

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
24.01.2018 № 123
Реєстраційне посвідчення
№ UA/12758/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.03.2020 № 630

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИПРОФОЛ®
(DIPROFOL)

Склад:

діюча речовина: propofol;

1 мл емульсії містить пропофолу 10 мг;

допоміжні речовини: олія соєва, лецитин яєчний, гліцерин, кислота олеїнова, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Емульсія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: однорідна емульсія білого кольору. Емульсія не має виявляти ознак розшарування.

Фармакотерапевтична група. Засоби для загальної анестезії. Код АТХ N01A X10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Пропофол (2,6-диізопропілфенол) – це засіб для загальної анестезії короткої дії зі швидким настанням ефекту приблизно протягом 30 секунд. Вихід з наркозу зазвичай швидкий. Механізм дії, як і в інших засобів для загальної анестезії, недостатньо вивчений. Однак вважається, що пропофол реалізує седативний та наркотичний ефекти шляхом позитивного впливу на інгібуючу функцію нейротрансмітера гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) через полегшення взаємодії останнього з ліганд-активованими ГАМК_A-рецепторами.

Фармакодинамічні властивості.

Зазвичай при застосуванні пропофолу 1 % для індукції та підтримки анестезії спостерігаються зниження середнього артеріального тиску та незначні зміни частоти серцевих скорочень. Однак параметри гемодинаміки за нормальних умов залишаються відносно стабільними протягом підтримки анестезії, а кількість випадків виникнення небажаних гемодинамічних реакцій невелика.

Хоча після введення пропофолу 1 % може розвинутиися пригнічення дихання, будь-які реакції є якісно подібними до таких при застосуванні інших засобів для внутрішньовенної анестезії та легко корегуються у клінічній практиці.

Пропофол 1 % знижує мозковий кровообіг, внутрішньочерепний тиск та метаболізм мозку. Зниження внутрішньочерепного тиску більш виражене у пацієнтів з початковим підвищеним внутрішньочерепним тиском.

Клінічна безпека та ефективність.

Вихід з наркозу зазвичай швидкий та характеризується швидким відновленням когнітивних функцій з малою кількістю випадків головного болю та післяопераційних нудоти і блювання. Загалом при застосуванні пропофолу 1 % післяопераційні нудота і блювання спостерігаються рідше, ніж при використанні засобів для інгаляційного наркозу. Існують дані, що це може бути пов'язано зі зниженим еметогенним потенціалом пропофолу.

Пропофол 1 % не пригнічує синтез гормонів кори надниркових залоз у клінічно застосовуваних концентраціях.

Педіатрична популяція.

Дані досліджень анестезії із застосуванням пропофолу дітям вказують на збереження безпеки та ефективності при тривалості наркозу до 4 годин. Згідно з опублікованими даними лікарський засіб можна застосовувати дітям при проведенні тривалих процедур без змін безпеки або ефективності останнього.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

При застосуванні пропофолу 1 % для підтримки анестезії концентрація у крові асимптотично наближається до рівноважного стану для даної швидкості введення.

Розподіл.

Пропофол широко розподіляється та швидко виводиться з організму (загальний кліренс становить 1,5–2,0 л/хв).

Виведення.

Зниження концентрацій пропофолу після болюсного введення дози або завершення інфузії можна описати за допомогою відкритої трикамерної моделі з дуже швидким розподілом (період напіврозподілу 2–4 хвилини), швидким виведенням (період напівелімінації 30–60 хвилин) та більш повільною кінцевою фазою, яка характеризує перерозподіл пропофолу зі слабкоперфузованої тканини.

Кліренс реалізується шляхом метаболічних процесів, здебільшого у печінці, де він є залежним від кровообігу, з утворенням неактивних кон'югатів пропофолу та відповідного хінолу, які виводяться з сечею.

Після внутрішньовенного введення одноразової дози 3 мг/кг кліренс пропофолу на 1 кг маси тіла збільшується з віком за даним принципом: середній кліренс значно нижчий у новонароджених віком < 1 місяця (n = 25) (20 мл/кг/хв) у порівнянні зі старшими дітьми (n = 36, віковий діапазон: 4 місяці – 7 років). Крім того, у новонароджених відзначалася мінливість даного параметра між пацієнтами (діапазон 3,7–78 мл/кг/хв). Через ці обмежені дані клінічних досліджень, які вказують на значну мінливість, для даної групи пацієнтів не можна надати рекомендацій щодо дозування.

Середній кліренс пропофолу у старших дітей після одноразового болюсного введення дози 3 мг/кг становив 37,5 мл/кг/хв (4–24 місяці) (n = 8), 38,7 мл/кг/хв (11–43 місяці) (n = 6), 48 мл/кг/хв (1–3 роки) (n = 12), 28,2 мл/кг/хв (4–7 років) (n = 10) у порівнянні з 23,6 мл/кг/хв у дорослих (n = 6).

Лінійність.

При застосуванні Дипрофолу® 1 % зі швидкістю інфузії у рекомендованому діапазоні фармакокінетика лікарського засобу лінійна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Як засіб загальної анестезії короткочасної дії препарат вводять внутрішньовенно для:

- індукції та підтримання загальної анестезії у дорослих та дітей віком > 1 місяця;
- седатії при проведенні діагностичних та хірургічних процедур, окремо або у комбінації з лікарськими засобами для місцевої чи загальної анестезії, у дорослих та дітей віком > 1 місяця;
- седатії пацієнтів віком > 16 років, яким проводять штучну вентиляцію легенів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин.

Дитячий вік до 1 місяця (для індукції та підтримання загальної анестезії).

Дипрофол® 1 % містить олію соєву та не призначений до застосування пацієнтам з гіперчутливістю до арахісу чи сої.

Дипрофол® 1 % не слід застосовувати з метою седації пацієнтам віком ≤ 16 років, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дипрофол® 1 % застосовували в комбінації з лікарськими засобами для спінальної та епідуральної анестезії, а також часто використовуваними засобами для премедикації, міорелаксантами, засобами для інгаляційного наркозу та анальгетиками – випадки фармакологічної несумісності не спостерігалися. При застосуванні загальної анестезії у комбінації з місцевими анестетиками можна призначати менші дози Дипрофолу® 1 %. Випадки вираженої гіпертензії спостерігалися при застосуванні пропофолу в пацієнтів, які приймали рифампіцин.

Сумісне застосування з іншими лікарськими засобами, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС), наприклад, лікарськими засобами для премедикації, засобами для інгаляційного наркозу та анальгетиками, може призвести до посилення седативного, анальгетичного ефектів, а також пригнічувального впливу Дипрофолу® 1 % на функцію серцево-судинної та дихальної систем (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Дипрофол® 1 % повинен вводити спеціаліст, який має досвід проведення анестезії (або, за необхідності, лікар з досвідом роботи у відділенні інтенсивної терапії).

