

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Diprivan 10 mg/ml injektions-/infusionsvätska, emulsion
Diprivan 20 mg/ml injektions-/infusionsvätska, emulsion

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller propofol 10 mg respektive 20 mg.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml innehåller:

100 mg sojaolja
0,055 mg natriumedetat
0,07 mg natriumhydroxid

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, emulsion

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Beredningsformen med 10 mg/ml

Diprivan är ett kortverkande intravenöst allmänanestetikum för:

- induktion och underhåll av allmän anestesi hos vuxna och barn över 1 månad.
- sedering vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, ensamt eller i kombination med lokal eller regional anestesi hos vuxna och barn över 1 månad.
- sedering av ventilerade patienter över 16 år på intensivvårdsavdelning.

Beredningsformen med 20 mg/ml

Diprivan är ett kortverkande intravenöst allmänanestetikum för:

- induktion och underhåll av allmän anestesi hos vuxna och barn över 3 år.
- sedering vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp, ensamt eller i kombination med lokal eller regional anestesi hos vuxna och barn över 3 år.
- sedering av ventilerade patienter över 16 år på intensivvårdsavdelning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Smärtstillande läkemedel behövs i regel som tillägg till Diprivan.

Diprivan bör enbart ges av eller under ledning av anesthesiologiskt utbildade läkare eller intensivvårdsläkare. Utrustning för säkerställande av livsviktiga funktioner ska finnas tillgänglig.

Doseringen av Diprivan ska titreras gentemot patientsvaret.

Tillförsel av Diprivan ska ej skötas av samma person som utför det diagnostiska/kirurgiska ingreppet.

Diprivan 20 mg/ml ska enbart ges utspädd som infusion och till patienter över 16 år.

Vuxna

Induktion

Normaldos är 1,5-2,5 mg/kg intravenöst med en hastighet av 40 mg/10 sek tills anestesi inträder. Hos patienter med komplicerade sjukdomar (ASA 3 och 4) bör anestesi induceras långsammare, 20 mg/10 sek. Patienter över 55 år kan kräva en lägre induktionsdos.

Totaldosen kan minskas om induktionsdosen ges med en lägre hastighet (20-50 mg/min).

Underhåll av anestesi

Kontinuerlig tillförsel av 0,1-0,2 mg/kg/min (6-12 mg/kg/tim). De första 10-20 minuterna efter induktion kan något högre infusionshastighet krävas. Alternativt kan upprepade bolusdoser om 25-50 mg ges.

Sedering i samband med intensivvård

För sedering i samband med intensivvård rekommenderas att Diprivan ges som kontinuerlig infusion. Infusionshastigheten bör anpassas efter det sedationsdjup som krävs. För de flesta patienter erhålls tillräcklig sedering vid en propofoldos på 0,3-4 mg/kg/timme (se även avsnitt 4.4). Propofol ska inte ges för sedering vid intensivvård till patienter som är 16 år eller yngre (se även avsnitt 4.3).

Sedering vid diagnostiska/kirurgiska ingrepp

Initialt 0,5-1 mg/kg under 1-5 minuter följt av 1,5-4,5 mg/kg/tim.

Äldre patienter

Snabba bolusdoser (enstaka eller upprepade) ska inte ges till äldre patienter eftersom de kan orsaka kardiovaskulär depression.

Induktion av anestesi

Hos äldre patienter är den dos av Diprivan som krävs för induktion av anestesi reducerad. Storleksordningen på reduktionen ska ta i beaktande fysisk status och ålder hos patienten. Den reducerade dosen ska ges med en lägre hastighet och titreras efter svaret.

Underhåll av anestesi/sedering

När Diprivan används för underhåll av anestesi eller sedering ska infusionshastigheten också sänkas. Patienter med ASA grad 3 och 4 kräver ytterligare sänkning i doseringshastighet.

Pediatrik population

Beredningsformen med 10 mg/ml

Allmän anestesi till barn över 1 månad

Induktion av anestesi: För induktion av anestesi ska Diprivan titreras långsamt tills kliniska tecken visar att anestesi har inträtt. Dosen ska justeras efter ålder och/eller kroppsvikt. De flesta patienter över 8 år behöver cirka 2,5 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion av anestesi. Hos yngre barn, speciellt mellan 1 månad och 3 år, kan dosbehoven vara högre (2,5-4 mg/kg kroppsvikt).

