

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Диприван 10 mg/ml инжекционна/инфузионна емулсия
Diprivan 10 mg/ml, emulsion for injection/infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20020223

Разрешение № 27378 / 24-10-2014

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml съдържа пропофол (*propofol*) 10 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна/инфузионна емулсия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Диприван е краткодействащ интравенозен общ анестетик за:

- Индукция и поддържане на обща анестезия при възрастни и деца над 1 месец.
- Седация за диагностични или хирургични процедури, самостоятелно или в комбинация с локална или регионална анестезия, при възрастни и деца над 1 месец.
- Седация на пациенти над 16 години на апаратна вентилация в интензивно отделение.

4.2. Дозировка и начин на приложение

В повечето случаи към Диприван е необходимо да се добавят допълнителни аналгетици.

Диприван трябва да се прилага само под надзора на квалифициран в областта на анестезиологията и интензивното лечение лекар. Трябва да е налице апаратура за осигуряване на виталните функции. Дозата на Диприван трябва да се титрира съобразно отговора на пациента. Прилагането на Диприван не трябва да се извършва от този, който осъществява хирургичната/диагностичната процедура.

Възрастни

Индукция

Нормалната доза за възрастни е 1,5-2,5 mg/kg интравенозно със скорост от 40 mg/10 sec до началото на анестезията.

При пациенти с комплицирани заболявания (ASA степени 3 и 4) анестезията трябва да бъде индуцирана много бавно, 20 mg/10 sec.

Пациенти на възраст над 55 години могат да изискват по-ниска индукционна доза.



Общата доза може да бъде редуцирана, ако индукционната доза е дадена с по-бавна скорост (20-50 mg/min).

Поддържане на анестезия

Продължително приложение на 0,1-0,2 mg/kg/min (6-12 mg/kg/h). В първите 10-20 минути след индукцията може да е необходимо доста по-висока скорост на инфузия. Алтернативно може да се дават повтарящи се болус дози от 25-50 mg.

Седация по време на интензивно лечение

За седация по време на интензивно лечение е препоръчително приложението на Диприван да е като продължителна инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се нагажда спрямо необходимата дълбочина на седация. При повечето пациенти достатъчна седация може да бъде постигната с доза от 0,3-4 mg/kg/h от пропофол (вж. също точка 4.1). Пропофол не е индициран за седация при интензивно лечение на пациенти под 16 години (вж. също точка 4.3).

Седация при хирургични/диагностични манипулации

Първоначално 0,5-1 mg/kg за 1-5 минути, последвано от 1,5-4,5 mg/kg/h.

Пациенти в старческа възраст

Бързи болусни дози (единични или повтарящи се) не трябва да се прилагат при пациенти в старческа възраст, тъй като това може да доведе до кардио-респираторна депресия.

Индукция на анестезия

При пациенти в напреднала възраст необходимата доза за индукция на анестезия с Диприван е редуцирана. Тази редукция е в зависимост от физикалния статус и възрастта на пациента. Редуцираната доза трябва да се дава с по-бавна скорост и да се титрира спрямо отговора.

Поддържане на анестезия, седация

Когато Диприван се използва за поддържане на анестезия или седация, скоростта на инфузията или прицелната концентрация трябва също да се редуцират. Пациенти с ASA степен 3 и 4 ще изискват допълнително редуциране на дозата и скоростта на въвеждане.

Таргет контролирана инфузия при възрастни

Диприван може да се прилага чрез Таргет контролирана инфузия (TCI) с TCI-система, инкорпорираща Diprifusor TCI софтуер. Тази система ще функционира единствено чрез разпознаване на електронно маркирани, предварително напълнени, спринцовки, съдържащи Диприван 1% или 2% инжекция. Диприфузор TCI-системата автоматично ще приспособи скоростта на инфузия, за да се достигне концентрацията на Диприван, избрана от оператора. Потребителите трябва да познават ръководството за употреба на инфузионната помпа и прилагането на Диприван чрез таргет контролирана инфузия, както и с правилната употреба на идентификационната система на спринцовката. Всичко това е представено в ръководството за употреба на Диприфузор, налично в AstraZeneca.

Диприфузор TCI-системата може да осигури два начина на таргет контролирана инфузия: таргетна концентрация в кръвта и таргетна концентрация на мястото на действие (мозъка).



