis af Propolipid være påkrævet, og det kan være nødvendigt at reducere administrationshastigheden.

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

Doser og administrationshastighed skal tilpasses svarende til den påkrævet sedationsdybde og det kliniske respons. De fleste pædiatriske patienter har til initiering af sedation behov for 1-2 mg propofol pr. kg legemsvægt. Vedligeholdelse af sedation kan opnås ved at titrere Propolipid infusion til det ønskede niveau af sedation. De fleste patienter har behov for 1,5-9 mg propofol/kg/t. Med Propolipid 10 mg/ml kan infusionen suppleres med bolusadministration på op til 1 mg/kg legemsvægt, hvis det er påkrævet hurtigt at øge sedationsdybden.

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

 **Sedation af patienter over 16 år på intensivafdelinger**

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

give Propolipid ved kontinuerlig infusion. Dosis tilpasses individuelt efter den nødvendige dybde af sedationen. Normalt opnås passende sedation ved administrationshastigheder på 0,3 til 4,0 mg propofol/kg legemsvægt/time. Infusionshastigheder på over 4,0 mg propofol/kg legemsvægt/time anbefales ikke (se pkt. 4.4).

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

 Administrationsvarighed

 Administrationsvarigheden må ikke overstige 7 dage.

**Administrationsmetode**

Til intravenøs brug.

Til engangsbrug. Eventuel ubrugt emulsion skal kasseres.

Fyldte injektionssprøjter skal omrystes før brug.

 Hvis to lag kan ses efter omrystning, skal emulsionen ikke anvendes.

 Anvend kun homogene præparater og ubeskadigede fyldte injektionssprøjter.

 Propolipid 10 mg/ml kan anvendes som infusion ufortyndet eller fortyndet (vedr. fortynding se pkt. 6.6).

 Når Propolipid 10 mg/ml infunderes, anbefales det, at udstyr så som buretter, dråbetællere, sprøjtepumper (inklusive TCI systemer) eller volumetriske infusionspumper altid anvendes til kontrol af infusionshastighederne.

 Propolipid er en fedtholdig emulsion uden antimikrobielle konserveringsmid­ler og kan støtte hurtig vækst af mikroorganismer.

 Emulsionen skal overføres aseptisk til et infusionssæt og gives straks efter åbning af sprøjten. Administrationen skal begynde uden forsinkelse.

 De aseptiske forhold skal opretholdes for både Propolipid og alt infusionsud­styr gennem hele infusionsperioden. Samtidig administration af andre lægemidler eller væsker tilsat til Propolipid infusionsslange skal ske tæt ved kanylestedet ved brug af et Y-stykke eller en trevejshane. Se pkt. 6.6 vedr. samtidig administration af andre lægemidler.

 Propolipid må ikke administreres via et mikrobiologisk filter.

 Propolipid og alt infusionsudstyr indeholdende Propolipid er til **engangsbrug** til den **individuelle** patient. Efter brug skal restopløsning af Propolipid kasseres.

 Infusion af ufortyndet Propolipid 10 mg/ml

 Som almindeligt gældende for fedtemulsioner må infusionen af Propolipid via et infusionssystem ikke overstige 12 timer. Efter 12 timer skal infusionssystemet og beholderen med Propolipid kasseres eller udskiftes, hvis nødvendigt.

 Infusion af fortyndet Propolipid 10 mg/ml

 For at administrere infusion af fortyndet Propolipid 10 mg/ml bør burette, dråbetæller eller infusionspumpe altid anvendes til kontrol af infusionshastighed og for at undgå risikoen for uheld ved infusion af ukontrollerede store mængder af fortyndet Propolipid 10 mg/ml. Der må tages højde for denne risiko ved vurdering af den maksimale fortynding i buretten.