Underhåll av allmän anestesi: Anestesi kan underhållas genom administrering av Diprivan genom infusion eller injektion av upprepade bolusdoser för att underhålla erforderligt anestesidjup. Erforderlig administreringshastighet varierar avsevärt mellan patienter men hastigheter i området 9-15 mg/kg/h ger vanligen tillfredsställande anestesi. Hos yngre barn, speciellt mellan 1 månad och 3 år, kan dosbehoven vara högre.

För patienter med ASA 3 och 4 rekommenderas lägre doser (se även avsnitt 4.4).

Sedering vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp på barn över 1 månad

Doser och administreringshastigheter ska anpassas efter erforderligt sederingsdjup och kliniskt svar. De flesta pediatrika patienter kräver 1–2 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion av sedering. Underhåll av sedering kan åstadkommas genom titrering av Diprivaninfusionen till önskad sederingsnivå. De flesta patienter kräver 1,5–9 mg propofol/kg/h. Infusionen kan kompletteras med bolusadministrering av upp till 1 mg/kg kroppsvikt om en snabb ökning av sederingsdjupet erfordras.

Till patienter med ASA 3 och 4 kan lägre doser krävas.

Beredningsformen med 20 mg/ml

Allmän anestesi till barn över 3 år

Induktion av anestesi: För induktion av anestesi ska Diprivan titreras långsamt tills kliniska tecken visar att anestesi har inträtt. Dosen ska justeras efter ålder och/eller kroppsvikt. De flesta patienter över 8 år behöver cirka 2,5 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion av anestesi. Till yngre barn kan dosbehoven vara högre (2,5–4 mg/kg kroppsvikt).

Underhåll av allmän anestesi: Anestesi kan underhållas genom administrering av Diprivan genom infusion för att underhålla erforderligt anestesidjup. Erforderlig administreringshastighet varierar avsevärt mellan patienter men hastigheter i området 9–15 mg/kg/h ger vanligen tillfredsställande anestesi. Till yngre barn kan dosbehoven vara högre.

För patienter med ASA 3 och 4 rekommenderas lägre doser (se även avsnitt 4.4).

Sedering vid diagnostiska och kirurgiska ingrepp på barn över 3 år

Doser och administreringshastigheter ska anpassas efter erforderligt sederingsdjup och kliniskt svar. De flesta pediatrika patienter kräver 1–2 mg propofol/kg kroppsvikt för induktion av sedering. Underhåll av sedering kan åstadkommas genom titrering av Diprivaninfusionen till önskad sederingsnivå. De flesta patienter kräver 1,5–9 mg propofol/kg/h.

Till patienter med ASA 3 och 4 kan lägre doser krävas.

Lägre doser av Diprivan kan krävas då preparatet används som tillägg till regional anestesi. Diprivan kan användas efter premedicinering av patienten samt i kombination med inhalationsanestetika, spinal och epidural anestesi, muskelavslappande medel och analgetika.

Målstyrd infusion hos vuxna

Diprivan kan administreras med TCI (Target Controlled infusion) med hjälp av Diprifusor TCI system samt Diprifusor TCI programvara. Systemet kan enbart användas med förfyllda sprutor som innehåller Diprivan 1 eller 2 % för injektion. Diprifusor TCI systemet justerar automatiskt infusionshastigheten så att vald koncentration av Diprivan uppnås. Användare behöver känna till användarmanualen för infusionspumpen, administration av Diprivan med TCI och den korrekta användningen av systemet. Alternativa administreringsmetoder kan vara tillgängliga för vissa Diprifusors, varav endast målstyrd infusion utifrån önskad koncentration i blod rekommenderas.

Med Diprifusor TCI systemet söker man uppnå en viss induktionshastighet och ett visst anestesidjup genom att propofolkoncentrationen i blodet styrs mot en i förväg specificerad nivå. Aktuell hastighet (mg/min) och mängd (mg) tillförd propofol för att nå denna målnivå beräknas kontinuerligt av Diprifusor TCI systemet. På grund av farmakodynamiska och farmakokinetiska olikheter hos patienter måste svaret på den valda målkoncentrationen av propofol kontinuerligt utvärderas och doseringen vid behov justeras.