С този метод могат да се постигнат контролирана индукция и дълбочина на анестезия или седация чрез адаптиране на концентрацията на пропофол в кръвта или на мястото на действие до предетерминирано ниво. Скоростта (mg/min) и количеството (mg) на приложения пропофол, нужен за достигането на това таргетно ниво, се изчислява непрекъснато от компютърно-контролирана помпа, Диприфюзор TCI (Target Controlled Infusion). Поради разликите във фармакодинамиката и фармакокинетиката при различните пациенти трябва непрекъснато да се оценява отговора на пациента на избраната таргетна концентрация и когато е необходимо, дозата да се адаптира.

В Диприфюзор TCI-системата е заложено, че първоначалните таргетни концентрации в кръвта на пациента са нула. Следователно системата трябва да се използва само в такъв случай.

Приложението на Диприван с Диприфюзор TCI (Target Controlled Infusion) е ограничено при възрастни до индукция и поддържане на обща анестезия, при възрастни в седация за диагностични/хирургични процедури и за седация на пациенти на респиратор при интензивно лечение. Методът не се препоръчва за употреба при деца.

Ако Диприфюзор TCI-системата е използвана за анестезия, нейното използване може да продължи през постоперативния период, за да се осигури седация по време на интензивното лечение с подходящ избор на таргетна концентрация.

Обикновено са необходими допълнителни аналгетици. Това намалява нуждата от пропофол при поддържането на анестезия/седация.

Индукция и поддържане на обща анестезия

При възрастни пациенти под 55 години общата анестезия обикновено се индуцира с таргетни концентрации в кръвта на пропофол от 4 до 8 микрограма/ml или таргетни концентрации на мястото на действие от 2,5 до 4 микрограма/ml.

За премедикирани пациенти се препоръчва първоначална таргетна концентрация в кръвта от 4 микрограма/ml или таргетна концентрация на мястото на действие от 2,5 микрограма/ml, а за непремедикирани пациенти първоначална таргетна концентрация в кръвта от 6 микрограма/ml или таргетни концентрации на мястото на действие от 4 микрограма/ml. Времето за индукция за таргетни концентрации в кръвта е обикновено 1-2 минути. По-високите таргетни концентрации в кръвта дават по-бърза индукция в анестезията, но също така оказват силно изразен ефект върху хемодинамиката и дишането. При използване на таргетни концентрации на мястото на действие употребата на по-високи таргети за постигане на по-бърза индукция в анестезия не е необходимо и не се препоръчва.

При пациенти над 55 години и такива с комплицирани заболявания (ASA степени 3 и 4) (използването на метод място на действие при пациенти с ASA степен 4 не се препоръчва) трябва да се използва по-ниско първоначално индукционно ниво. При метода място на действие трябва да бъде използвана първоначалната таргетна концентрация от 0,5 до 1,0 микрограма/ml. И при двата метода за таргетна концентрация тя след това може да бъде увеличена постъпателно с 0,5 до 1,0 микрограма/ml на 1-минутни интервали, до постигане на индукция.

Таргетна концентрация в кръвта от 3 до 6 микрограма/ml и таргетна концентрация на мястото на действие от 2,5 до 4 микрограма/ml обикновено индуцира и поддържа удовлетворяваща анестезия. При липсата на допълнителна аналгезия може да се налагат по-високи таргетни концентрации на мястото на действие от 5 до



6 микрограма/ml за извършване на ларингоскопия или за премахване на отговори към болезнени стимули.

За двата метода на таргетна концентрация предвижданата концентрация на пропофол (в кръвта или на мястото на действие) при събуждане е обикновено в областта от 1,0 до 2,0 микрограма/ml. Това се повлиява от количеството на приложените аналгетици при поддържащата фаза. Когато таргетните концентрации бъдат намалени, Диприфюзора временно спира инфузията, за да позволи на концентрацията да се понижи и да бъде достигната нова таргетна концентрация по-бързо.

Седация за диагностични/хирургични процедури

Нивото за постигане на желаната седация трябва да бъде титрирано според отговора на пациента.