Слід проводити постійне спостереження за станом пацієнта. Обладнання для забезпечення прохідності дихальних шляхів пацієнта, штучної вентиляції легенів, подачі кисню та проведення інших реанімаційних заходів має бути завжди доступним та готовим до використання. Дипрофол® 1 % не повинна вводити та сама особа, що проводить діагностичну або хірургічну процедуру.

Повідомлялося про випадки зловживання та розвитку медикаментозної залежності від пропофолу, переважно серед медичних працівників. Як і у разі застосування інших лікарських засобів для загальної анестезії, введення Дипрофолу® 1 % без підтримки функції дихання може призвести до розвитку ускладнень з боку дихальної системи, які загрожують життю.

При введенні Дипрофолу® 1 % для седації без втрати свідомості для проведення хірургічних або діагностичних процедур слід проводити моніторинг стану пацієнта щодо ранніх ознак гіпотензії, порушення прохідності дихальних шляхів та зниження насичення киснем.

Як і у разі застосування інших лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему, при застосуванні Дипрофолу® 1 % для седації під час хірургічних процедур у пацієнта можуть виникати мимовільні рухи. При проведенні процедур, які вимагають іммобілізації, такі рухи можуть становити небезпеку для хворого.

До виписування пацієнта має пройти достатньо часу, щоб лікар міг переконатися у повному відновленні функцій організму після застосування Дипрофолу® 1 %. Дуже рідко застосування Дипрофолу® 1 % може бути пов'язане з післяопераційною втратою свідомості, що може супроводжуватися підвищенням тону мускулатури. Даному стану може передувати період безсоння. Хоча цей стан проходить спонтанно, слід надавати пацієнту, який втратив свідомість, необхідну допомогу.

Зазвичай порушення функцій, спричинені застосуванням Дипрофолу® 1 %, зникають вже через 12 годин. Слід враховувати ефекти Дипрофолу® 1 %, характер проведеної процедури, прийом супутніх лікарських засобів, вік та стан пацієнта при наданні порад щодо:

- бажаності покинути заклад охорони здоров'я у супроводі інших осіб;
- періоду часу до відновлення діяльності, пов'язаної з виконанням складних або небезпечних завдань, таких як керування транспортними засобами;
- застосування інших лікарських засобів, що можуть пригнічувати центральну нервову систему (наприклад бензодіазепінів, опіатів, спирту етилового).

Як і інші лікарські засоби для внутрішньовенної анестезії, слід з обережністю застосовувати Дипрофол® 1 % пацієнтам з порушенням функції серця, дихання, нирок або печінки, а також гіповолемічним або виснаженим пацієнтам. Кліренс Дипрофолу® 1 % залежить від кровообігу, тому супутнє призначення лікарських засобів, що зменшують серцевий викид, призведе до зниження кліренсу Дипрофолу® 1 %.

Дипрофол® 1 % не має вираженої ваголітичної активності, застосування даного лікарського засобу пов'язане з випадками розвитку брадикардії (в окремих випадках – глибокої) та асистолії. Слід розглянути доцільність внутрішньовенного введення антихолінергічного лікарського засобу перед індукцією або протягом підтримки анестезії, особливо у разі можливого превалювання тонузу блукаючого нерва або застосування Дипрофолу® 1 % сумісно з іншими лікарськими засобами, що можуть спричинити брадикардію.

Як і у разі застосування інших лікарських засобів для внутрішньовенної анестезії та лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему, пацієнтам не слід вживати алкоголь до та щонайменше протягом 8 годин після введення Дипрофолу® 1 %.

Під час болюсного введення лікарського засобу протягом хірургічних процедур особливої обережності слід дотримуватися щодо пацієнтів з гострою дихальною недостатністю або пригніченням дихання.

Сумісне застосування з лікарськими засобами, що пригнічують центральну нервову систему, наприклад зі спиртом етиловим, лікарськими засобами для загальної анестезії та наркотичними анальгетиками, призведе до посилення ефектів пригнічення центральної нервової системи. При комбінованому застосуванні Дипрофолу® 1 % з лікарськими засобами, що пригнічують центральну нервову систему, які вводяться парентерально, може виникнути тяжке пригнічення функції дихальної та серцево-судинної систем. Рекомендується вводити Дипрофол® 1 % після застосування анальгетика, а дозу слід обережно титрувати з урахуванням клінічної відповіді (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Під час індукції анестезії можуть виникнути гіпотензія та тимчасове апное, залежно від дози, проведення заходів премедикації та застосування інших лікарських засобів.

В окремих випадках для усунення гіпотензії може бути потрібне застосування рідин внутрішньовенно та зниження швидкості введення Дипрофолу® 1 % протягом періоду підтримки анестезії.

При введенні Дипрофолу® 1 % пацієнтам з епілепсією існує ризик виникнення судом.

Пацієнтам з порушенням ліпідного обміну та зі станами, при яких слід з обережністю застосовувати жирові емульсії, потрібно надавати відповідну допомогу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Не рекомендується застосовувати при проведенні електросудомної терапії.

Як і у разі застосування інших лікарських засобів для анестезії, протягом виходу з наркозу може спостерігатися сексуальне розгальмування.

Рекомендації щодо застосування пацієнтам у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

Застосування емульсій пропофолу для інфузій для седації у ВІТ пов'язане з різноманітними метаболічними порушеннями та недостатністю різних систем органів, що можуть призвести до летального наслідку. Повідомлялося про розвиток комбінацій таких небажаних явищ: метаболічний ацидоз, рабдоміоліз, гіперкаліємія, гепатомегалія, ниркова недостатність, гіперліпідемія, серцева аритмія, ЕКГ типу Бругада (підвищення сегменту ST та опуклий зубець T) та серцева недостатність, що швидко прогресує і зазвичай нечутлива до підтримуючої терапії інотропами. Комбінація даних явищ називається синдромом інфузії пропофолу і зазвичай спостерігається у пацієнтів з тяжкими травмами голови та дітей з інфекціями дихальних шляхів, які отримували дози, що перевищували рекомендовані дорослим для седації у відділенні інтенсивної терапії.

Головні фактори ризику розвитку даних явищ: зниження постачання тканин киснем; серйозна неврологічна травма та/або сепсис; застосування великих доз одного чи декількох з таких лікарських засобів, як судинозвужувальні препарати, стероїди, інотропи та/або Дипрофол® 1 % (зазвичай у дозах більше 4 мг/кг/год з тривалістю введення більше 48 годин).