Diprifusor TCI-systemet förutsätter att den initiala propofolkoncentrationen är noll. Därför bör systemet endast användas när så är fallet.

Tillförsel av Diprivan med Diprifusor TCI (Target Controlled Infusion) är begränsad till vuxna vid induktion och underhåll av allmän anestesi, till vuxna vid sedering i samband med diagnostiska/kirurgiska ingrepp samt för sedering av vuxna respiratorbehandlade patienter i samband med intensivvård. Metoden rekommenderas ej för bruk till patienter 16 år eller yngre.

Tillägg av smärtstillande behandling behövs i regel. Detta minskar behovet av propofol för underhåll av anestesi/sedation.

Induktion och underhåll av allmän anestesi

Hos vuxna patienter under 55 år induceras allmän anestesi vanligen med en målkoncentration av propofol i blod på 4-8 mikrog/ml. En initial målkoncentration av 4 mikrog/ml rekommenderas för premedicerade och 6 mikrog/ml för icke premedicerade patienter. Induktionstiden med dessa nivåer är vanligen 1-2 minuter. Högre nivåer ger en snabbare induktion av anestesi men ger också mer påtaglig hemodynamisk och respiratorisk påverkan.

En lägre initial induktionsnivå ska användas hos patienter över 55 år och hos patienter med komplicerade sjukdomar (ASA 3 och 4). Målkoncentrationen i blodet kan sedan ökas gradvis med 0,5-1,0 mikrog/ml och 1 minuts intervall till induktion.

En målkoncentration i blodet på 3-6 mikrog/ml ger vanligen tillfredställande underhåll av anestesi. Blodkoncentrationen av propofol är vid uppvaknandet vanligen 1-2 mikrog/ml. Den påverkas av mängden smärtstillande behandling som givits.

Sedering vid diagnostiska/kirurgiska ingrepp

En propofolkoncentration i blod på 0,5-2,5 mikrog/ml krävs i allmänhet. Nivån ska titreras efter patientsvaret för att uppnå erforderat sedationsdjup.

En initial blodkoncentration i den övre delen av den rekommenderade skalan tillåter en snabbare induktion av sederingen. En initial blodkoncentration i den lägre delen av skalan ska användas på äldre patienter med ASA grader 3 och 4.

Sedering med Diprifusor TCI bör ej användas när spontana rörelser hos patienten måste undvikas exempelvis ögonkirurgi.

Sedering vid intensivvård

Vanligtvis krävs en målkoncentration av propofol i blod på 0,2-2 mikrogram/ml (se även avsnitt 4.4).

Tillförseln bör börja på en låg målnivå för att sedan titreras efter patientsvaret tills erforderat sedationsdjup uppnås.

Om Diprifusor TCI-systemet har använts för anestesi kan man fortsätta att använda det i den postoperativa perioden för sedering under intensivvård, med lämpligt val av målkoncentration.

Behandlingskontroll

Lokalt kan smärta förekomma under den intravenösa tillförseln. Smärtan kan dock minimeras genom samtidig tillförsel av lidokain och/eller genom injektion i större vener på underarmen eller i armbågsvecket.

Vid längre tids behandling bör patientens förmåga att eliminera fett kontrolleras. Diprivan 10 mg/ml och 20 mg/ml innehåller 0,1 g fett per ml. Detta bör beaktas då annan fettemulsion ges samtidigt.

4.3 Kontraindikationer

Diprivan är kontraindicerat till patienter med känd överkänslighet mot propofol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Diprivan innehåller sojaolja. Läkemedlet ska därför inte användas till personer som är allergiska mot jordnötter eller soja.

Diprivan får inte användas för sedering i samband med intensivvård till patienter som är 16 år eller yngre (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Diprivan ska ges av personer med utbildning inom anestesi (eller, där så är lämpligt, läkare med utbildning i vård av patienter inom intensivvård).

Patienterna ska övervakas konstant och utrustning för upprätthållande av öppen luftväg, artificiell ventilation, oxygenberikning och annan återupplivningsutrustning ska alltid finnas lätt tillgänglig. Diprivan får inte administreras av den person som utför det diagnostiska eller kirurgiska ingreppet.

Missbruk och beroende av propofol har rapporterats, främst hos sjukvårdspersonal. Som för andra allmänanestetika kan administrering av propofol, utan vana av att hålla fria luftvägar, resultera i fatala komplikationer.