 For at reducere smerte på injektionsstedet kan lidocain injiceres umiddelbart før brug af Propolipid (se pkt. 4.4). Alternativt kan Propolipid 10 mg/ml blandes umiddelbart før brug med lidocain injektionsvæske uden konserveringsstof (20 dele Propolipid 10 mg/ml med op til 1 del lidocain injektionsvæske 1 %) under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Blandingen skal indgives inden for 6 timer efter fremstilling.

 Muskelafslappende midler som atracurium og mivacurium bør udelukkende indgives efter skylning af samme injektionssted som anvendt til Propolipid.

 Propoplipid vil blive injiceret i en vene enten manuelt eller ved hjælp af elektriske pumper. I tilfælde af brug af elektriske pumper skal passende kompatibilitet sikres.

 10 ml og 20 ml glassprøjter og 10 ml plastsprøjter er kun egnet til manuelt brug og skal ikke anvendes med en pumpe.

 10 ml og 20 ml glassprøjter kan heller ikke anvendes med nålefrie tilkoblinger, med undtagelse af standardslanger eller trevejshaner, for at undgå ødelæggelse eller tilstopning af tilkoblingen.

 Den forfyldte sprøjte skal kasseres, hvis brud eller tilstopning er observeret, og en ny skal anvendes.

 **Håndtering af fyldte injektionssprøjter (ved formonterede sprøjter kan trin 2 udelades)**

 Sterilitet skal sikres. Den ydre overflade af sprøjten og stempelstangen er ikke steril!

1. Sprøjten tages ud af pakningen og omrystes.
2. Montér stempelstangen ved at skrue den med uret ind i sprøjten
3. Fjern beskyttelseshætten fra sprøjten og forbind infusionssættet eller kanylen til sprøjten. Fjern luftbobler (en lille luftboble kan blive) og klar-til-brug sprøjten kan placeres i pumpen eller administreres manuelt

**Target Controlled Infusion – Administration af Propolipid med pumpe (kun 20 ml og 50 ml plastsprøjter)**

Administration af Propolipid med Target Controlled Infusion System er begrænset til induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi hos voksne. Det er ikke anbefalet til sedation på intensivafdelinger eller sedation ved kirurgiske og diagnostiske procedurer.

Propolipid kan administreres ved Target Controlled Infusion System udstyret med passende Target Control Infusion software. Brugere skal være fortrolig med brugermanualen til infusionspumpen, og med administration af Propolipid ved Target Controlled Infusion.

Systemet tillader narkoselæger og intensivlæger at opnå og kontrollere en ønsket induktionshastighed og anæstesidybde ved at indstille og justere target (forudbestemt) plasma- og/eller effekt-site koncentrationer af propofol.

Forskellige retningslinjer for forskellige pumpesystemer skal tages i betragtning f.eks. kan Target Controlled Infusion Systemet antage, at den initiale koncentration af propofol i blodet hos patienten er nul. Det kan derfor være nødvendigt at vælge en lavere initial target koncentration hos patienter, som tidligere har fået propofol, når Target Controlled Infusion startes op. Ligeledes anbefales det ikke straks at genstarte Target Controlled Infusion, hvis pumpen har været slukket.

Vejledning vedr. propofol target-koncentrationer er anført i nedenstående. I betragtning af inter-patient variation i propofols farmakokinetik og farmakodynamik i både præmedicinerede og ikke-præmedicinerede patienter, bør target-propofolkoncentrationen titreres overfor patientens respons med henblik på at opnå den påkrævede dybde i anæstesien.

 *Induktion og vedligeholdelse af generel anæstesi under target controlled infusion*

Til voksne patienter under 55 år kan anæstesi almindeligvis induceres med target-propofolkoncentrationer i intervallet 4-8 mikrogram/ml. En initial target på 4 mikrogram/ml er anbefalet til præmedicinerede patienter og til ikke-præmedicinerede patienter tilrådes en initial target på 6 mikrogram/ml. Induktionstiden med disse targets er generelt indenfor intervallet 60-120 sekunder. Højere targets vil tillade hurtigere induktion af anæstesi, men kan være forbundet med mere udtalt hæmodynamisk og respiratorisk depression.