Медичні працівники мають бути готові до можливого виникнення даних явищ у пацієнтів з вказаними вище факторами ризику та швидко приймати рішення стосовно зменшення дози або

відміни Дипрофолу® 1 % при розвитку зазначених ознак. Дози всіх лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему, а також інших препаратів, застосовуваних у відділенні інтенсивної терапії, слід титрувати для забезпечення достатнього постачання кисню та збереження параметрів гемодинаміки. Пацієнти з підвищеним внутрішньочерепним тиском мають проходити відповідне лікування, спрямоване на підтримку достатнього церебрального перфузійного тиску протягом цих змін у терапії.

Бажано не перевищувати дозу 4 мг/кг/год.

Пацієнтам з порушенням ліпідного обміну та з іншими станами, при яких слід з обережністю застосовувати жирові емульсії, слід надавати відповідну допомогу.

Рекомендується проводити моніторинг концентрації ліпідів крові при застосуванні пропофолу пацієнтам з особливим ризиком розвитку переваантаження жирами. Якщо результати моніторингу вказують на порушення виведення жирів з організму, введення пропофолу слід відповідно скорегувати. Якщо пацієнту внутрішньовенно одночасно вводять інші рідини, що містять ліпіди, слід зменшувати дозу з урахуванням кількості жирів, що надходять в організм протягом інфузії як компонент лікарської форми пропофолу (1,0 мл Дипрофолу® 1 % містить приблизно 0,1 г жирів).

Дипрофол® 1 % містить 0,0018 ммоль/мл натрію. Це слід врахувати при лікуванні пацієнтів, які перебувають на дієті з контрольованим споживанням натрію.

Додаткові запобіжні заходи.

Слід з обережністю лікувати пацієнтів з мітохондріальними захворюваннями. У даних пацієнтів можливе загострення захворювання при проведенні анестезії, хірургічних процедур та інших заходів у ВІТ. У таких пацієнтів рекомендується підтримувати нормотермію, забезпечувати їх вуглеводами та достатньою кількістю рідини. Ранні прояви загострення мітохондріальних захворювань та синдрому інфузії пропофолу можуть бути подібними.

Дипрофол® 1 % не містить антимікробних консервантів, тому не запобігає росту мікроорганізмів.

Перед застосуванням Дипрофол® 1 % слід набирати у стерильний шприц чи інфузійну систему в асептичних умовах одразу після відкриття ампули або флакона. Після цього слід одразу розпочати введення лікарського засобу. Протягом інфузії слід проводити всі операції з Дипрофолом® 1 % та обладнанням для інфузій в асептичних умовах. Будь-які розчини для інфузій слід додавати до інфузійної системи з Дипрофолом® 1 % безпосередньо перед місцем введення. Дипрофол® 1 % не слід застосовувати у системах з мікробним фільтром.

Дипрофол® 1 % та шприци, що містять даний лікарський засіб, призначені виключно для одноразового застосування одному пацієнту. Згідно з прийнятими керівними принципами застосування інших жирових емульсій, одноразова інфузія пропофолу не має тривати довше 12 годин. Наприкінці процедури або через 12 годин, залежно від того, який із вказаних моментів настав раніше, ємність з пропофолом та інфузійну лінію слід утилізувати та замінити новою.

Вміст первинної упаковки слід струшувати перед застосуванням.

Не використовувати препарат, якщо спостерігається розділення фаз емульсії після струшування.

Будь-який об'єм лікарського засобу, що залишився після застосування, слід утилізувати.

Перед введенням Дипрофол® 1 % не слід змішувати з розчинами для ін'єкцій чи інфузій, крім 5 % розчину декстрази або розчину лідокаїну для ін'єкцій (дивіться «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Безпека Дипрофолу® 1 % при застосуванні під час вагітності не встановлена. Дипрофол® 1 % не слід застосовувати вагітним жінкам, за винятком випадків абсолютної необхідності. Однак Дипрофол® 1 % можна застосовувати при проведенні штучного переривання вагітності.

Пологи.

Дипрофол® 1 % долає плацентарний бар'єр та може спричинити випадки неонатальної депресії (синдром медикаментозної неонатальної депресії). Даний лікарський засіб не слід застосовувати для анестезії пологів, за винятком випадків абсолютної необхідності.

Годування груддю.

Дослідження за участю жінок, які годували груддю, показали, що невеликі кількості пропофолу 1 % екскретуються у грудне молоко. Тому жінкам не слід годувати груддю протягом 24 годин після введення Дипрофолу® 1 %. Молоко, що виділяється у даний період, слід зчідити та вилити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дипрофол® 1 % виявляє помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Пацієнтів слід попередити, що виконання складних завдань, таких як керування транспортними засобами або робота з іншими автоматизованими системами, може бути ускладнена протягом деякого часу після проведення загальної анестезії. Зазвичай порушення функцій, спричинені застосуванням Дипрофолу® 1 %, зникають вже через 12 годин (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування та дози.

Індукція загальної анестезії.

Дорослі.

Пацієнтам з проведеною або не проведеною премедикацією рекомендується титрувати дозу Дипрофолу® 1 % (вводити дорослому пацієнту у вигляді болюсної ін'єкції або інфузії приблизно по 4 мл [40 мг] кожні 10 секунд) з урахуванням клінічної відповіді до появи клінічних ознак анестезії. Для більшості дорослих пацієнтів віком до 55 років загалом достатнім є введення дози 1,5–2,5 мг/кг Дипрофолу® 1 %. Загальну необхідну дозу можна зменшити шляхом зниження швидкості введення (2–5 мл/хв [20–50 мг/хв]). Для осіб віком понад 55 років доза для досягнення загальної анестезії загалом є меншою. Пацієнтам з оцінкою 3 або 4 бали за системою оцінки ризику Американського товариства анестезіологів (ASA) слід вводити препарат з меншою швидкістю (приблизно 2 мл [20 мг] кожні 10 секунд).

Особи літнього віку.

Особи літнього віку потребують введення менших доз Дипрофолу® 1 % для індукції анестезії. При зменшенні дози слід враховувати стан здоров'я та вік пацієнта. Зменшену дозу слід вводити з меншою швидкістю та титрувати з урахуванням клінічної відповіді.

Педіатрична популяція.

Не рекомендується застосовувати Дипрофол® 1 % для індукції анестезії дітям віком до 1 місяця.

Для індукції анестезії дітям віком від 1 місяця дозу Дипрофолу® 1 % слід повільно титрувати до появи клінічних ознак анестезії. Дозу слід підбирати згідно з віком та/або масою тіла. Для більшості пацієнтів віком від 8 років достатнім для індукції анестезії є введення дози Дипрофолу® 1 % приблизно 2,5 мг/кг маси тіла. Молодшим дітям, особливо віком від 1 місяця до 3 років, може бути потрібне введення більших доз (2,5–4 мг/кг маси тіла).