När Diprivan administreras för medveten sedering, vid kirurgiska och diagnostiska ingrepp, ska patienterna övervakas kontinuerligt med avseende på tidiga tecken på hypotoni, luftvägsobstruktion och sänkt syrgasmättnad.

Liksom med andra sederande medel kan det förekomma ofrivilliga rörelser hos patienten när Diprivan används för sedering under kirurgiska ingrepp. Vid operativa ingrepp där sådana rörelser inte är acceptabla måste anestestekniken anpassas med hänsyn till detta.

Efter användning av Diprivan måste man låta det gå tillräckligt lång tid för att patienten ska återhämta sig helt innan han/hon skrivs ut. I mycket sällsynta fall kan användning av Diprivan ge upphov till en period av postoperativ medvetlöshet, som kan vara förenad med en förhöjd muskeltonus. Detta kan förekomma med eller utan en föregående vakenhetsperiod. Även om uppvaknandet sker spontant måste man ge lämplig behandling för en medvetlös patient.

Propofolinducerad försämring kan i allmänhet inte påvisas efter 12 timmar. Man måste ta hänsyn både till effekterna av Diprivan, själva ingreppet, andra samtidiga läkemedel samt patientens ålder och tillstånd när man ger råd till patienterna angående:

- Det lämpliga i att patienten har sällskap när han/hon lämnar den plats där administreringen skett
- Valet av tidpunkt för att återuppta arbetsuppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet eller är riskfyllda, t.ex. bilkörning
- Användning av andra medel som kan ha sederande effekt (t.ex. bensodiazepiner, opiater, alkohol)

Liksom med andra intravenösa anestesimedel bör försiktighet iakttas med patienter med nedsatt hjärt-, andnings-, njur- eller leverfunktion och med hypovolemiska eller svaga patienter. Propofolclearance är blodflödesberoende, och därför kommer samtidig medicinering som sänker hjärtminutvolymen även att minska propofolclearance.

Diprivan saknar vagolytisk effekt och har rapporterats ge bradykardi (ibland svår) och även asystoli. Man bör överväga intravenös administrering av ett antikolinergikum före induktion eller under underhåll av anestesi, särskilt i situationer där man kan vänta sig vaguspåslag eller när Diprivan används tillsammans med andra läkemedel som kan ge upphov till bradykardi.

När Diprivan administreras till en patient med epilepsi kan det finnas en risk för krampanfall.

Klinisk nytta måste ställas i relation till risker hos patienter med rubbningar i fettmetabolismen och vid andra tillstånd där fettemulsioner ska användas med försiktighet.

Pediatrisk population

Användning av Diprivan rekommenderas ej till nyfödda barn, eftersom denna patientpopulation ej har studerats fullständigt. Farmakokinetiska data (se avsnitt 5.2) indikerar att clearance är avsevärt nedsatt hos nyfödda med en mycket hög interindividuell variabilitet. En relativ överdosering skulle kunna uppträda efter administrering av de doser som rekommenderas för äldre barn och leda till svår kardiovaskulär depression.

Diprivan 20 mg/ml rekommenderas ej för användning till barn under 3 år, eftersom det är svårt att titrera små volymer.

Propofol får inte ges för sedering vid intensivvård till patienter som är 16 år eller yngre, eftersom säkerhet och effekt för propofol för sedering i denna åldersgrupp inte har visats (se avsnitt 4.3).

Råd angående vård på intensivvårdsavdelning

Vid användning av infusioner med propofolemulsion för IVA-sedering har metabola störningar och händelser av organsvikt, som kan leda till döden, förekommit. Rapporter har inkommit om vuxna patienter som på liknande sätt drabbats av metabolisk acidosis, rabdomyolys, hyperkalemi, hepatomegali, njursvikt, hyperlipidemi, hjärtarytmi, EKG av Brugada-typ (förhöjt ST-segment och inverterad T-våg) och snabbt tilltagande hjärtsvikt som vanligen inte svarar på inotrop understödande behandling. Kombinationerna av dessa händelser har benämnts propofolinfusionssyndrom (PIS). Dessa händelser sågs främst hos patienter med allvarliga skullskador och barn med luftvägsinfektioner som fick doser som översteg dem som rekommenderas till vuxna för sedering på intensivvårdsavdelning.