Обикновено се налага първоначална таргетна концентрация на пропофол в кръвта в диапазона от 0,5 до 2,5 микрограма/ml. Първоначална таргетна концентрация в кръвта в горната граница на препоръчания диапазон ще позволи по-бърза индукция в седация. При пациенти в старческа възраст и такива с ASA степени 3 и 4 трябва да се използват първоначални таргетни концентрации в кръвта в долната граница на диапазона.

При млади, здрави пациенти, удовлетворяваща седация се постига обикновено с таргетна концентрация на мястото на действие от 1,5 до 2,0 микрограма/ml, като тя се постига по-бързо, отколкото ако бъде използван метод на регулиране чрез таргетна концентрация в кръвта. При използване на таргетни концентрации на мястото на действие употребата на по-високи таргети за постигане на по-бърза индукция на седация не е необходимо и не се препоръчва. Има недостатъчни доказателства, за да бъде препоръчана употребата на метода на таргетната концентрация на мястото на действие за седация при пациенти в старческа възраст или пациенти с ASA степени 3 и 4.

Не трябва да се прилага седация с Диприфюзор TCI, когато трябва да се избягнат спонтанни движения на пациента, напр. в очната хирургия.

Обикновено се налага първоначална таргетна концентрация на пропофол в кръвта от 0,2 до 2 микрограма/ml (вж. също точка 4.4). Приложението трябва да започне с ниски таргетни нива и да се титрира спрямо отговора на пациента и нужната седация. Няма данни за метода на таргетната концентрация на мястото на действие за седация на вентилирани ICU пациенти, затова подобна употреба не се препоръчва.

Ако за анестезия е била използвана Диприфюзор TCI-система, би могло тя да се използва без прекъсване през постоперативния период за седация при интензивното лечение с подходящ избор на таргетна концентрация.

Терапевтичен контрол

При интравенозно приложение може да се яви локална болка. Болката може да бъде намалена чрез съпровождащо прилагане на лидокаин и/или чрез инжектирането в големи вени на предмишницата или свивката на лакътя.

В случаи на пролонгирана терапия трябва да бъде мониторирана способността на пациента за елиминиране на мазнините. Диприван 10 mg/ml съдържа 0,1 g мазнина на 1 ml. Това трябва се да има предвид, ако едновременно се прилагат други мазнени емулсии.



Педиатрична популация:

Обща анестезия при деца на възраст над 1 месец.

Индукция

Не се препоръчва при деца на възраст под 1 месец.

При деца на възраст между 1 месец и 3 години Диприван се препоръчва само за кратки процедури (<30 минути).

За индукция на анестезия Диприван трябва да се титрира бавно до поява на клинични признаци, които показват начало на анестезията. Дозата трябва да се адаптира спрямо възрастта и/или теглото. Повечето деца над 8 години изискват приблизително 2,5 mg/kg за индукция на анестезията. По-малките деца, особено на възраст между 1 месец и 3 години, може да изискват доста по-високи дози (2,5-4 mg/kg). По-ниски дози се препоръчват при деца с комплицирани заболявания (ASA степени 3 и 4) (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва приложението на Диприван 1% с Диприфюзор TCI-система за индукция на обща анестезия при деца.

Поддържане на обща анестезия

Не се препоръчва за деца на възраст под 1 месец.

Чрез инфузия или повтарящи се болус инжекции може да се поддържа необходимата дълбочина на анестезията. Необходимата скорост на прилагане варира значително между пациентите, но обикновено със скорост от порядъка на 9-15 mg/kg/h се постига удовлетворяваща анестезия. При по-малките деца, особено на възраст между 1 месец и 3 години, могат да се изискват по-високи дози.

Може да са необходими по-ниски дози Диприван, ако се използва като допълнение за регионална анестезия.

Диприван може да бъде използван след премедикация на пациента и в комбинация с инхалаторни анестетици, спинална и епидурална анестезия, миорелаксанти и аналгетици.

Седация за диагностични/хирургични процедури при деца на възраст над 1 месец

Дозите и скоростта на въвеждане трябва да се определят в зависимост от необходимата дълбочина на седация и клиничния отговор. Повечето педиатрични пациенти изискват дози 1-2 mg/kg за начало на седацията. Поддържането на седацията може да се извърши чрез титриране до постигане на необходимото ниво на седация. За поддържане на седацията повечето пациенти изискват скорост на инфузията 1,5-9 mg/kg/h. Инфузията може да бъде допълнена с болус инжекция на доза до 1 mg/kg, ако е необходимо бързо увеличаване на дълбочината на седацията.