Пацієнтам з оцінкою 3 або 4 бали за ASA рекомендується застосовувати менші дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Введення Дипрофолу® 1 % за допомогою системи ПЦК «Diprifusor» не рекомендоване для індукції загальної анестезії у дітей.

Підтримка загальної анестезії.

Дорослі.

Підтримку анестезії можна забезпечувати шляхом введення Дипрофолу® 1 % у вигляді безперервної інфузії або повторних болюсних ін'єкцій для підтримання належної глибини наркозу. Вихід з наркозу зазвичай швидкий, тому важливо продовжувати введення Дипрофолу® 1 % до кінця процедури.

Безперервна інфузія.

Необхідна швидкість введення може значно відрізнятись у різних пацієнтів, однак значення у діапазоні 4–12 мг/кг/год зазвичай є достатніми для підтримки належної глибини анестезії.

Повторні болюсні ін'єкції.

При повторних болюсних ін'єкціях доцільно вводити дози, що поступово зростають від 25 мг (2,5 мл) до 50 мг (5,0 мл) з урахуванням клінічної необхідності.

Особливі літнього віку.

При застосуванні Дипрофолу® 1 % для підтримки анестезії слід знижувати швидкість введення або цільову концентрацію. Пацієнти з оцінкою 3 або 4 бали за ASA потребують ще більшого зменшення дози та швидкості введення. Слід уникати швидкого болюсного введення (одноразового та повторного) лікарського засобу особам літнього віку, оскільки це може призвести до пригнічення функції серцево-судинної та дихальної систем.

Педіатрична популяція.

Не рекомендується застосовувати Дипрофол® 1 % для підтримки анестезії дітям віком до 1 місяця.

Підтримку анестезії у дітей віком від 1 місяця можна забезпечити введенням Дипрофолу® 1 % у вигляді інфузії або повторних болюсних ін'єкцій для підтримання належної глибини наркозу. Необхідна швидкість введення може значно відрізнятись у різних пацієнтів, однак значення у діапазоні 9–15 мг/кг/год зазвичай є достатніми для досягнення належної глибини анестезії. Молодшим дітям, особливо віком від 1 місяця до 3 років, може бути потрібне введення більших доз.

Пацієнтам з оцінкою 3 або 4 бали за ASA рекомендується застосовувати менші дози (див. також розділ «Особливості застосування»).

Введення Дипрофолу® 1 % за допомогою системи ІЦК «Diprifusor» не рекомендоване для підтримки загальної анестезії у дітей.

Седація пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії.

Дорослі.

Для проведення седації пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, слід вводити Дипрофол® 1 % шляхом безперервної інфузії. Швидкість інфузії слід визначати, виходячи з бажаної глибини седації. У більшості пацієнтів достатньої глибини седації можна досягти при застосуванні дози 0,3–4,0 мг/кг/год (див. розділ «Особливості застосування»).

Дипрофол® 1 % не слід застосовувати для седації пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, віком до 16 років (див. розділ «Протипоказання»). Введення Дипрофолу® 1 % за допомогою системи ІЦК «Diprifusor» не рекомендоване для седації пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії.

Дипрофол® 1 % можна розводити 5 % розчином декстрози (див. таблицю 1).

Рекомендується проводити моніторинг концентрації ліпідів крові при застосуванні Дипрофолу® 1 % пацієнтам з особливим ризиком розвитку перевантаження жирами. Якщо результати моніторингу вказують на порушення виведення жирів з організму, введення Дипрофолу® 1 % слід відповідно скорегувати. Якщо пацієнту внутрішньовенно одночасно вводять інші розчини, що містять ліпіди, слід зменшувати дозу з урахуванням кількості жирів, що надходять в організм протягом інфузії як компонент лікарської форми Дипрофолу® 1 % (1,0 мл Дипрофолу® 1 % містить приблизно 0,1 г жирів).

Якщо тривалість седації перевищує 3 доби, моніторинг концентрації ліпідів слід проводити у всіх пацієнтів.

Особливі літнього віку.

При застосуванні Дипрофолу® 1 % для седації слід знижувати швидкість інфузії. Пацієнти з оцінкою 3 або 4 бали за ASA потребують ще більшого зменшення дози та швидкості введення. Слід уникати швидкого болюсного введення (одноразового та повторного) лікарського засобу особам літнього віку, оскільки це може призвести до пригнічення функції серцево-судинної та дихальної систем.

Педіатрична популяція.

Дипрофол® 1 % не слід застосовувати для проведення седації дітям віком \leq 16 років, яким проводиться штучна вентиляція легенів у відділенні інтенсивної терапії.

Седація перед проведенням діагностичних та хірургічних процедур.

Дорослі.

Для забезпечення належної седації при проведенні діагностичних та хірургічних процедур слід індивідуально підбирати швидкість введення та титрувати дозу з урахуванням клінічної відповіді.

У більшості пацієнтів індукції седації можна досягти при введенні лікарського засобу в дозі 0,5–1,0 мг/кг протягом 1–5 хвилин.

Підтримка седації забезпечується титруванням дози Дипрофолу® 1 %, який вводиться у вигляді інфузії, до бажаної глибини седації для більшості пацієнтів достатнім є введення 1,5–4,5 мг/кг/год. Окрім інфузії, можливе болюсне введення 10–20 мг, якщо виникає потреба у швидкому збільшенні глибини седації. Пацієнтам з оцінкою 3 або 4 бали за ASA може бути потрібне зниження швидкості введення та дози.

Введення Дипрофолу® 1 % за допомогою системи ШЦК «Diprifusor» не рекомендоване для проведення седації перед діагностичними та хірургічними процедурами.

Особи літнього віку.

При застосуванні Дипрофолу® 1 % для седації слід знижувати швидкість введення або цільову концентрацію. Пацієнти з оцінкою 3 або 4 бали за ASA потребуватимуть ще більшого зменшення дози та швидкості введення. Слід уникати швидкого болюсного введення (одноразового та повторного) лікарського засобу особам літнього віку, оскільки це може призвести до пригнічення функції серцево-судинної та дихальної систем.

Педіатрична популяція.

Не рекомендується застосовувати Дипрофол® 1 % при проведенні діагностичних та хірургічних процедур дітям віком до 1 місяця.

Дітям віком від 1 місяця дози та швидкість введення слід підбирати згідно з необхідною глибиною седації та клінічною відповіддю. У більшості дітей індукції седації можна досягти при введенні Дипрофолу® 1 % у дозі 1–2 мг/кг маси тіла. Підтримки седації можна досягти титруванням доз під час інфузії до отримання бажаної глибини седації. Більшості пацієнтів достатньо дози 1,5–9,0 мг/кг/год. Інфузію можна доповнити болюсним введенням доз до 1 мг/кг маси тіла, якщо необхідне швидке збільшення глибини седації.