Patienterna som drabbades av dessa biverkningar var huvudsakligen (men inte uteslutande) allvarligt skullskadade patienter med förhöjt intrakraniellt tryck. Efter att ha varit sederade mer än 58 timmar med doser över 5 mg/kg/timme. Denna dos överstiger den maximala dos av 4 mg/kg/timme som för närvarande rekommenderas för sedering inom intensivvård. 4 mg/kg/timme motsvarar en koncentration i blod vid målstyrd infusion av cirka 2 mikrogram/ml.

Följande förefaller vara de främsta riskfaktorerna för utveckling av dessa biverkningar: nedsatt syretillförsel till vävnaderna; allvarlig neurologisk skada och/eller sepsis; höga doser av ett eller flera av följande läkemedel: vasokonstriktorer, steroider, inotropa medel och/eller Diprivan (vanligen vid doseringshastigheter över 4 mg/kg/h under mer än 48 timmar).

Förskrivare ska noga uppmärksamma dessa händelser hos patienter med ovanstående riskfaktorer och omedelbart avbryta propofol när ovanstående tecken utvecklas. Alla sederande och terapeutiska medel som används på intensivvårdsavdelningen (IVA) måste titreras så att man upprätthåller optimala parametrar för syretillförsel och hemodynamik. Patienter med förhöjt intrakraniellt tryck bör ges lämplig behandling för att kontrollera det cerebrala perfusionstrycket om behandlingen ändras. Behandlande läkare påminns att om möjligt ej överskrida en dosering på 4 mg/kg/h.

Lämplig vård måste sättas in för patienter med rubbningar i fettmetabolismen och vid andra tillstånd där lipidemulsioner måste användas med försiktighet.

Det rekommenderas att man monitorerar blodlipidnivåerna om propofol ges till patienter som tros löpa särskild risk för fettöverblastning. Administreringen av propofol måste justeras på lämpligt sätt om monitoreringen indikerar att fett inte elimineras på ett adekvat sätt från kroppen. Om patienten behandlas med annan intravenös lipid samtidigt, måste man minska mängden av denna för att ta hänsyn till den mängd lipid som infunderas som en del av propofolberedningen; 1,0 ml DIPRIVAN innehåller cirka 0,1 g fett.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med mitokondriell sjukdom. Dessa patienter kan ha en benägenhet för exacerbationer av sin sjukdom när de genomgår anestesi, kirurgi och IVA-vård. För sådana patienter rekommenderas att man upprätthåller normotermi, tillför kolhydrater och hydrerar

patienten väl. De tidiga manifestationerna vid exacerbation av mitokondriell sjukdom kan likna dem vid ”propofolinfusionsyndromet”.

Diprivan innehåller inte konserveringsmedel vilket vid felaktig hantering kan underlätta växt av mikroorganismer. EDTA (natriumedetat) kelatbinder metalljoner, inklusive zink, och sänker den mikrobiella tillväxthastigheten. Under långvarig administrering med Diprivan bör man överväga behovet av zinktillskott, särskilt till patienter som är predisponerade för zinkbrist, såsom de med brännskador, diarré och/eller omfattande sepsis.

När Diprivan ska aspireras måste det dras upp aseptiskt i en steril injektionsspruta eller ges omedelbart efter det att man öppnat ampullen eller brutit förseglingen på injektionsflaskan. Administreringen måste påbörjas omedelbart. Aseptik måste upprätthållas för både Diprivan och infusionsutrustningen under hela infusionsperioden. Alla eventuella infusionsvätskor som tillsätts till Diprivanledningen måste administreras nära kanylstället. Diprivan får ej administreras via ett mikrobiologiskt filter.

Diprivan och injektionssprutor med propofol är avsedda för engångsbruk på en enskild patient. I enlighet med fastställda riktlinjer för andra lipidemulsioner får en enskild infusion av Diprivan ej pågå längre än 12 timmar. I slutet av proceduren, eller efter 12 timmar, beroende på vilket som inträffar först, måste både Diprivanreservoaren och infusionsledningen kasseras och vid behov ersättas.

Infusion med spädd Diprivan 10 mg/ml ska vara avslutad inom 6 timmar och med outspädd Diprivan inom 12 timmar.

Se även avsnitt 6.6.