При пациенти с ASA степени 3 и 4 може да са необходими по-ниски дози.

4.3 Противопоказания

Диприван е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към пропофол или към някое от помощните вещества.

Диприван съдържа соево олио и не трябва да се използва при пациенти, които свръхчувствителни към фъстъци или соя.



Диприван е противопоказан за седация при интензивно лечение на пациенти под 16 години (виж също точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както с останалите интравенозни анестетици, трябва да се подхожда предпазливо при пациенти с нарушена сърдечна, белодробна, бъбречна или чернодробна функция или при пациенти с хиповолемия и изтощени пациенти. Пациенти със заболявания на мастния метаболизъм и други състояния, изискващи внимателно приложение на мастни емулсии. Пациенти с високо интракраниално налягане и ниско средно артериално налягане, когато има риск от подчертано понижаване на интрацеребралното перфузионно налягане.

Клирънсът на пропофол зависи от кръвния поток, ето защо едновременно приемано лекарство, което намалява сърдечния дебит, ще редуцира и клирънса на пропофол.

В редки случаи употребата на Диприван може да причини период на постоперативно състояние на безсъзнание, което може да бъде съпроводено от увеличен мускулен тонус. В някои случаи преди това пациентът може да е бил в съзнание. Дори ако възстановяването е спонтанно, се прилага обичайната терапия за пациент в състояние на безсъзнание.

Нарушението, предизвикано от Диприван, обикновено не е забележимо след повече от 12 часа. Ефектът от Диприван, интервенцията, съпътстващата терапия, възрастта и състоянието на пациента трябва да се имат предвид, когато се съветват пациентите относно:

- Целесъобразността на това да бъдат придружавани при напускане на мястото на приложение.
- Времето до възобновяване на изискващи квалификация или рискови дейности, като шофиране.
- Употребата на други вещества, които могат да седират (напр. бензодиазепини, опиати, алкохол).

Не се препоръчва за поддържане на анестезия при деца под 3 години или за седация на деца на възраст под 16 години. Индукция при деца: не се препоръчва при деца на възраст под 1 месец. За деца на възраст между 1 месец и 3 години Диприван се препоръчва само за кратки процедури (<30 минути).

Диприван не се препоръчва за индукция и поддържане на анестезия при новородени, тъй като тази популация пациенти все още не е напълно изследвана.

Фармакокинетичните данни (вж. точка 5.2) показват, че клирънсът при новородените е значително намален и с много големи интериндивидуални различия. При прилагането на дози, препоръчани за по-големи деца, може да се прояви относително предозиране, което да доведе до тежка сърдечно-съдова депресия.

Съвети относно интензивното лечение

Диприван не се препоръчва за индукция и поддържане на анестезия при деца по-малки от 1 месец. Не е демонстрирана сигурността и ефикасността на пропофол за седация при деца по-малки от 16 години. Въпреки че не е установена причинна взаимовръзка докладвани са сериозни нежелани ефекти (включително случаи с фатален изход) при нелицензирана употреба за седация на деца под 16 години. В частност тези ефекти са свързани с появата на метаболитна ацидоза, хиперлипидемия, рабдомиолиза и т.н.



сърдечна недостатъчност. Тези ефекти са наблюдавани най-често при деца с инфекции на дихателния тракт, които са получили дози над тези, препоръчвани при възрастни, за седация при интензивно лечение.

Получавани са доклади със следните комбинации: метаболитна ацидоза, хиперлипидемия, рабдомиолиза, хиперкалемия, хепатомегалия, бъбречна недостатъчност, сърдечна аритмия, ЕКГ тип Brugada (повишен ST-сегмент и сводеста T-вълна) и бързо прогресираща сърдечна недостатъчност, която обикновено не отговоря на поддържащо инотропно лечение (в някои случаи с фатален изход). Комбинации от тези събития се означават като синдром на пропофолова инфузия. Следните фактори изглеждат са главните рискови фактори за развитие на тези събития: понижено снабдяване на тъканите с кислород; сериозно неврологично увреждане и/или сепсис; високи дози от един или повече от следните фармакологични агенти – вазоконстриктори, стероиди, инотропни и/или Диприван (обикновено след продължително дозиране с дозови нива, надвишаващи 4 mg/kg/h).

