

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE

### Informace pro použití, čtěte pozorně!

DIPRIVAN 1%  
injekční emulze

DIPRIVAN 2%  
infuzní emulze

(propofolum)

### DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie

### VÝROBCE

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie  
Corden Pharma SpA, Caponago (Milan), Itálie

### SLOŽENÍ

*Léčivá látka:* propofolum (propofol) 10 mg, resp. 20 mg v 1 ml emulze.

Dále obsahuje glycerol, vaječný lecithin, čištěný sojový olej, dihydrát dinatrium-edetátu, hydroxid sodný (na úpravu pH) a vodu na injekci.

### INDIKAČNÍ SKUPINA

Celkové anestetikum.

### CHARAKTERISTIKA

Propofol (2,6-diisopropylfenol) je krátkodobě účinné celkové anestetikum s rychlým nástupem účinku v průběhu asi 30 sekund. Probouzení z anestezie je obvykle rychlé. Mechanismus účinku, podobně jako u všech celkových anestetik, není dostatečně objasněn. Předpokládá se, že propofol vyvolává sedaci/anestezii pozitivní modulací inhibičního účinku neurotransmiteru GABA přes receptory, na které se váže GABA<sub>A</sub>.

Po aplikaci přípravku DIPRIVAN je pozorován pokles krevního tlaku a malé změny srdeční frekvence, hemodynamické parametry však zůstávají relativně stabilní během trvání anestezie a výskyt nežádoucích hemodynamických změn je vzácný.

Může nastat přechodný útlum dýchání, podobně jako u jiných intravenózních anestetik, který je v klinické praxi snadno zvládnutelný.

DIPRIVAN snižuje perfuzi mozku krví, intrakraniální tlak a metabolismus mozku. Pokles intrakraniálního tlaku je větší u pacientů se zvýšeným bazálním intrakraniálním tlakem.

Probouzení z anestezie je obvykle rychlé, bez přespávání, s malým výskytem bolesti hlavy, pooperační nauzey a zvracení.

Pooperační nauzea a zvracení se po anestezii přípravkem DIPRIVAN vyskytují méně často než při užití inhalačních anestetik. Tuto skutečnost je možno dát do souvislosti s antiemetickými účinky propofolu.

V rozmezí klinicky používaných koncentrací přípravku DIPRIVAN nedochází k inhibici syntézy hormonů kůry nadledvin.

### FARMAKOKINETICKÉ ÚDAJE

Pokles koncentrace propofolu po jednorázovém podání nebo po ukončení infuze odpovídá otevřenému tříkomentovému modelu. První fáze je charakteristická velmi rychlou distribucí (plazmatický

biologický poločas- $t_{1/2}$ : 2-4 min), následovaná rychlou eliminací ( $t_{1/2}$ : 30-60 min) a pomalejší terminální fází charakterizující redistribucí propofolu z hůře prokrvených tkání.

Distribuce a eliminace propofolu je rychlá (celková plazmatická clearance- $cl_p$ : 1,5-2 l/min). Propofol je metabolizován především v játrech na neaktivní konjugáty propofolu a chinol, které jsou vylučovány do moči.

Při použití přípravku k udržování anestezie se plazmatické koncentrace propofolu při dané rychlosti aplikace asymptoticky blíží rovnovážné hodnotě. Farmakokinetika propofolu je lineární v rozsahu doporučených rychlostí aplikace přípravku DIPRIVAN.

## INDIKACE

DIPRIVAN je krátkodobě působící intravenózní anestetikum vhodné jako úvod do celkové anestezie a k udržování celkové anestezie.

DIPRIVAN je indikován k sedaci uměle ventilovaných dospělých pacientů v průběhu resuscitační péče.

DIPRIVAN je indikován k sedaci při vědomí v průběhu chirurgických a diagnostických výkonů.

## KONTRAINDIKACE

DIPRIVAN je kontraindikován:

- u pacientů s prokázanou alergií na propofol nebo pomocné látky přípravku
- propofol je kontraindikován k sedaci při resuscitaci pacientů do 16 let (viz Upozornění)
- v těhotenství a v době kojení
- Diprivan obsahuje sojový olej. Přípravek by neměl být používán u lidí alergických na sojový olej nebo arašídý.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

V průběhu probouzení fáze se u 2 – 3 % pacientů objevuje nevolnost a zvracení.