Diprivan innehåller natrium och sojaolja

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per milliliter, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

Diprivan innehåller sojaolja. Läkemedlet ska därför inte användas till personer som är allergiska mot jordnötter eller soja.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diprivan har använts i kombination med spinal- och epiduralanestesi och med vanligt förekommande premedicineringar, neuromuskulärt blockerande läkemedel, inhalationsanestetika och analgetika; ingen farmakologisk inkompatibilitet har iakttagits. Lägre doser av Diprivan kan krävas i fall där man använder allmän anestesi eller sedering som komplement till tekniker med regional anestesi. Uttalad hypotoni har rapporterats efter narkosinduktion med propofol hos patienter som behandlades med rifampicin. Behov av lägre propofoldoser har observerats hos patienter som tar valproat. När läkemedlen används samtidigt bör en minskning av dosen propofol övervägas.

Ett behov av lägre propofoldoser har observerats hos patienter som tar midazolam. Samtidig administrering av propofol och midazolam resulterar sannolikt i förstärkt sedering och andningsdepression. Vid samtidig användning, bör en minskad dos av propofol övervägas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten hos Diprivan under graviditet har ej fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Diprivan ska ej ges till gravida kvinnor utom när det är absolut nödvändigt. Diprivan passerar över placentan och kan förorsaka neonatal depression. Diprivan kan dock användas under en framkallad abort.

Amning

Studier på ammande mödrar visade att små mängder av propofol utsöndras i bröstmjolk. Kvinnor ska därför inte amma under 24 timmar efter administrering av Diprivan. Mjolk som produceras under denna period ska kasseras.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienten ska informeras om att förmågan att utföra arbetsuppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom bilkörning eller användning av maskiner, kan vara nedsatt en tid efter användning av Diprivan.

Propofolinducerad nedsättning kan i allmänhet inte påvisas efter 12 timmar (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Under uppvaknandet förekommer illamående och kräkningar hos 2-3% av patienterna. Biverkningar redovisas nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ och $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$ och $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) mycket sällsynt ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Induktion och underhåll av anestesi eller sedering med Diprivan sker vanligen smidigt med minimala tecken på excitation. De vanligaste rapporterade biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av ett anestetikum/sedativum, såsom hypotoni. Karaktären, svårighetsgraden och incidensen för de biverkningar som observeras hos patienter som behandlas med Diprivan kan vara kopplade till patientens tillstånd och till de kirurgiska och terapeutiska procedurer som utförs.

Tabell över biverkningar

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet:</i>	Mycket sällsynta	Anafylaxi – kan inbegripa angioödem, bronkospasm, erytem och hypotoni
	Ingen känd frekvens (9)	Anafylaktisk chock
<i>Metabolism och nutrition:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Metabolisk acidosis (5), hyperkalemi (5), hyperlipidemi (5)
<i>Psykiska störningar:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Euforisk sinnestämning, drogmissbruk och drogberoende (8)
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	Vanliga	Huvudvärk under återhämtningsfasen
	Sällsynta	Epileptiforma rörelser, inklusive kramper och opistotonus under induktion, underhåll och återhämtning
	Mycket sällsynta	Postoperativ medvetslöshet
	Ingen känd frekvens (9)	Ofrivilliga rörelser
<i>Hjärtat:</i>	Vanliga	Bradykardi (1)
	Mycket sällsynta	Lungödem
	Ingen känd frekvens (9)	Hjärtarytmi (5), hjärtsvikt (5), (7)
<i>Blodkärl:</i>	Vanliga	Hypotoni (2)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
	Mindre vanliga	Trombos och flebit
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	Vanliga	Transient apné under induktion
	Ingen känd frekvens (9)	Andningsdepression (dosberoende)
<i>Magtarmkanalen:</i>	Vanliga	Illamående och kräkningar under återhämtningsfasen
	Mycket sällsynta	Pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Hepatomegali (5)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	Ingen känd frekvens (9)	Rabdomyolys (3), (5)
<i>Njurar och urinvägar:</i>	Mycket sällsynta	Missfärgning av urinen efter långvarig administrering
	Ingen känd frekvens (9)	Njursvikt (5)
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel:</i>	Mycket sällsynta	Sexuell hämningslöshet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	Mycket vanliga	Lokal smärta efter induktion (4)
	Mycket sällsynta	Vävnadsnekros (10) efter oavsiktlig extravaskulär administrering
	Ingen känd frekvens (9)	Lokal smärta, svullnad, efter oavsiktlig extravaskulär administrering
<i>Undersökningar:</i>	Ingen känd frekvens (9)	EKG av Brugada-typ (5), (6)
<i>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer:</i>	Mycket sällsynta	Postoperativ feber