Предписващите лекари трябва да бъдат бдителни по отношение на тези събития и да имат предвид понижаване дозата на Диприван или превключване на алтернативен седатив при първи признак за развитие на тези симптоми. Всички седативни и терапевтични агенти, използвани в интензивното отделение, включително пропофол, трябва да се титрират до поддържане на оптимално снабдяване с кислород и хемодинамични параметри. Бързо прогресиращата сърдечна недостатъчност е наблюдавана при възрастни, които са третирани повече от 58 часа с дози надвишаващи 5 mg/kg/h. Това надвишава максималната доза от 4 mg/kg/h, препоръчвана за седация при интензивно лечение. 4 mg/kg/h кореспондира с концентрация в кръвта при таргетно контролирана инфузия от приблизително 2 микрограма/ml. Засегнатите пациенти са били главно (но не само) такива със сериозни черепно-мозъчни травми с увеличено интракраниално налягане. Пациенти с увеличено интракраниално налягане трябва да получат подходяща терапия за поддържане на мозъчното перфузионно налягане, ако лечението се модифицира. Напомня се на лекуващите лекари, ако е възможно, да не надвишават дозата от 4 mg/kg/h.

Пропофол няма ваголитична активност и приложението му е било свързано с брадикардия, а също и асистолия. Когато вагусовият тонус е преобладаващ или когато Диприван е използван заедно с други препарати, причиняващи брадикардия, трябва да се прецени необходимостта от интравенозното приложение на антихолинергичен агент преди индукцията или по време на поддържането на анестезията. Диприван трябва да се прилага от лекари, които са обучени в областта на анестезията (или съответно от лекари, които са обучени в интензивни грижи за пациенти).

Пациентите трябва да се наблюдават постоянно, като трябва да има налични по всяко време апаратура за поддържане на дихателните пътища, изкуствена вентилация, подаване на кислород и други реанимационни съоръжения. Диприван не трябва да се прилага от лицето, което провежда хирургичната или диагностичната процедура.

Злоупотребата с Диприван, предимно от здравни професионалисти, е докладвана. Както и при други общи анестетици, приложението на Диприван без грижа за дихателните пътища може да доведе до фатални респираторни усложнения.

В случаите, когато Диприван се прилага за седация при запазено съзнание, пациентите трябва да се мониторира за ранни признаци на хипотония, обструкция на дихателните пътища и понижено кислородно насищане.



Както и при други седативни агенти, при приложение на Диприван за седация при оперативни процедури при пациента могат да възникнат неволеви движения. По време на процедури, при които е необходима пълна имобилизация, такива движения могат да са опасни за оперативната интервенция.

При приложение на Диприван при болни с епилепсия може да е налице риск от конвулсия.

В случай, че Диприван се прилага при пациенти с повишен риск от мастно натоварване, се препоръчва мониториране на липидите в кръвта. Приложението на Диприван трябва да се регулира съответно в случай, че данните от мониторирането сочат, че клирънсът на липидите от организма е неадекватен. В случай, че пациентът получава друг интравенозен липид едновременно с Диприван, трябва да се намали количеството, което се внася, като се вземе предвид, количеството липиди, което постъпва в организма, в състава на Диприван; 1,0 ml Диприван съдържа приблизително 0,1 g мазнина.

Няма данни в подкрепа приложението на Диприван за седирание на недоносени новородени, които получават интензивни грижи.

Няма данни от клинични проучвания, които да подкрепят използването на Диприван за седирание на деца с круп или епиглотит, които получават интензивни грижи.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Диприван не съдържа антимикробни консерванти и поддържа растежа на микроорганизмите.

Диприван съдържа динариев едетат, който образува хелатни комплекси с метални йони, включително цинк, и понижава степента на микробиален растеж. При продължителна употреба на Диприван трябва да се има предвид нуждата от допълнително внасяне на цинк в организма, особено при пациенти със склонност към цинков дефицит, каквито са тези с изгаряния, диария и/или тежък сепсис.

В 1 ml Диприван се съдържат 0,0018 mmol натрий.