Velmi časté (>1/10)	Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: bolest v průběhu aplikace
Časté (>1/100 < 1/10)	Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: povznesená nálada/euforie Cévní poruchy: hypotenze, hypertenze Gastrointestinální poruchy: nevolnost, zvracení v průběhu zotavovací fáze Poruchy nervového systému: bolest hlavy v průběhu zotavovací fáze Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: přechodná apnoe v průběhu indukční fáze
Méně časté (>1/1000 < 1/100)	Poruchy krve a lymfatického systému: tromboflebitida Srdeční poruchy: arytmie – bradykardie, tachykardie, extrasystoly
Vzácné (>1/10000 < 1/1000)	Poruchy nervového systému: epileptiformní pohyby, včetně křečí a opistotonu v celém průběhu anestezie i v průběhu zotavovací fáze
Velmi vzácné (<1/10000)	Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: hypertermie Srdeční poruchy: edém plic, asystolie Poruchy nervového systému: pooperační ztráta vědomí Gastrointestinální poruchy: pankreatitida Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: rhabdomyolýza (při dávkách vyšších než 4 mg/kg/h k sedaci při resuscitační péči) Poruchy ledvin a močových cest: diskolorace moči při dlouhodobém podávání přípravku Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: anafylaxe, včetně angioedému, bronchospasmu, erytému a hypotenze. Poruchy reprodukčního systému a prsu: uvolnění sexuálních projevů.

Velmi vzácně byly hlášeny projevy rhabdomyolýzy, metabolické acidózy, hyperkalémie či srdečního selhání, někdy s fatálními následky, pokud byl propofol aplikován v dávkách vyšších než 4 mg/kg/h k sedaci při resuscitační péči (viz Upozornění).

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, včetně případů úmrtí, většinou u dětí s respiračními infekcemi, kterým byl podáván přípravek ve vysokých dávkách. Kauzální spojitost s podáváním přípravku nebyla prokázána.

V průběhu indukční fáze anestezie se může, v závislosti na podané dávce přípravku, premedikaci a/nebo jiné současně prováděné léčbě, objevit hypotenze a apnoe. V některých případech hypotenze je nutné podat intravenózně tekutiny a současně zpomalit rychlost podávání přípravku DIPRIVAN. Podpora ventilace může být potřebná.

## INTERAKCE

DIPRIVAN se používá v kombinaci se spinální a epidurální anestézií a s běžně používanou premedikací, myorelaxancii, inhalačními anestetiky a analgetiky. V těchto případech nebyla zjištěna farmakologická inkompatibilita. Při použití v kombinaci regionální anestézií mohou být potřebné dávky přípravku nižší.

## DÁVKOVÁNÍ

DIPRIVAN může být podáván pouze lékařem-anesteziologem nebo pod jeho přímým dohledem. K dispozici musí být pomůcky a přístroje potřebné k monitorování vitálních funkcí organismu. Dávka přípravku musí být titrována podle odezvy pacienta. DIPRIVAN nesmí být podáván stejným lékařem, který provádí chirurgický nebo diagnostický výkon.

Jako doplněk k přípravku DIPRIVAN je obvykle nutné přidat analgetikum.

DIPRIVAN se používá spolu se subarachnoidální a epidurální anestézií, s běžnou premedikací, myorelaxancii, inhalačními anestetiky a analgetiky. V těchto případech nebyla zjištěna farmakologická inkompatibilita. Při použití jako doplňková anestezie k regionální anestézii lze použít nižší dávky přípravku DIPRIVAN.

*Dospělí:*

*Úvod do celkové anestezie:*

DIPRIVAN 1% lze použít k navození anestezie pomalou bolusovou injekcí nebo infuzí.

DIPRIVAN 2% lze použít k navození anestezie infuzí a pouze u těch pacientů, kde bude aplikován i k udržování celkové anestezie.