En lavere initial target koncentration bør anvendes til patienter over 55 år og hos patienter med ASA grad 3 og 4. Target koncentrationen kan så øges gradvist med 0,5-1,0 mikrogram/ml i intervaller af 1 minut for at opnå en gradvis induktion af anæstesi.

Supplerende analgetika vil generelt være påkrævet, og i hvilket omfang target koncentrationerne til vedligeholdelse af anæstesi kan blive reduceret, vil være under indflydelse af mængden af samtidig administreret analgetika. Target-propofolkoncentrationer i intervallet fra 3-6 mikrogram/ml vedligeholder almindeligvis en tilfredsstillende anæstesi.

Den forudbestemte koncentration af propofol ved opvågning er generelt i intervallet fra 1,0-2,0 mikrogram/ml og vil være under indflydelse af mængden af analgetika, som er administreret i løbet af vedligeholdelsen.

*Sedation under intensiv overvågning (target controlled infusion er ikke anbefalet)*

Target propofol blodkoncentration indstillet i intervallet 0,2-2,0 mikrogram/ml vil generelt være påkrævet. Administrationen skal begynde ved indstilling af et lavt target, som skal titreres overfor patientens respons for at opnå den ønskede dybde af sedationen.

**4.3 Kontraindikationer**

 Propofol er kontraindiceret til patienter med kendt overfølsomhed over for propofol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Propolipid indeholder sojaolie og må derfor ikke anvendes til patienter, som er overfølsomme over for soja eller jordnødder (peanuts).

Propofol må ikke anvendes til børn på 16 år eller derunder til sedering i intensiv behandling (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Propofol bør gives af personale, der er uddannet i 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 er blevet rapporteret om misbrug og afhængighed af propofol, hovedsageligt af sundhedspersonale. Som med anden generel anæstetika administration af propofol uden opretholdelse af frie luftveje føre til fatale respiratoriske komplikationer.

Når propofol administreres henblik på vågen sedering i forbindelse med kirurgiske og diagnostiske indgreb, skal patienterne overvåges kontinuerligt for tidlige tegn på hypotension, luftvejsobstruktion og manglende iltmætning.

Som med andre sedative lægemidler, kan der forekomme ufrivillige bevægelser hos patienten ved brug af propofol til sedation under operative procedurer. For procedurer som kræver immobilitet kan disse bevægelser være skadelige for operationsstedet.

Der kræves tilstrækkelig tid, inden patienten udskrives, for at sikre patientens fulde opvågning efter indgivelse af propofol. Efter anvendelse af propofol kan der meget sjældent forekomme en periode med post-operativ bevidstløshed, som kan ledsages af en stigning i muskeltonus. Dette kan muligvis ske efter en vågen periode. Selvom bedring er spontan, bør der gives passende pleje af bevidstløse patienter.

Propofol-fremkaldt funktionsnedsættelse kan almindeligvis ikke påvises efter 12 timer. Virkningen af propofol, indgrebet, samtidig medicinering, patientens alder og almen tilstand, bør indgå i overvejelserne, når patienterne informeres om:

* At have en ledsager, når de forlader stedet, hvor de er blevet behandlet.
* At vente med farlige eller koncentrationskrævende opgaver, såsom bilkørsel.
* Brug af andre midler, som kan virkede sederende (herunder benzodiazepiner, opiater, alkohol).

Forsinkede epilepsilignende anfald kan forekomme selv hos ikke-epileptiske patienter.

Forsinkelsen kan variere fra få timer til adskillige dage.