Диприван трябва да се изтегли асептично в стерилна спринцовка или система за въвеждане веднага след отваряне на ампулата или разпечатването на флакона. Приложението трябва да стане веднага без забавяне. Асептиката трябва да се поддържа по време на цялата инфузия и по отношение на Диприван и по отношение на оборудването за въвеждане. Всички инфузионни течности, които се добавят в системата за въвеждане на Диприван, трябва да се прилагат в близост до мястото на канюлата. Диприван не трябва да се прилага през микробиологичен филтър.

Диприван и всяка спринцовка, съдържаща Диприван, са за еднократна употреба при отделния пациент. В съответствие с установените указания за други липидни емулсии, еднократната инфузия с Диприван не трябва да е с продължителност над 12 ч. В края на процедурата или на 12-ия час, което от двете настъпва по-рано, и резервоарът Диприван, и системата за въвеждане трябва съответно да се унищожат и да се подменят.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Диприван е използван едновременно със спинална и епидурална анестезия, с често използвани препарати за премедикация, миорелаксанти, инхалаторни препарати и аналгетици; не е установена фармакологична несъвместимост. Когато се използва за обща анестезия като допълнение към регионална, може да са нужни по-ниски дози на Диприван.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Безопасността на Диприван по време на бременност не е установена. Диприван не трябва да се прилага при бременни жени, освен когато е абсолютно необходимо. Пропофол преминава през плацентата и може да причини неонатална респираторна депресия. Диприван може, обаче да се използва по време на предизвикан аборт.

Кърмене

Проучвания при кърмещи майки показват, че малки количества Диприван се екскретират с кърмата при човека. Следователно жените не трябва да кърмят в продължение на 24 часа след приложение на пропофол. Кърмата, произведена през този период, трябва да бъде изхвърлена.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентът трябва да бъде информиран, че скоростта на реакция може да бъде намалена за известно време след анестезията. Това трябва да се има предвид, когато е нужно повишено внимание, напр. при шофиране. Нарушението, предизвикано от пропофол, обикновено не е забележимо след повече от 12 часа (моля, вижте точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Индукцията и поддържането на анестезия или седация с Диприван обикновено е гладка с минимални данни за възбуда. Най-често съобщаваните НЛР са фармакологично предвидими странични ефекти на анестетик/седативен агент, като хипотония. Естеството, тежестта и честотата на нежеланите събития, наблюдавани при пациенти, които получават Диприван, могат да бъдат свързани със състоянието на реципиента и с оперативните или терапевтични процедури, които са предприети.

Нежелани реакции, свързани с приема на Диприван, са представени по-долу, групирани по системо-органни класове и честота. Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица с нежелани лекарствени реакции

Система Орган Клас	Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на имунната система</i>	Много редки	Анафилаксия - може да включва ангиоедем, бронхоспазъм, еритема и хипотония



<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Неизвестна честота (9)	Метаболитна ацидоза (5), хиперкалемия (5), хиперлипидемия (5)
<i>Психични нарушения</i>	Неизвестна честота (9)	Еуфорично настроение, лекарствена злоупотреба (8)
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Главоболие по време на фазата на възстановяване
	Редки	Конвулсии и гърчове от епилептичен тип и опистотонус по време на индукция, поддържане и възстановяване
	Много редки	Постоперативно безсъзнание
	Неизвестна честота (9)	Неволни движения
<i>Сърдечни нарушения</i>	Чести	Брадикардия (1)
	Много редки	Белодробен оток
	Неизвестна честота (9)	Сърдечна аритмия (5), сърдечна недостатъчност (5), (7)
<i>Съдови нарушения</i>	Чести	Хипотония (2), хипертония
	Нечести	Тромбоза и флебит
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Преходна апнея по време на индукция
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Гадене и повръщане по време на фазата на възстановяване
	Много редки	Панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Неизвестна честота (9)	Хепатомегалия (5)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Неизвестна честота (9)	Рабдомиолиза (3), (5) (в дози над 4 mg/kg/h, които кореспондират с 2 микрограма /ml при таргет контролираната инфузия, за седация при интензивно лечение)
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Много редки	Обезцветяване на урината след пролонгирано приложение
	Неизвестна честота (9)	Бъбречна недостатъчност (5)
<i>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</i>	Много редки	Сексуална дисинхибиция
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Много чести	Локална болка по време на индукция (4)
<i>Изследвания</i>	Неизвестна честота (9)	ЕКГ тип Вгugada (5)



Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Много редки	Постоперативна треска
---------------------------------------------------------------------------	-------------	-----------------------

- (1) Сериозните брадикардии са редки. Има изолирани съобщения за прогресия до асистолия.
- (2) Понякога хипотонията може да изисква употребата на интравенозни течности и редуция на скоростта на прилагане на пропофол.
- (3) Получени са много редки съобщения за рабдомиолиза, при които пропофол е бил прилаган в дози по високи от 4 mg/kg/h за седране в интензивно отделение.
- (4) Може да се минимизира, като се използват по-големите вени на предмишницата и антекубиталната ямка. С пропофол 1% локалната болка може да бъде минимизирана също и чрез едновременно приложение на лидокаин.
- (5) Комбинации от тези събития, съобщавани като „синдром на пропофолова инфузия”, могат да се наблюдават при сериозно болни пациенти, които често имат множество рискови фактори за развитие на събитията, вж. точка 4.4.
- (6) ЕКГ тип Brugada – повишен ST-сегмент и сводеста Т-вълна в ЕКГ.
- (7) Бързо прогресираща сърдечна недостатъчност (в някои случаи с фатален изход) при възрастни. Сърдечната недостатъчност в такива случаи обикновено не е отговаряла на поддържащо инотропно лечение.
- (8) Лекарствена злоупотреба, предимно от здравни професионалисти.
- (9) Не е известна, тъй като не може да бъде оценена от наличните данни от клинични проучвания.

Гадене и повръщане се срещат при 2-3% от пациентите по време на възстановителния период.

Докладвани са белодробен оток, хипотония, асистолия, брадикардия и гърчове. В много редки случаи са наблюдавани рабдомиолиза, метаболитна ацидоза, хиперкалиемия или сърдечна недостатъчност, понякога с фатален изход, при прилагане на пропофол в дози, надвишаващи 4 mg/kg/h, за седация при интензивно лечение (вж. също точка 4.4). Докладвани са сериозни нежелани ефекти - включително смърт, най-вече при деца с инфекции на дихателните пътища, които получават високи дози Диприван (причинна връзка не е установена). По време на индукционната фаза може да се наблюдава хипотония и апнея, в зависимост от дозата, премедикацията и/или друга терапия. В някои случаи хипотонията може да изисква интравенозно приложение на течности и намаляване на скоростта на инфузия. Може да е необходима асистирана вентилация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция до:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Случайно предозиране може да причини нарушаване на кардиореспираторната активност. При респираторната депресия трябва да се осигури кислородна терапия. В случай на кардиоваскуларна депресия главата на пациента трябва да бъде сложена по-ниско, а в тежки случаи трябва да се прилагат течности и пресорен агент.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Обща анестезия, АТС код: N01AX10

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) е субституиран фенол, предизвикващ анестезия при интравенозно приложение. Механизмът на действие на пропофол е неизвестен, но вероятно упражнява ефект чрез неспецифично мембранно свързване на субстанцията. Счита се обаче, че пропофол понижава седативните/анестетичните си ефекти чрез позитивна модулация на инхибиторната функция на невротрансмитера GABA с помощта на лиганд-свързващите GABA_A рецептори.

Интравенозното приложение на пропофол продуцира бърза анестезия за приблизително 30 секунди и продължителност на ефекта приблизително 5-10 мин. Събуждането след анестезия обикновено е бързо, особено след дълга анестезия, когато времето от последната доза до идване в съзнание е по-кратко, отколкото когато анестезията се поддържа с барбитурати. Освен това се получава бързо възстановяване от анестезия с ниска честота на гадене, повръщане и главоболие.

Като цяло анестезията с Диприван причинява по-малко постоперативно гадене и повръщане, отколкото употребата на инхалаторни анестетици. Това вероятно се дължи на антиеметичния ефект на пропофол.

Обикновено пропофол редуцира средното артериално налягане и променя незначително сърдечната честота. Обаче хемодинамичните параметри са относително стабилни по време на поддържането на анестезията с пропофол.

Като цяло пропофол редуцира мозъчното кръвоснабдяване и метаболизъм, а също и интракраниалното налягане. Редуцирането на интракраниалното налягане е в по-голяма степен при пациенти с високи първоначални стойности. Предварителните данни от краткотрайното приложение не индикират, че пропофол засяга надбъбречната функция.