U pacientů premedikovaných i bez premedikace se doporučuje DIPRIVAN titrovat (přibližně 40 mg každých 10 sekund u průměrného zdravého dospělého ve formě bolusové i.v. injekce nebo infuze) v závislosti na klinické odpovědi pacienta až do klinických známek nástupu anestezie. U většiny pacientů mladších než 55 let je obvyklá potřebná dávka přípravku 1,5-2,5 mg/kg. Při pomalejší aplikaci (20-50 mg/min) může být celková potřebná dávka snížena. U starších pacientů je celková potřebná dávka obvykle nižší. U pacientů se stupněm rizika ASA 3 a 4 je třeba zpomalit rychlost aplikace (v průměru 20 mg každých 10 sekund).

*Udržování celkové anestezie:*

Anestezie může být udržována kontinuální infuzí přípravku DIPRIVAN nebo opakovanými bolusovými dávkami tak, aby byla zachována potřebná hloubka celkové anestezie.

- *Kontinuální infuze:* lze použít DIPRIVAN 1% i DIPRIVAN 2%. Požadovaná rychlost aplikace je interindividuálně odlišná, ale pro udržení uspokojivé anestezie se obvykle pohybuje v rozmezí 6-12 mg/kg/h.
- *Opakovaná bolusová injekce:* doporučuje se podávat pouze DIPRIVAN 1%. Lze podat jednotlivé bolusové dávky od 25 mg do 50 mg v závislosti na klinické odezvě.

*Sedace v průběhu resuscitační péče:*

Spolu s přípravkem DIPRIVAN je obvykle nutné podávat analgetikum.

U ventilovaných dospělých pacientů v průběhu resuscitační péče se doporučuje podávat propofol v kontinuální infuzi. Rychlost infuze je třeba volit s ohledem na požadovanou hloubku sedace. Rychlost aplikace v rozmezí 0,3 až 4,0 mg/kg/h je obvykle dostatečná k dosažení uspokojivé sedace u většiny dospělých pacientů (viz Upozornění). Rychlost podání přípravku Diprivan by v podmínkách resuscitační péče neměla překročit 4 mg/kg/h, pokud prospěch pro pacienta nepřeváží nad riziky (viz bod 4.4).

Propofol není indikován k sedaci v průběhu resuscitace pacientů do 16 let (viz Kontraindikace).

*Sedace při vědomí v průběhu chirurgických a diagnostických výkonů:*

Rychlost aplikace pro dosažení sedace je nutné individualizovat a titrovat v závislosti na klinické odpovědi pacienta. K navození sedace u většiny pacientů je nutné podat dávku 0,5-1 mg/kg v průběhu 1 až 5 minut. Udržení sedace lze dosáhnout titrací dávky přípravku DIPRIVAN u většiny pacientů 1,5-4,5 mg/kg/h. Pokud je potřeba rychle prohloubit sedaci, lze aplikovat bolusovou dávku 10-20 mg. U pacientů s ASA 3 a 4 může být vhodná pomalejší aplikace i podaná dávka přípravku.

*Starší pacienti:*

U starších pacientů je dávka přípravku DIPRIVAN nutná k navození anestezie nižší. Při snižování dávky je nutné brát v úvahu fyzickou kondici a věk pacienta. Dávku je nutné podávat nižší rychlostí a měla by být titrována v závislosti na klinické odpovědi pacienta. Pokud je DIPRIVAN používán k udržování celkové anestezie nebo sedace měla by být adekvátně snížena rychlost infuze i cílová koncentrace anestetika. U pacientů s ASA 3 a 4 je nutné dále snížit dávku i rychlost aplikace přípravku. Rychlé podání bolusové dávky (jednorázově i opakovaně) je u starších pacientů nutno vyloučit, neboť může dojít ke kardiorespirační depresi.