Specielle patientgrupper

*Hjerte, kredsløb eller pulmonær insufficiens og hypovolæmi*

Som for andre intravenøse anæstetika, bør forsigtighed udvises hos patienter med nedsat hjerte-, respirations-, nyre- eller leverfunktion eller til hypovolæmiske eller svækkede patienter. Propofolclearance er afhængig af blodgennemstrømning. Derfor vil samtidig medicinering, der nedsætter hjertets output, også nedsætte propofolclearance.

Der bør kompenseres for nedsat hjerte-, kredsløb- eller lungefunktion og hypovolæmi før administration af propofol.

Propofol bør ikke administreres til patienter med fremskredet hjertesvigt eller andre alvorlige myokardielle sygdomme med mindre det foregår med ekstrem forsigtighed og under intensiv overvågning.

Risikoen for hæmodynamiske virkninger på det kardiovaskulære system skal tages i betragtning hos patienter med svær overvægt pga. den højere dosering.

Propofol har ingen vagolytisk aktivitet og er blevet sat i forbindelse med tilfælde af bradykardi (til tider alvorlig) og også asystoli. Intravenøs indgift af et antikolinergikum før induktion eller under vedligeholdelse af anæstesien bør overvejes, især i situationer, hvor den tonus vagus er prædominant, eller hvor propofol anvendes i forbindelse med andre lægemidler, som kan forårsage bradykardi.

*Epilepsi*

Der kan være risiko for kramper, når propofol gives til en epileptisk patient.

Forsinkede epilepsilignende anfald kan forekomme hos epileptiske patienter.

Forsinkelsen kan variere fra få timer til adskillige dage.

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

 Brug af propofol anbefales ikke ved elektrochokbehandling.

*Patienter med forstyrrelser i fedtmetabolismen*

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

 *Patienter med forhøjet intrakranielt tryk*

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

*Pædiatrisk population*

Propofol anbefales ikke til nyfødte, da denne patientpopulation ikke er tilstrækkelig undersøgt. Farmakokinetiske oplysninger (se pkt. 5.2) angiver, at clearance er betydeligt reduceret hos nyfødte, men med en meget stor inter-individuel variabilitet. Relativ overdosering kan forekomme ved administration af doser anbefalet til ældre børn og kan medføre alvorlig kardiovaskulær depression.

Propolipid 10 mg/ml er ikke anbefalet til generel anæstesi til børn under 1 måned.

På grund af begrænsede data kan brug af Target Controlled Infusion (TCI) ikke anbefales til børn under 2 år.

Propofol må ikke anvendes til sedering i intensiv pleje, af patienter på 16 år eller yngre, da sikkerhed og effekt af propofol til sedering i denne aldersgruppe ikke er påvist (se pkt. 4.3).

Rådgivning for intensivafdelinger

Anvendelse af propofol emulsions-infusioner til sedering på intensivafdelinger er blevet forbundet med en konstellation af metaboliske forstyrrelser og organsvigt, som kan resultere i dødsfald.

Der er blevet rapporteret om kombinationer af følgende: Metabolisk acidose, rhabdomyolyse, hyperkaliæmi, hepatomegali, nyresvigt, hyperlipidæmi, hjertearytmi, brugadatype-EKG (forhøjet ST-segment og inverteret t-tak) og hurtigt tiltagende hjerteinsufficiens, der som regel ikke responderer på støttebehandling med inotroper. Kombinationen af disse hændelser er blevet kaldt for propofol-infusionssyndrom. Disse bivirkninger blev hyppigst set hos patienter med alvorlige hovedskader og børn med luftvejsinfektioner, som fik doser, der var højere end de anbefalede doser til sedering af voksne i intensiv behandling.

Følgende forekommer at have forhøjet risiko for at udvikle disse bivirkninger: Nedsat ilttilførsel til vævet; alvorlige neurologiske skader og/eller sepsis; høje doser af en eller flere af følgende farmakologiske midler: Vasokonstriktorer, steroider, inotroper og/eller propofol (sædvanligvis ved doser på mere end 4 mg/kg/time i mere end 48 timer).