Ограничени проучвания върху продължителността на анестезията на база пропофол при деца показват, че безопасността и ефикасността остават непроменени в продължение на 4 часа. В литературни данни за приложение при деца е документирано приложение при продължителни процедури без промяна в безопасността и ефикасността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Пропофол притежава линейна кинетика в препоръчвания дозов диапазон. Свързването към плазмените протеини е 97-98%. Елиминацията на пропофол след болусни дози на края на инфузията се описва най-добре от три-компарментния модел. Първоначално има фаза на много бързо разпределение (полуживот 2-4 минути), последвана от фаза на бърза елиминация (полуживот 30-60 минути; общ телесен клирънс: 1,5-2 l/min) и



накрая по-бавна елиминационна фаза. Последната фаза репрезентира редистрибуцията на пропофол от тъканите с ниска перфузия. Клирънсът на пропофол е приблизително 23 ml/kg/минута за възрастни и е приблизително с 50% по-висок при децата. Клирънсът на пропофол се осъществява чрез метаболитни процеси главно в черния дроб, където той е зависим от кръвния поток, до неактивни конюгати и кореспондиращ хинон, които се екскретират през урината.

След еднократна доза от 3 mg/kg интравенозно, клирънсът на пропофол/kg телесно тегло се повишава с възрастта по следния начин: медианата на клирънса е значително по-ниска при новородени на възраст <1 месец (n=25) (20 ml/kg/min) в сравнение с по-големи деца (n=36, възрастов интервал от 4 месеца до 7 години). Освен това при новородените има значителни интериндивидуални вариации (интервал от 3,7-78 ml/kg/min). Поради тези ограничени данни от проучвания, които показват голяма вариабилност, за тази възрастова група не могат да се правят никакви препоръки за дозиране.

Медианата на клирънса на пропофол при деца на по-голяма възраст след еднократно болус въвеждане на 3 mg/kg е 37,5 ml/min/kg (4-24 месеца) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11-43 месеца) (n=6), 48 ml/min/kg (1-3 години) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4-7 години) (n=10) в сравнение с 23,6 ml/min/kg при възрастни (n=6).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Пропофол е използван много широко клинично. Всяка информация от значение за предписващия може да се намери в другите раздели на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Соево масло, рафинирано
Пречистен яйчен фосфатид
Глицерол
Динатриев едетат
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Диприван 10 mg/ml може да се използва неразреден или разреден с 5% глюкозен инфузионен разтвор без други добавки. Концентрациите на пропофол в разреждения разтвор не трябва да бъдат под 2 mg/ml, т.е. максимум 4 части разтвор на 1 част Диприван.

Диприван 10 mg/ml може да бъде смесван с лидокаин 10 mg/ml в съотношение 20:1 непосредствено преди прилагане.

Диприван 10 mg/ml може да бъде смесван с алфентанил 0,5 mg/ml в съотношение 20:1 до 50:1.

Атракуриум и мивакуриум не трябва да се инжектират през същия венозен път като Диприван без предварително струйно промиване.



6.3 Срок на годност

Диприван 10 mg/ml ампула и флакон: 3 години

Диприван 10 mg/ml предварително напълнена спринцовка: 2 години

Инфузиите с разреден Диприван 10 mg/ml трябва да се завършат в рамките на 6 часа, а с неразреден Диприван в рамките на 12 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява от 2°C до 25°C. Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Ампула, стъклена, 5 x 20 ml

Флакон, стъклен, 50 ml

Предварително напълнена спринцовка, стъклена, 20 ml или 50 ml

6.6 Указания за употреба и изхвърляне

Диприван трябва да се използва заедно с различни техники за контрол на инфузията. Разклатете съдържанието преди употреба. Диприван не съдържа консерванти и ако се манипулира неправилно, може да позволи растеж на микроорганизми. Аспирацията, всяко смесване и прилагане на Диприван трябва да се осъществява при антисептични условия и без забавяне. Остатъчният Диприван трябва да се изхвърля, а използваната екипировка да се сменя след всеки пациент.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca UK Ltd
2 Kingdom Street,
London W2 6BD,
Великобритания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020223

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13.03.2002/28.07.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