*Děti:*

*Úvod do celkové anestezie:*

DIPRIVAN není určen pro podání dětem mladším než 1 měsíc. U dětí ve věku od 1 měsíce do 3 roků je DIPRIVAN určen pouze pro krátkodobé výkony (výkony do 30 minut). V úvodu do anestezie u dětí se doporučuje aplikovat DIPRIVAN pomalu, až do klinických známek nástupu anestezie. Dávku je nutné přizpůsobit podle věku a/nebo hmotnosti dítěte. U většiny dětí starších než 8 let je třeba v úvodu do anestezie podat dávku asi 2,5 mg/kg. U dětí do 8 let může být potřebná dávka vyšší. Pro děti se stupněm rizika ASA 3 a 4 se doporučuje nižší dávkování.

*Udržování celkové anestezie:*

DIPRIVAN není určen pro podání dětem mladším než 3 roky. Anestezii lze udržovat podáním infuze nebo opakovanou bolusovou injekcí přípravku, aby se zajistila požadovaná hloubka anestezie. Pokud se používá opakovaná bolusová injekce, doporučuje se používat pouze DIPRIVAN 1%. Potřebná rychlost aplikace je značně individuální, ale rychlost aplikace v rozmezí 9-15 mg/kg/h je obvykle dostatečná k dosažení uspokojivé anestezie.

*Sedace při vědomí v průběhu chirurgických a diagnostických výkonů:*

DIPRIVAN není určen k sedaci u dětí, neboť nebyla prokázána bezpečnost a účinnost přípravku v této indikaci.

Přerušení aplikace přípravku DIPRIVAN je nutné provádět postupně, aby se minimalizovalo riziko příznaků při náhlém vysazení.

*Způsob podání*

Nedoporučuje se podávat DIPRIVAN 2% ve formě bolusové injekce. DIPRIVAN lze použít neředěný ve formě kontinuální infuze z plastové injekční stříkačky nebo skleněné infuzní láhve. Při používání neředěného přípravku pro udržování anestezie se doporučuje používat lineární dávkovač nebo infuzní pumpu ke kontrole rychlosti aplikace.

DIPRIVAN 1% lze ředit 5% roztokem glukózy pro infuze v PVC infuzních vacích nebo skleněných infuzních lahvích. Ředění přípravku v poměru nejvýše 1:5 (2 mg propofolu v 1 ml) je nutné provést za aseptických podmínek bezprostředně před použitím. Naředěný přípravek je stabilní po dobu až 6 hodin.

Zředěné roztoky přípravku lze aplikovat za použití různých infuzních technik, ale samotné zařízení nemůže vyloučit riziko náhodné, nekontrolované aplikace velkého objemu zředěného přípravku. Proto musí být v infuzní sestavě začleněna byreta, počítač kapek nebo volumetrická infuzní pumpa. Toto riziko je nutné mít na zřeteli i v případě, kdy se rozhoduje o maximálním objemu roztoku v byretě.

DIPRIVAN lze aplikovat přes Y-raménko nitrožilní kanyly umístěné blízko místa vpichu do roztoků 5% glukózy pro infuze, 0,9% chloridu sodného pro infuze, nebo směsi 4% glukózy a 0,18% chloridu sodného pro infuze.

DIPRIVAN lze mísit s alfentanilem 500 µg/ml pro injekce v poměru 20:1 až 50:1 v/v. Roztok je nutné připravit za aseptických podmínek a podat v průběhu 6 hodin od přípravy.

Ke snížení bolestivosti úvodní aplikace přípravku lze DIPRIVAN 1% mísit s lidokainem 0,5-1 % pro injekce v plastové stříkačce v poměru 20:1 v/v těsně před aplikací.