Den ordinerende læge skal være opmærksom på disse hændelser hos patienter med ovenstående risikofaktorer og øjeblikkeligt seponere propofol, når de ovennævnte symptomer ses. Alle sedativer og terapeutiske lægemidler, som anvendes på intensivafdelingen (ICU), skal titreres for at opretholde optimal ilttilførsel og hæmodynamiske parametre. Patienter med forøget intrakranielt tryk (ICP) bør behandles med henblik på at opretholde det cerebrale perfusionstryk ved ændring af behandling.

Den ansvarlige læge påmindes om så vidt muligt ikke at overskride en dosering på 4 mg/kg/time.

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 lipid overbelastning, anbefales monitorering af serum lipid niveauet. 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 Propolipid 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 være de samme.

Propolipid indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler og tillader vækst af mikroorganismer.

Når propofol skal overføres, skal det trækkes aseptisk over i et infusionssæt straks efter åbning af sprøjten. Administration skal påbegyndes uden forsinkelse. Aseptisk teknik skal opretholdes for både propofol og infusionsudstyret under hele infusionsperioden. En infusionsvæske, der tilføjes til propofol-linjen skal administreres tæt på kanylestedet. Propofol må ikke administreres via et mikrobiologisk filter.

Propofol og enhver sprøjte, der indeholder propofol, er til engangsbrug til en enkelt patient. I henhold til de gældende retningslinjer for andre lipidemulsioner, må en enkelt infusion ikke overstige 12 timer. Efter endt infusion eller efter 12 timer, afhængig af hvad som er kortest, skal enhver restmængde af propofol og infusionsudstyr kasseres og erstattes hvis nødvendigt.

Smerte på injektionsstedet

For at nedsætte smerten på injektionsstedet under anæstesiinduktionen med Propolipid kan lidocain injiceres før propofolemulsionen (se pkt. 4.2). Intravenøs lidocain må ikke anvendes til patienter med arvelig akut porphyri.

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

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Propofol har været brugt i forbindelse med spinal og epidural anæstesi og med almindeligt brugte præmedicineringer, neuromuskulære blokkere, inhalationsanæstetika og analgetika, uden der har været set farmakologiske uforligeligheder. Lavere doser propofol kan være påkrævede, hvor generel anæstesi eller sedering anvendes som supplement til regionale anæstesiteknikker. Svær hypotension har været rapporteret efter anæstesi-induktion med propofol hos patienter behandlet med rifampicin.

 Det er rapporteret, at samtidig anvendelse af benzodiazepiner, parasympatolytika eller inhalationsanæstetika har forlænget anæstesien og nedsat respirationshastig­heden.

 Et behov for lavere doser af propofol er blevet observeret hos patienter, der får midazolam. Samtidig administration af propofol med midazolam resulterer sandsynligvis i en øget sedation og respiratorisk depression. En dosisreduktion af propofol bør overvejes ved samtidig anvendelse.

 Efter supplerende præmedicinering med opioider kan den sedative virkning af propofol intensiveres og forlænges, og der kan være en hyppigere forekomst og længere varighed af apnø.

 Det bør tages i betragtning, at samtidig anvendelse af propofol og lægemidler til præmedicinering, lægemidler til inhalation eller analgetika kan forstærke anæstesi og kardiovasku­lære bivirkninger. Samtidig anvendelse af midler, der virker CNS-depressive (f.eks. alkohol, generelle anæstetika eller euforiserende analgetika), vil resultere i en forøgelse af disses sedative virkninger. Når anvendelse af Propolipid kombineres med CNS-depressive lægemidler administreret parenteralt, kan alvorlig respirations- og kardiovaskulær depression forekomme.

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

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

 Leukoencefalopati er rapporteret ved administration af fedtemulsioner som anvendt til Propolipid hos patienter i behandling med cyclosporin.