Пацієнтам з оцінкою 3 або 4 бали за ASA може бути потрібне зменшення дози.

Спосіб застосування.

Дипрофол® 1 % не виявляє анальгетичної активності, тому зазвичай постає необхідність у супутньому введенні додаткових знеболювальних лікарських засобів.

Дипрофол® 1 % можна застосовувати для інфузій нерозведеним зі скляних контейнерів, пластикових шприців, попередньо наповнених шприців або розведеним 5 % розчином декстрази (для внутрішньовенних інфузій) з інфузійних мішків з ПВХ чи скляних інфузійних флаконів. Розведення, які не мають перевищувати 1:5 (2 мг пропофолу на 1 мл), слід виконувати в асептичних умовах безпосередньо перед введенням та застосовувати розведену емульсію протягом 6 годин після приготування.

Рекомендується при застосуванні розведеного Дипрофолу® 1 % повністю заміщувати емульсією Дипрофолу® 1 % об'єм 5 % розчину декстрази, видалений з інфузійного мішка під час процесу розведення (див. таблицю 1).

Розведення можна проводити із застосуванням різних засобів контролю інфузії, але застосування тільки набору для інфузій не виключить ризику випадкової неконтрольованої інфузії великих об'ємів розведеного Дипрофолу® 1 %. В інфузійну лінію слід включити бюретку, лічильник крапель або волюметричну помпу. Ризик неконтрольованої інфузії слід взяти до уваги при визначенні максимального об'єму Дипрофолу® 1 % у бюретці.

При застосуванні препарату нерозведеним для підтримки анестезії рекомендується завжди застосовувати таке обладнання, як шприцева або волюметрична інфузійна помпа, для контролю швидкості інфузії.

Дипрофол® 1 % можна вводити через Y-подібний з'єднувач, розташований безпосередньо перед місцем інфузії таких розчинів:

- 5 % розчин декстрази для внутрішньовенних інфузій;
- 0,9 % розчин натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій;
- 4 % розчин декстрази з 0,18 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій.

Скляний попередньо наповнений шприц має менший опір тертя, ніж пластикові одноразові шприци, та більш зручний у використанні. Тому, якщо Дипрофол® 1 % вводять із застосуванням попередньо наповненого шприца, інфузійну лінію між шприцом та пацієнтом не можна залишати відкритою без нагляду.

При застосуванні попередньо наповненого шприца зі шприцевою інфузійною помпою слід переконатися у їх належній сумісності. Особливу увагу слід звернути на те, що дизайн помпи має передбачати попередження сифонного ефекту, а сигнал оклюзії має бути встановлений на значення, більші 1000 мм рт. ст. При застосуванні програмованої помпи або її еквівалента, що дає змогу використовувати різні шприци, слід обирати тільки опцію «B-D» 50/60 мл «PLASTIKPAK» при застосуванні попередньо наповненого шприца з Дипрофолом® 1 %.

Дипрофол® 1 % можна попередньо змішувати з альфентанілом, розчином для ін'єкцій, що містить 500 мкг/мл альфентанілу, в співвідношенні об'ємів від 20:1 до 50:1. Суміші слід готувати із дотриманням умов стерильності та застосовувати протягом 6 годин після приготування.

Для зменшення болю при першому введенні Дипрофол® 1 % можна змішувати з розчином лідокаїну для ін'єкцій (0,5 % або 1 %, без консервантів) (див. таблицю 1).

Інфузія за цільовою концентрацією: введення Дипрофолу® 1 % дорослим за допомогою системи ІЦК «Diprifusor».

Введення Дипрофолу® 1 % за допомогою системи ІЦК «Diprifusor» обмежується індукцією та підтримкою загальної анестезії у дорослих. Не рекомендується застосовувати при проведенні седації у ВІТ, седації перед проведенням діагностичних та хірургічних процедур або дітям.

Дипрофол® 1 % можна вводити у вигляді ІЦК тільки із застосуванням системи ІЦК «Diprifusor» з програмним забезпеченням ІЦК «Diprifusor». Такі системи працюватимуть лише з електронно маркованими попередньо наповненими шприцами з Дипрофолом® 1 % або 2 %. Система ІЦК «Diprifusor» автоматично встановлюватиме швидкість інфузії для розпізнаної концентрації Дипрофолу®. Користувачі мають бути ознайомлені з інструкцією із застосування інфузійної помпи, правилами введення Дипрофолу® 1 % за допомогою системи ІЦК та належного поводження з системою розпізнавання шприців.

Система ІЦК «Diprifusor» дає змогу анестезіологу досягти і контролювати бажану швидкість індукції та глибину анестезії шляхом встановлення та зміни цільових (передбачених) концентрацій пропофолу в крові. Для деяких систем ІЦК «Diprifusor» доступний альтернативний режим введення залежно від ефекту, але його безпека та ефективність ще не визначені.

Система ІЦК «Diprifusor» визначає початкову концентрацію пропофолу в крові пацієнта рівною нулю. Тому у разі попереднього введення пацієнту пропофолу може виникнути потреба у виборі меншої початкової цільової концентрації при застосуванні системи ІЦК «Diprifusor». Також не рекомендується негайно поновлювати роботу системи ІЦК «Diprifusor» після вимкнення помпи.

Нижче наведені рекомендації щодо цільових концентрацій пропофолу. З урахуванням мінливості фармакокінетики та фармакодинаміки пропофолу у пацієнтів, у разі проведення або не проведення премедикації слід титрувати цільову концентрацію пропофолу з урахуванням клінічної відповіді для досягнення необхідної глибини наркозу.

Індукція та підтримка загальної анестезії.

У дорослих пацієнтів віком до 55 років анестезії зазвичай можна досягти за цільових концентрацій пропофолу 4–8 мкг/мл. Рекомендується застосування початкової цільової концентрації 4 мкг/мл пацієнтам з проведеною премедикацією та 6 мкг/мл – без премедикації. Час індукції за даних цільових концентрацій зазвичай 60–120 секунд. Більша швидкість дасть змогу досягти більш ранньої індукції анестезії, але може бути пов'язана з більш вираженим пригніченням функції гемодинаміки та дихання.

Меншу початкову цільову концентрацію слід застосовувати пацієнтам віком від 55 років та/або з оцінкою 3 або 4 бали за ASA. Цільову концентрацію надалі можна поступово збільшувати на величину від 0,5 до 1,0 мкг/мл з інтервалами в 1 хвилину для досягнення поступової індукції анестезії.