- (1) Allvarlig bradykardi är sällsynt. Det har förekommit isolerade rapporter om progression till asystoli.
- (2) Ibland kan hypotonin kräva användning av intravenösa vätskor och sänkning av administreringshastigheten av Diprivan.
- (3) Mycket sällsynta rapporter om rabdomyolys har mottagits i fall där Diprivan har givits i doser över 4 mg/kg/h för sedering på IVA.
- (4) Smärtan kan minimeras genom samtidig tillförsel av lidokain och/eller genom injektion i större vener på underarmen eller i armbågsvecket
- (5) Kombinationer av dessa biverkningar, rapporterade såsom ”propofolinfusionssyndrom”, kan ses hos allvarligt sjuka patienter som ofta har multipla riskfaktorer för utveckling av biverkningar; se avsnitt 4.4.
- (6) EKG av Brugada-typ – förhöjt ST-segment och inverterad T-våg i EKG.
- (7) Snabbt progredierande hjärtsvikt (i vissa fall med fatal utgång) hos vuxna. Hjärtsvikten i sådana fall svarade vanligen inte på inotrop understödjande behandling.
- (8) Missbruk och drogberoende av propofol, främst hos sjukvårdspersonal.
- (9) Ingen känd frekvens, eftersom den inte kan beräknas från tillgängliga data från kliniska studier.

⁽¹⁰⁾ Nekros har rapporterats i fall där vävnadsviabiliteten har varit nedsatt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Accidentell överdosering kan ge försämrad hjärt- och andningsverksamhet. Vid andningsdepression ges syrgasbehandling. Vid nedsatt kardiovaskulär funktion sänks patientens huvudända och i svårare fall ges vätska och blodtryckshöjande medel.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allmänanestetika, ATC-kod: N01AX10
Propofol (2,6-diisopropylfenol) är en substituerad fenol som vid intravenös tillförsel ger anestesi. Verkningsmekanismen för propofol är ej känd men troligen utövas effekten via en icke-specifik membranbinding av substansen.

Intravenös tillförsel av propofol ger snabb anestesi, inom cirka 30 sekunder, och effekten varar cirka 5-10 minuter. Uppvaknandet efter anestesi sker vanligen snabbt och i synnerhet efter längre anestasier är tiden från sista dos till vakenhet kortare än vid underhåll av anestesi med barbiturater. Vidare erhålls en snabb återhämtning efter anestesi med en låg frekvens av illamående, kräkningar och huvudvärk.

I allmänhet ger anestesi med Diprivan mindre postoperativt illamående och kräkningar än användandet av inhalationsmedel. Detta är sannolikt relaterat till en antiemetisk effekt hos propofol.

I allmänhet ger propofol en sänkning av medelartärtryck och en obetydlig förändring av hjärtfrekvensen. De hemodynamiska parametrarna är emellertid relativt stabila vid underhåll av anestesi med propofol. Propofol reducerar cerebralt blodflöde och metabolism liksom intrakraniellt tryck. Reduktion av intrakraniellt tryck är störst hos patienter med höga utgångsvärden. Preliminära data från korttidstillförsel tyder inte på att propofol påverkar binjurebarksfunktionen.

Publicerade djurstudier av ett antal anestesi/sederande läkemedel har rapporterat biverkningar på hjärnans utveckling under tidigt stadiet i livet (se avsnitt 5.3).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Propofol distribueras i stor omfattning och elimineras snabbt från kroppen (total kroppsclearance: 1,5–2 liter/minut). Eliminationen sker genom metaboliska processer, huvudsakligen i levern där den är blodflödesberoende, varvid det bildas inaktiva konjugat av propofol och motsvarande kinol, vilka utsöndras i urinen.