 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 under graviditet er ikke fastlagt. Propofol må ikke gives til gravide kvinder, med mindre det er strengt nødvendigt. Propofol passerer placentabarrieren og kan forårsage neonatal depression. Propofol kan imidlertid anvendes under en fremkaldt abort.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

 Amning

Studier med ammende mødre har vist, at propofol udskilles i human mælk i små mængder. Kvinder bør derfor ikke amme i 24 timer efter administrationen af propofol. Mælk, der dannes i løbet af denne periode, skal kasseres.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Patienter skal informeres om, at evnen til at udføre krævende opgaver, så som bilkørsel og betjene maskiner, kan være nedsat i nogen tid efter brug af propofol.

 Propolipid har stor indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

 Efter administration af Propolipid bør patienten observeres i et passende stykke tid. Patienten skal informeres om at undlade bilkørsel, maskinbetjening eller potentielt risikable situationer. Patienten bør ligeledes have en ledsager med ved hjemtransport og bør informeres om at undgå indtagelse af alkohol.

Propofol induceret funktionsnedsættelse kan normalt ikke påvises efter 12 timer (se pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Induktion og vedligeholdelse af anæstesi eller sedering med propofol forløber generelt glat med minimale tegn på excitation. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er farmakologisk forudsigelige bivirkninger fra et anæstetikum eller sedativ, såsom hypotension. Bivirkningernes natur, alvorlighed og hyppighed, som observeres i patienter, der modtager propofol, kan være knyttet til patientens tilstand og de kirurgiske eller behandlingsmæssige indgreb.

 **Bivirkningstabel**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| *Immunsystemet* | Meget sjælden(<1/10.000) | Anafylaksi – kan omfatte angioødem, bronkospasmer, erytem og hypotension |
| *Metabolisme og ernæring* | Ikke kendt (9) | Metabolisk acidose (5), hyper­kaliæmi (5), hyper­lipidæmi (5) |
| *Psykiske forstyrrelser* | Ikke kendt (9) | Euforisk stemning, uhæmmet seksualitet, medicinmisbrug og medicin-afhængighed (8) |
| *Nervesystemet* | Almindelig(>1/100, <1/10) | Hovedpine i opvågningsfasen |
|  | Sjælden(>1/10.000, <1/1000) | Epilepsiforme bevægelser, herunder kramper, opistotonus under induktion, vedligeholdelse og opvågning Vertigo, kulderystelser og kuldefølelse under opvågningen. |
|  | Meget sjælden(<1/10.000) | Postoperativ bevidstløshed |
| Ikke kendt (9) | Ufrivillige bevægelser |
| *Hjerte* | Almindelig(>1/100, <1/10) | Bradykardi (1) og takykardi under induktionen |
|  | Meget sjælden(<1/10.000) | Pulmonært ødem |
| Ikke kendt (9) | Hjertearytmier (5), hjertesvigt (5), (7) |
| *Vaskulære sygdomme* | Almindelig(>1/100, <1/10) | Hypotension (2) |
|  | Ikke almindelig(>1/1000, <1/100) | Trombose og phlebitis |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | Almindelig(>1/100, <1/10) | Forbigående apnø, hoste og hikke under induktionen |
| Ikke kendt (9) | Respirationsdepression (dosisafhængig) |
| *Mave-tarm-kanalen* | Almindelig(>1/100, <1/10) | Kvalme og opkastning under opvågningen |
|  | Meget sjælden(<1/10.000) | Pancreatitis |
| *Lever- og galdeveje* | Ikke kendt (9) | Hepatomegali (5)Hepatitis (11), akut leversvigt (11) |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Ikke kendt (9) | Rhabdomyolyse (3), (5) |
| *Nyrer og urinveje* | Meget sjælden(<1/10.000) | Misfarvning af urinen efter langvarig administration |
| Ikke kendt (9) | Nyresvigt (5) |
| *Det reproduktive system og mammae*  | Ikke kendt | Priapisme |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Meget almindelig(>1/10) | Lokal smerte under induktion (4) |
| Meget sjælden(<1/10.000) | Vævsnekrose (10) efterfulgt af utilsigtet ekstravaskulær administration |
| Ikke kendt (9) | Lokal smerte, hævelse, efter utilsigtet ekstravaskulær administration |
| *Undersøgelser* | Ikke kendt (9) | Brugada-type-EKG (5), (6) |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer* | Meget sjælden(<1/10.000) | Postoperativ feber |