Як правило, необхідна додаткова аналгезія, і величина, на яку можна знижувати цільові концентрації для підтримання анестезії, залежатиме від кількості аналгетиків, що застосовуються одночасно. Цільові концентрації пропофолу у межах від 3 до 6 мкг/мл зазвичай підтримують достатній рівень анестезії.

Прогнозована концентрація пропофолу для пробудження перебуває, як правило, у межах від 1 до 2 мкг/мл і залежить від рівня аналгезії у період підтримання наркозу.

Забезпечення седативного ефекту під час інтенсивної терапії.

Зазвичай необхідні цільові концентрації пропофолу в крові в діапазоні 0,2–2 мкг/мл. Введення препарату слід розпочинати з низької цільової концентрації, яку слід титрувати залежно від реакції пацієнта для досягнення необхідної глибини седативного ефекту.

Розведення препарату Дипрофол® і одночасне застосування з іншими лікарськими засобами або інфузійними розчинами (див. також розділ «Додаткові застереження»).

Таблиця 1

Розведення та сумісне введення Дипрофолу® 1 % з іншими лікарськими засобами або розчинами для інфузій (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб сумісного введення	Допоміжна речовина або розчинник	Підготовка	Запобіжні заходи
Попереднє змішування	5 % розчин декстрази для внутрішньовенних інфузій	Змішайте 1 частину Дипрофолу® 1 % з 1–4 частинами 5 % розчину декстрази для внутрішньовенних інфузій в інфузійному мішку з ПВХ або скляному інфузійному флаконі. При розведенні у інфузійному мішку з ПВХ рекомендується, щоб мішок був повним, а розведення проводилося шляхом заміни певного об'єму розчину для інфузій відповідним об'ємом Дипрофолу® 1 %	Готуйте в асептичних умовах безпосередньо перед введенням. Суміш стабільна протягом періоду до 6 годин.
	Розчин лідокаїну гідрохлориду для ін'єкцій (0,5 % або 1 %, без консервантів)	Змішайте 20 частин Дипрофолу® 1 % з 1 частиною 0,5 % або 1 % розчину лідокаїну гідрохлориду для ін'єкцій	Готуйте суміш в асептичних умовах безпосередньо перед введенням. Застосовуйте тільки для індукції.
	Розчин альфентанілу для ін'єкцій (500 мкг/мл)	Змішайте Дипрофол® 1 % з розчином альфентанілу для ін'єкцій у співвідношенні об'ємів від 20:1 до 50:1	Готуйте суміш в асептичних умовах; застосовуйте протягом 6 годин після приготування.
Сумісне введення через Y-подібний з'єднувач	5 % розчин декстрази для внутрішньовенних інфузій	Сумісне введення через Y-подібний з'єднувач	Розташовуйте Y-подібний з'єднувач безпосередньо перед місцем введення.
	0,9 % розчин натрію хлориду для	Як зазначено вище	Як зазначено вище

	внутрішньовенних інфузій		
	4 % розчин декстрази з 0,18 % розчином натрію хлориду для внутрішньовенних інфузій	Як зазначено вище	Як зазначено вище

Діти.

Дипрофол® 1 % застосовують дітям віком від 1 місяця відповідно до зазначених показань. Не рекомендується застосовувати Дипрофол® 1 % новонародженим, тому що застосування лікарського засобу цієї групі пацієнтів не повністю досліджене. Дані фармакокінетики (див. розділ «Спосіб застосування та дози») вказують на те, що у новонароджених кліренс лікарського засобу значно знижений і має дуже велику варіабельність у різних пацієнтів. Введення доз, рекомендованих для старших дітей, може призвести до відносного передозування та розвитку тяжкого пригнічення функції серцево-судинної системи. Пропофол не слід застосовувати пацієнтам віком до 16 років включно для седації у відділенні інтенсивної терапії, оскільки безпека та ефективність пропофолу для седації в даній віковій групі невідома (див. розділ «Протипоказання»).

Передозування.

Випадкове передозування з високою ймовірністю характеризуватиметься пригніченням функції серцево-судинної та дихальної систем. Пригнічення функції дихальної системи слід лікувати за допомогою штучної вентиляції легенів та подачі кисню. При пригніченні функції серцево-судинної системи слід надати пацієнту горизонтального положення з низьким узголів'ям та у тяжких випадках ввести плазмозамінні розчини та пресорні лікарські засоби.

Побічні реакції.

Системні.

Індукція та підтримка анестезії або седація зазвичай проходять нормально, з мінімальною фазою збудження. Найбільш часто повідомлялося про небажані реакції, які є фармакологічно передбачуваними побічними ефектами засобу для наркозу/лікарського засобу, що пригнічує центральну нервову систему, наприклад про такі, як гіпотензія. Природа, тяжкість та частота виникнення небажаних явищ у пацієнтів, яким вводять Дипрофол® 1 %, можуть бути пов'язані зі станом хворих та хірургічними або терапевтичними процедурами, що проводяться.

Таблиця 2

Побічні реакції

<i>Клас систем органів</i>	<i>Небажані реакції</i>
З боку імунної системи	Анафілаксія, що може включати ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, еритему та гіпотензію
З боку обміну речовин і харчування	Метаболічний ацидоз (5), гіперкаліємія (5), гіперліпідемія (5)
З боку психіки	Ейфорія. Зловживання та медикаментозна залежність (8)
З боку нервової системи	Головний біль на стадії пробудження, епілептиформні рухи, включаючи судоми та опістотонус на стадії індукції, підтримки анестезії та пробудження; післяопераційна втрата свідомості; мимовільні рухи
З боку серця	Брадикардія (1), набряк легенів, серцева аритмія (5), серцева недостатність (5), (7)
З боку судинної системи	Артеріальна гіпотензія (2), припливи крові у дітей (11), тромбоз та флебіт
З боку дихальної системи	Тимчасове апное на стадії індукції, пригнічення дихання (дозозалежне)

З боку травної системи	Нудота та блювання на стадії пробудження, панкреатит
З боку гепатобіліарної системи	Гепатомегалія (5)
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Рабдоміоліз (3), (5)
З боку нирок та сечовидільної системи	Знебарвлення сечі при тривалому введенні, ниркова недостатність (5)
З боку репродуктивної системи та молочної залози	Сексуальне розгальмування
Системні порушення та ускладнення у місці введення	Місцевий біль на стадії індукції (4), некроз тканин (9) після випадкового позасудинного введення, місцевий біль, набряк після випадкового позасудинного введення, симптоми відміни у дітей (10)
Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень	ЕКГ типу Бругада (5), (6)
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Післяопераційна гарячка