### Ředění a podávání přípravku DIPRIVAN s jinými léčivými a infundibiliemi (viz též Upozornění)

Způsob mísení	Aditivum nebo roztok na ředění	Způsob přípravy	Upozornění
S časovým předstihem	glukóza 5% pro infuze	Smísit 1 díl DIPRIVAN 1% a 4 díly 5% glukózy pro infuze v PVC infuzním vaku nebo ve skleněné infuzní lahvi. Pokud se používá PVC vak, doporučuje se, aby vak byl zcela naplněn; ředění provést nahrazením určitého objemu infuzního roztoku stejným objemem přípravku DIPRIVAN.	Příprava za aseptických podmínek těsně před aplikací. Přípravek je stabilní až 6 hodin.
	lidokain hydrochlorid injekce (0,5% nebo 1% bez protimikrobiální přísady)	Smísit 20 dílů DIPRIVAN 1% a 1 díl lidokain hydrochlorid injekce 0,5% nebo 1%	Příprava za aseptických podmínek těsně před aplikací. Pouze pro úvodní aplikaci.
	alfentanil injekce (500 µg/ml)	Smísit DIPRIVAN 1% a alfentanil injekce v poměru od 20:1 až 50:1 v/v	Příprava za aseptických podmínek těsně před aplikací. Aplikovat v průběhu 6 hodin od přípravy.
Ad-hoc (v Y-raménku nitrožilní kanyly).	glukóza 5% pro infuze	Aplikace přes nitrožilní kanylu opatřenou Y-raménkem.	Umístit Y-raménko do blízkosti místa vpichu.
	chlorid sodný 0,9% pro infuze	viz výše	viz výše
	glukóza 4% a chlorid sodný 0,18% pro infuze	viz výše	viz výše

### UPOZORNĚNÍ

Nedoporučuje se podávat propofol pro celkovou anestezii dětem mladším než 1 měsíc.

Nebyla prokázána bezpečnost a účinnost podávání propofolu k sedaci v průběhu resuscitační péče dětem do 16 let. Ačkoliv nebyla potvrzena kauzální spojitost s podáváním propofolu, byly hlášeny závažné nežádoucí účinky u dětí do 16 let (včetně fatálních případů) při použití přípravku v této indikaci. Jednalo se především o stavy metabolické acidózy, hyperlipidémie, rhabdomyolýzy a/nebo srdeční selhání. Tyto nežádoucí účinky byly nejčastěji pozorovány u dětí s respiračními infekcemi, kterým byly podávány dávky vyšší než dávky doporučené pro dospělé v této indikaci.

Podobně byly hlášeny velmi vzácné případy metabolické acidózy, rhabdomyolýzy, hyperkalémie a/nebo rychle progredujícího srdečního selhání (v některých případech fatálního) u dospělých, kteří byli léčeni déle než 58 hodin dávkami vyššími než 5 mg/kg/h. To je více než maximální dávka 4 mg/kg/h doporučená v současné době k sedaci v průběhu resuscitační péče. Postižení pacienti měli zejména (ale nikoliv výlučně) závažné postižení hlavy doprovázené zvýšeným intrakraniálním tlakem. Srdeční selhání u těchto pacientů nereagovalo na podpurnou léčbu inotropiky. Ošetřující lékaři by neměli překračovat doporučenou maximální dávku 4 mg/kg/h. Současně je třeba mít na paměti tyto možné nežádoucí účinky a uvažovat o snížení dávky propofolu či záměně za jiná sedativa při prvních výše uvedených příznacích. Pacientům se zvýšeným intrakraniálním tlakem by měla být podávána vhodná léčiva k podpoře perfúze mozku v průběhu této léčby.

Při podávání přípravku DIPRIVAN k sedaci při vědomí pro chirurgické a diagnostické výkony je třeba zajistit, aby pacienti byli průběžně sledováni tak, aby bylo možné diagnostikovat příznaky počínající hypotenze, obstrukce dýchacích cest a nedostatečnou saturaci kyslíkem.

Při použití přípravku DIPRIVAN k sedaci při vědomí v průběhu chirurgických a diagnostických výkonů se mohou objevit mimovolné pohyby pacienta. V případě postupů, které vyžadují naprostou nehybnost, mohou být tyto pohyby z pohledu operátora rizikové.

Po ukončení celkové anestezie je nutno pacientovi před propuštěním poskytnout odpovídající čas k úplnému zotavení. Použití přípravku je ve velmi vzácných případech spojeno s vývojem

pooperačního bezvědomí, které může být doprovázeno zvýšeným svalovým napětím. Tomuto stavu může, ale nemusí, předcházet období úplného probuzení. I když je zotavení pacienta spontánní, je třeba pacientovi věnovat nezbytnou péči.