(1) Alvorlig bradykardi er sjælden. Der har været enkelte rapporter om progression til asystoli.

(2) Undertiden kan det ved hypotension være nødvendigt at tilføre intravenøs væske og reducere administrations­hastigheden af propofol.

(3) I meget sjældne tilfælde blev der rapporteret om rhabdomyolyse, hvor der blev givet propofol-doser større end 4 mg/kg/time, til sedering af patienter på intensivafdelinger.

(4) Kan reduceres ved at injicere i en af de store vener i underarmen og foran albuen (fossa cubiti). Lokal smerte ved injektion af propofol kan også minimeres ved samtidig administration af lidocain.

(5) Kombinationen af disse bivirkninger er blevet rapporteret som "Propofol-infusions­syndrom" og kan forekomme hos alvorligt syge patienter, som ofte har flere risikofaktorer for at udvikle disse bivirkninger, se pkt. 4.4.

(6) Brugada-type EKG, forhøjet ST-segment og inverteret T-tak i EKG.

(7) Hastigt progredierende hjertesvigt (i nogle tilfælde med fatalt udfald) hos voksne. Hjertesvigt i sådanne tilfælde responderede som regel ikke på støttebehandling med inotroper.

(8) Misbrug og afhængighed af propofol, især af sundhedspersonale.

(9) Ikke kendt, da det ikke kan estimeres ud fra de tilgængelige kliniske forsøgsdata.

 (10) Nekrose er rapporteret, hvor vævslevedygtigheden er forringet.

(11) Efter både lang- og kortvarig behandling og hos patienter uden 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

**4.9 Overdosering**

 Utilsigtet overdosering vil sandsynligvis forårsage kredsløbs- og respirationsdepression.

 Respirationsdepression skal behandles med kunstig ventilation med ilt. Kredsløbs­depression behandles ved at sænke patientens hoved og i alvorlige tilfælde anvende plasmasubstitutter og vasopressorer.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika; andre generelle anæstetika. ATC-kode: N 01 AX 10.

 Virkningsmekanisme/farmakodynamisk virkning

 Propofol (2,6-diisopropylphenol) er et korttidsvirkende generelt anæstesimiddel med en hurtig indsættende virkning. Afhængig af injektionshastigheden er varigheden til induktion af anæstesi mellem 30 og 40 sekunder. Virkningsvarigheden efter en enkelt bolus-administration er kort og varer 4-6 minutter afhængig af metabolisering og elimination.

 Klinisk virkning og sikkerhed

 Under det almindelige vedligeholdelsesregimen er der ikke set en signifikant akkumulation af propofol hverken efter gentagne injektioner eller infusioner. Patienterne genvinder hurtigt bevidstheden.

Bradykardi og hypotension rapporteret under induktion af anæstesi kan være forårsaget af en cerebral vagotonisk effekt eller hæmning af den sympatiske aktivitet. De hæmodynamiske forhold normaliseres dog i almindelighed under vedligeholdelse af anæstesi.

Pædiatrisk population

Begrænsede studier 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.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

98 % propofol er bundet til plasmaproteiner. Efter intravenøs administration kan farmakokinetikken af propofol beskrives som en 3-kompartment model.