- (1) Випадки розвитку серйозної брадикардії рідкі. Існують окремі повідомлення про прогресування до асистолії.
- (2) В окремих випадках для усунення гіпотензії може бути потрібне застосування рідин внутрішньовенно та зниження швидкості введення препарату.
- (3) Дуже рідко повідомлялося про випадки розвитку рабдоміолізу, коли пропофол вводили у дозах більше 4 мг/кг/год для седації у ВІТ.
- (4) Можна мінімізувати шляхом введення у вени більшого діаметру: вени передпліччя та ліктьової ямки; місцевий біль також можна зменшити шляхом сумісного введення лідокаїну.
- (5) Комбінацію даних явищ називають синдромом інфузії пропофолу, що може спостерігатися у серйозно хворих пацієнтів з кількома факторами ризику розвитку цих явищ, див. розділ «Особливості застосування».
- (6) ЕКГ типу Бругада: підвищення сегменту ST та опуклий зубець T на ЕКГ.
- (7) Швидкопрогресуюча серцева недостатність (у деяких випадках з летальним наслідком) у дорослих. Серцева недостатність у таких випадках зазвичай була нечутлива до підтримуючої терапії інотропами.
- (8) Зловживання та медикаментозна залежність від пропофолу, переважно серед медичних працівників.
- (9) Частота невідома, тому що не може бути оцінена на основі наявних даних клінічних досліджень.
- (10) Про некроз повідомлялося у разі порушення життєздатності тканин.
- (11) Після раптового припинення введення пропофолу під час проведення інтенсивної терапії.

Повідомлялося про набряк легенів, артеріальну гіпотензію, асистолію, брадикардію, судоми, випадки розвитку дистонії/дискінезії. Рідко спостерігались рабдоміоліз, метаболічний ацидоз, гіперкаліємія або серцева недостатність, іноді з летальним наслідком, при застосуванні пропофолу у дозах понад 4 мг/кг/год для досягнення седативного ефекту в умовах реанімації. Повідомлення стосовно неліцензійного застосування пропофолу для індукції анестезії новонародженим вказують на те, що може розвиватись пригнічення роботи серця і дихання при застосуванні режиму дозування для дітей.

Місцеві.

Місцевий біль, що може виникнути на стадії індукції Дипрофолом® 1 % анестезії, можна мінімізувати супутнім застосуванням лідокаїну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та шляхом введення у вени більшого діаметру: вени передпліччя та ліктьової ямки. Випадки розвитку тромбозу та флебіту рідкі. Випадки ненавмисного позасудинного введення та дослідження на тваринах свідчать про мінімальну реакцію тканин. При внутрішньоартеріальному введенні тваринам не спостерігали місцевих тканинних ефектів.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Після розкриття ампули (флакона) без розведення – 12 годин; після розведення – 6 годин.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Міорелаксанти, атракурій і мівакурій не слід вводити через ту саму внутрішньовенну лінію, через яку вводили Дипрофол® 1 %, без попереднього її промивання.

Упаковка. По 20 мл в ампулі. По 50 мл у флаконі. По 5 ампул або по 1 флакону у пачці (пакування із форми in bulk фірми-виробника Synthon Hispania, S.L., Іспанія (на виробничій дільниці Fresenius Kabi Austria GmbH, Австрія)).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

Дата останнього перегляду. 06.03.2020.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
24.01.2018 № 123
Регистрационное удостоверение
№ UA/12758/01/01

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
06.03.2020 № 630

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ДИПРОФОЛ
(DIPROFOL)

Состав:

действующее вещество: пропрофол;

1 мл эмульсии содержит пропрофола 10 мг;

вспомогательные вещества: масло соевое, лецитин яичный, глицерин, кислота олеиновая, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Эмульсия для инъекций.

Основные физико-химические свойства: однородная эмульсия белого цвета. Эмульсия не должна проявлять признаков расслоения.

Фармакотерапевтическая группа. Средства для общей анестезии. Код АТХ N01A X10.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия.

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) – это средство для общей анестезии короткого действия с быстрым наступлением эффекта приблизительно в течение 30 секунд. Выход из наркоза обычно быстрый. Механизм действия, как и у других средств для общей анестезии, недостаточно изучен. Однако считается, что пропрофол реализует седативный и наркотический эффекты путем положительного влияния на ингибирующую функцию нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) через облегчение взаимодействия последнего с лиганд-активированными ГАМК_A- рецепторами.

Фармакодинамические свойства.

Обычно при применении пропрофола 1 % для индукции и поддержания анестезии наблюдаются снижение среднего артериального давления и незначительные изменения частоты сердечных сокращений. Однако параметры гемодинамики при нормальных условиях остаются относительно стабильными в течение поддержания анестезии, а количество случаев возникновения нежелательных гемодинамических реакций невелико.

Хотя после введения пропрофола 1 % может развиваться угнетение дыхания, какие-либо реакции качественно подобны тем, которые возникают при применении других средств для внутривенной анестезии, и легко корректируются в клинической практике.

Пропофол 1 % снижает мозговое кровообращение, внутричерепное давление и метаболизм мозга. Снижение внутричерепного давления более выражено у пациентов с изначально

повышенным внутричерепным давлением.

Клиническая безопасность и эффективность.

Выход из наркоза обычно быстрый и характеризуется быстрым восстановлением когнитивных функций с малым количеством случаев головной боли и послеоперационных тошноты и рвоты. В общем при применении пропофола 1 % послеоперационные тошнота и рвота наблюдаются реже, чем при использовании средств для ингаляционного наркоза. Существуют данные, что это может быть связано со сниженным эметогенным потенциалом пропофола.

Пропофол 1 % не угнетает синтез гормонов коры надпочечников в клинически применяемых концентрациях.

Педиатрическая популяция.

Данные исследований анестезии с применением пропофола детям указывают на сохранение безопасности и эффективности при длительности наркоза до 4 часов. Согласно с опубликованными данными лекарственное средство можно применять детям при проведении длительных процедур без изменений безопасности или эффективности последнего.

Фармакокинетика.

Всасывание.

При применении пропофола 1 % для поддержания анестезии концентрация в крови асимптотически приближается к равновесному состоянию для данной скорости введения.

Распределение.

Пропофол широко распределяется и быстро выводится из организма (общий клиренс составляет 1,5–2,0 л/мин).

Выведение.

Снижение концентраций пропофола после болюсного введения дозы или завершения инфузии можно описать с помощью открытой трехкамерной модели с очень быстрым распределением (период полураспределения 2–4 минуты), быстрым выведением (период полуэлиминации 30–60 минут) и более медленной конечной фазой, которая характеризует перераспределение пропофола из слабоперфузированной ткани.

Клиренс реализуется путем метаболических процессов, в основном в печени, где он зависит от кровообращения, с образованием неактивных конъюгатов пропофола и соответствующего хинола, которые выводятся с мочой.