Propofol har en linjär kinetik inom det rekommenderade dosintervallet. Proteinbindningsgraden är 97-98%. Eliminationen av propofol efter bolusdos eller avslutad infusion beskrivs bäst av en modell med tre

compartments. Initialt ses en mycket snabb distributionsfas (halveringstid 2-4 minuter), följd av en snabb eliminationsfas (halveringstid 30-60 minuter) och avslutad med en mer långsam eliminationsfas. Den sista fasen representerar en redistribution av propofol från vävnader med låg perfusion. Clearance för propofol är hos vuxna cirka 23 ml/kg/minut och cirka 50% högre hos barn. Propofol metaboliseras fullständigt till inaktiva konjugat samt motsvarande kinon vilka utsöndras via urinen.

Efter en enstaka dos på 3 mg/kg intravenöst ökade propofolclearance/kg kroppsvikt med åldern enligt följande: Medianclearance var avsevärt lägre hos nyfödda under 1 månads ålder (n=25) (20 ml/kg/min) än hos äldre barn (n= 6, åldersintervall 4 månader-7 år). Dessutom var den interindividuella variabiliteten avsevärd hos nyfödda (intervall 3,7-78 ml/kg/min). På grund av dessa begränsade studiedata som indikerar en stor variabilitet kan inga dosrekommendationer ges för denna åldersgrupp.

Medianclearance av propofol hos äldre barn efter en enstaka bolusdos på 3 mg/kg var 37,5 ml/min/kg (4-24 månader) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11-43 månader) (n=6), 48 ml/min/kg (1-3 år) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4-7 år) (n=10), jämfört med 23,6 ml/min/kg hos vuxna (n=6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Publicerade djurstudier (inklusive primater) med doser som ger lätt till måttlig anestesi visar att användning av anestetika under perioden av snabb hjärntillväxt eller synaptogenes leder till cellförlust hos den utvecklande hjärnan, vilket kan vara förknippat med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är inte känd.

Propofol har prövats kliniskt i mycket stor omfattning. All relevant information för förskrivaren återfinns i övriga delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml innehåller: sojaolja, raffinerad 100 mg, renade äggfosfatider 12 mg, glycerol 22,5 mg, natriumedetat 0,055 mg, natriumhydroxid till pH 6-8,5, vatten för injektionsvätskor ca 1 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

Diprivan 20 mg/ml ska enbart ges utspädd som infusion. Diprivan 10 mg/ml kan användas utspädd eller spädas med glukos infusionsvätska 50 mg/ml utan andra tillsatser. Spädningens propofolkoncentration får ej understiga 2 mg/ml, dvs högst 4 delar glukoslösning per del Diprivan. Diprivan 10 mg/ml kan blandas med lidokain 10 mg/ml i förhållandet 20:1 omedelbart före administreringen.

Diprivan 10 mg/ml kan blandas med alfentanil 0,5 mg/ml i förhållandet 20:1 upp till 50:1.

Atrakurium och mivakurium ska ej ges genom samma kanyl som Diprivan utan föregående spolning.

6.3 Hållbarhet

Diprivan 10 mg/ml ampull och injektionsflaska: 3 år

Diprivan 10 mg/ml förfylld spruta: 3 år

Diprivan 20 mg/ml injektionsflaska och förfylld spruta: 2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid 2°C - 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Diprivan 10 mg/ml

Ampull, glas, 5x20 ml

Injektionsflaska, glas 50 ml

Förfylld spruta, glas (för sprutpump) 50 ml

Diprivan 20 mg/ml
Injektionsflaska, glas 50ml
Förfylld spruta, glas (för sprutpump) 50 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Diprivan ska användas tillsammans med olika tekniker för infusionskontroll.

Innehållet skakas före användning. Diprivan innehåller inte konserveringsmedel vilket vid felaktig hantering kan underlätta växt av mikroorganismer. Uppdragning, eventuell blandning och tillförsel av Diprivan ska göras aseptiskt och utan dröjsmål.

Infusion med spädd Diprivan 10 mg/ml ska vara avslutad inom 6 timmar och med outspädd Diprivan inom 12 timmar.

Överblivet Diprivan ska kasseras och förbrukningsmaterial som använts ska bytas efter varje patient.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Diprivan 10 mg/ml: 10573

Diprivan 20 mg/ml: 12279

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Diprivan 10 mg/ml: 1987-05-08 / 2008-07-07

Diprivan 20 mg/ml: 1994-08-26 / 2008-07-07

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-25