 Distribution/biotransformation/elimination

 Propofol er ekstensivt distribueret og hurtigt udskilt fra kroppen (total body clearance: 1,5-2 liter/minut). Clearance foregår ved metabolisme, hovedsageligt i leveren, **som er afhængig af blodgennemstrømningen,** ved dannelse af inaktive konjugater af propofol og dets tilsvarende quinol, som udskilles i urinen.

Efter en enkelt dosis på 3 mg/kg intravenøst, øges propofolclearance/kg legemsvægt med alderen på følgende vis: 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 dosisanbefalinger for denne aldersgruppe.

Gennemsnitlig propofolclearance 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).

På grund af begrænsede data kan brug af Target Controlled Infusion (TCI) ikke anbefales til børn under 2 år.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De non-kliniske 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 carcinogenicitet. Der har ikke været observeret teratogene virkninger. Ved undersøgelser af lokal tolerance gav intramuskulær injektion anledning til vævsskade omkring injektionsstedet, paravenøs og subkutan injektion inducerede histologiske reaktioner så som inflammatorisk infiltration og fokal fibrose.

Publicerede studier i dyr (inklusive primater) ved doser, der resulterer i let til moderat anæstesi, viser at brug af anæstetiske midler i perioden med hurtig hjernevækst eller synaptogenese resulterer i celletab i den udviklende hjerne, som kan være forbundet med langvarige kognitive mangler. Den kliniske signifikans af disse ikke-kliniske fund er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Renset sojaolie

 Triglycerider, middelkædelængde

 Renset ægphosphatider

 Glycerol

 Oliesyre

 Natriumhydroxid

 Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler bortset fra de, der er nævnt under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

 Efter første åbning: Lægemidlet skal anvendes straks.

 Administrationssystemer med ufortyndet Propolipid bør udskiftes efter 12 timer.

 Holdbarhed efter fortynding: Skal anvendes straks efter fortynding.

 Administrationen skal være afsluttet inden for 6 timer efter fortynding.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares over 25 ℃. Må ikke fryses.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml eller 20 ml forfyldt injektionssprøjte (glas, hydrolytisk glas 1) med brombutyl beskyttelseshætte, brombutyl stempel og PP-stempelstang.

10 ml eller 20 ml forfyldt sprøjte (cyclo-olefin-copolymer) med brombutyl beskyttelseshætte, brombutyl stempel og PP stempelstang.

50 ml forfyldt sprøjte (cyclo-olefin-copolymer) med brombutyl beskyttelseshætte, brombutyl stempel og PP stempelstang.

Pakningsstørrelser

5 glassprøjter med 10 ml emulsion

6 plastsprøjter med 10 ml emulsion

5 glassprøjter med 20 ml emulsion

6 plastsprøjter med 20 ml emulsion

1 plastsprøjte med 50 ml emulsion.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Propolipid 10 mg/ml bør ikke blandes før brug med andre injektions- eller infusionsvæsker end 50 mg/ml (5 %) glucose injektionsvæske eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske eller 10 mg/ml (1 %) konserveringsfri lidocain injektionsvæske. Den maksimale fortynding må ikke overstige 1 del Propolipid 10 mg/ml med 4 dele glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (minimum koncentration 2 mg propofol/ml). Blandingen skal tilberedes aseptisk (kontrollerede og validerede betingelser) umiddelbart før administration og skal være administreret indenfor 6 timer efter forberedelsen (se også pkt. 4.2).

Slutkoncentrationen af propofol må ikke være under 2 mg/ml.

 Samtidig administration af en glucose 50 mg/ml (5 %) injektionsvæske eller natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske eller natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) injektionsvæske og glucose 40 mg/ml (4 %) injektionsvæske med Propolipid er tilladt via et Y-stykke tæt på injektionsstedet.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Fresenius Kabi AB

 Rapsgatan 7

 75174 Uppsala

 Sverige

 **Repræsentant**

 Fresenius Kabi

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49586

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 14. marts 2005 (injektionsvæske, emulsion)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. januar 2025