Podobně jako u jiných intravenózních anestetik je třeba dbát zvýšené opatrnosti u pacientů s kardiopulmonálním, renálním nebo hepatálním onemocněním, u pacientů s hypovolémií a celkově špatném stavu.

DIPRIVAN nemá vlastnosti parasympatolytika, a proto je dáván do souvislosti s hlášením bradykardie (občas závažné) a též asystolie. Intravenózní podání parasympatolytik před úvodem do celkové anestezie nebo v jejím průběhu je indikováno v situacích, kdy lze předpokládat zvýšený tonus parasympatiku nebo při současném použití látek vyvolávajících bradykardii.

Při podávání přípravku pacientům s epilepsií může dojít ke vzniku křečí.

Zvláštní péči je třeba věnovat pacientům s poruchou lipidového metabolismu, a v situacích, kdy tuková emulze musí být používána opatrně.

Při podávání přípravku DIPRIVAN pacientům s rizikem tukového přetížení se doporučuje sledovat koncentraci lipidů v krvi. Aplikaci přípravku je nutné vhodně upravit, jestliže jsou tuky neadekvátně vylučovány z těla. Pokud jsou současně aplikovány i.v. lipidy, je třeba vzít v úvahu, že 1,0 ml přípravku DIPRIVAN obsahuje přibližně 0,1 g tuku.

Diprivan obsahuje 0,0018 mmol sodíku v 1 ml emulze.

Nejsou k dispozici data z klinických studií, která by podporovala použití přípravku DIPRIVAN k sedaci v průběhu resuscitační péče u dětí s krupem a epiglottitidou.

EDTA je chelatační činidlo vytvářející cheláty s kationty kovů včetně zinku. Při dlouhodobé aplikaci přípravku DIPRIVAN je proto nutné uvažovat o suplementaci zinku, především u pacientů s predispozicí ke karenci zinku, tj. při popáleninách, průjmech a/nebo septických stavech.

Diprivan není určen k podávání v průběhu těhotenství. Přípravek není určen pro podávání kojícím ženám; údaje o jeho bezpečnosti pro kojence nejsou zatím k dispozici.

#### *Další upozornění:*

DIPRIVAN neobsahuje protimikrobiální přísady a není proto vyloučen růst mikroorganismů po otevření přípravku.

Pokud se DIPRIVAN aspiruje, musí se nasát do sterilní injekční stříkačky za aseptických podmínek. Po odlomení ampulky nebo otevření lahvičky je nutné okamžitě připojit infuzní soupravu a přistoupit k aplikaci. Aseptické podmínky je nutné udržovat po celou dobu aplikace. Jiné infuzní přípravky přidávané do infuze přípravku DIPRIVAN je nutné zaústit v blízkosti zaústění kanyly (místa vpichu). DIPRIVAN nelze podávat přes mikrobiální filtry.

DIPRIVAN a injekční stříkačky obsahující DIPRIVAN jsou určeny pro jednorázové použití, tj. pro jednoho pacienta. V souladu s pokyny pro lipidové emulze obecně nesmí doba jedné infuze přesáhnout 12 hodin. Při ukončení aplikace nebo po 12 hodinách (alternativa, která nastane dříve) je nutné nespotřebovaný podíl přípravku i infuzní soupravu bezpečně zlikvidovat a nahradit podle potřeby.

## **UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

Naředěný přípravek je nutné spotřebovat v průběhu 6 hodin.

## **VAROVÁNÍ**

DIPRIVAN nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Přípravek je nutno uchovávat mimo dosah a dohled dětí.

## **BALENÍ**

DIPRIVAN 1%: 5x20 ml, 1x50 ml.

DIPRIVAN 2%: 1x50 ml.

## **DATUM POSLEDNÍ REVIZE**

2.12.2009

© AstraZeneca 2009

Registrovaná ochranná známka DIPRIVAN je majetkem AstraZeneca plc.

Referenční číslo dokumentu: 02122009PIL

**PŘEKLAD ZKRATEK UVEDENÝCH NA VNĚJŠÍM OBALU**

LOT: číslo šarže

MADE: datum výroby

EXP: datum uplynutí doby použitelnosti