После внутривенного введения одноразовой дозы 3 мг/кг клиренс пропофола на 1 кг массы тела увеличивается с возрастом по данному принципу: средний клиренс значительно ниже у новорожденных < 1 месяца (n=25) (20 мл/кг/мин) по сравнению со старшими детьми (n=36, возрастной диапазон: 4 месяца – 7 лет). Кроме того, у новорожденных данный параметр значительно отличался у разных пациентов (диапазон 3,7–78 мл/кг/мин). Поэтому невозможно дать рекомендации по дозировке для этой группы пациентов.

Средний клиренс пропофола у старших детей после одноразового болюсного введения дозы 3 мг/кг составлял 37,5 мл/кг/мин (4–24 месяца) (n = 8), 38,7 мл/кг/мин (11–43 месяца) (n = 6), 48 мл/кг/мин (1–3 года) (n = 12), 28,2 мл/кг/мин (4–7 лет) (n = 10) по сравнению с 23,6 мл/кг/мин у взрослых (n = 6).

Линейность.

При применении пропофола 1 % со скоростью инфузии в рекомендованном диапазоне фармакокинетика лекарственного средства линейная.

Клинические характеристики.

Показания.

Как средство общей анестезии кратковременного действия препарат вводят внутривенно для:

- индукции и поддержания общей анестезии у взрослых и детей в возрасте > 1 месяца;
- седации при проведении диагностических и хирургических процедур, отдельно или в комбинации с лекарственными средствами для местной или общей анестезии, у взрослых и детей в возрасте > 1 месяца;
- седации пациентов в возрасте > 16 лет, которым проводится искусственная вентиляция легких в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

Противопоказания.

Гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ.

Детский возраст до 1 месяца (для индукции и поддержания общей анестезии).

Дипрофол 1 % содержит масло соевое и не предназначен для применения пациентам с гиперчувствительностью к арахису или сое.

Дипрофол 1 % не следует применять с целью седации пациентам в возрасте ≤ 16 лет, находящимся в отделении интенсивной терапии (см. раздел «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Дипрофол 1 % применяли в комбинации с лекарственными средствами для спинальной и эпидуральной анестезии, а также часто используемыми средствами для премедикации, миорелаксантами, средствами для ингаляционного наркоза и анальгетиками – случаи фармакологической несовместимости не наблюдались. При применении общей анестезии в комбинации с местными анестетиками возможно назначение меньших доз Дипрофола 1 %. Случаи выраженной гипертензии наблюдались при применении пропофола у пациентов, принимающих рифампицин.

Совместное применение с другими лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему (ЦНС), например, лекарственными средствами для премедикации, средствами для ингаляционного наркоза и анальгетиками, может привести к усилению седативного, анальгетического эффектов, а также угнетающего влияния Дипрофола 1 % на функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем (см. раздел «Особенности применения»).

Особенности применения.

Дипрофол 1 % должен вводить специалист, имеющий опыт проведения анестезии (или, при необходимости, врач с опытом работы в отделении интенсивной терапии).

Следует проводить постоянное наблюдение за состоянием пациента. Оборудование для обеспечения проходимости дыхательных путей пациента, искусственной вентиляции легких, подачи кислорода и проведения других реанимационных мероприятий должно быть всегда доступно и готово к использованию. Дипрофол 1 % не должно вводить то же лицо, которое проводит диагностическую или хирургическую процедуру.

Сообщалось о случаях злоупотребления и развития медикаментозной зависимости от пропофола, преимущественно среди медицинских работников. Как и в случае применения других лекарственных средств для общей анестезии, введение Дипрофола 1 % без поддержки функции дыхания может привести к развитию угрожающих жизни осложнений со стороны дыхательной системы.

При введении Дипрофола 1 % для седации без потери сознания для проведения хирургических или диагностических процедур следует проводить мониторинг состояния пациента для выявления ранних признаков гипотензии, нарушения проходимости дыхательных путей и снижения насыщения кислородом.

Как и при применении других лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему, при применении Дипрофола 1 % для седации во время хирургических процедур у пациента могут возникать непроизвольные движения. При проведении процедур, требующих иммобилизации, данные движения могут составлять опасность для больного.

До выписки пациента должно пройти достаточно времени для того, чтобы врач мог убедиться в полном восстановлении функций организма после применения Дипрофола 1 %. Очень редко применение Дипрофола 1 % может быть связано с послеоперационной потерей сознания, которая может сопровождаться повышением тонуса мускулатуры. Данному состоянию может предшествовать период бессонницы. Хотя данное состояние проходит спонтанно, следует оказывать потерявшему сознание пациенту необходимую помощь.

Обычно нарушения функций, вызванные применением Дипрофола 1 %, исчезают уже через 12 часов. Следует учитывать эффекты Дипрофола 1 %, характер проведенной процедуры, прием сопутствующих лекарственных средств, возраст и состояние пациента при предоставлении советов о:

- желании покинуть учреждение здравоохранения в сопровождении других лиц;
- периоде времени до восстановления деятельности, связанной с выполнением сложных или опасных заданий, таких как управление транспортными средствами;
- применении других лекарственных средств, которые могут угнетать центральную нервную систему (например бензодиазепинов, опиатов, спирта этилового).

Как и другие лекарственные средства для внутривенной анестезии, следует с осторожностью применять Дипрофол 1 % пациентам с нарушением функции сердца, дыхания, почек или печени, а также гиповолемичным или истощенным пациентам. Клиренс Дипрофола 1 % зависит от кровообращения, поэтому сопутствующее назначение лекарственных средств, уменьшающих сердечный выброс, приведет к снижению клиренса Дипрофола 1 %.

Дипрофол 1 % не имеет выраженной вагolitической активности, применение данного лекарственного средства связано со случаями развития брадикардии (в отдельных случаях – глубокой) и асистолии. Следует рассмотреть целесообразность внутривенного введения антихолинергического лекарственного средства перед индукцией или в течение поддержания анестезии, особенно в случае возможного превалирования тонуса блуждающего нерва или применения Дипрофола 1 % совместно с другими лекарственными средствами, которые могут вызвать брадикардию.

Как и в случае применения других лекарственных средств для внутривенной анестезии и лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему, пациентам не следует употреблять алкоголь до и минимум в течение 8 часов после введения Дипрофола 1 %.

Во время болюсного введения лекарственного средства в течение хирургических процедур особой осторожности следует придерживаться относительно пациентов с острой дыхательной недостаточностью или угнетением дыхания.

Совместное применение с лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему, например со спиртом этиловым, лекарственными средствами для общей анестезии и наркотическими анальгетиками, приведет к усилению эффектов угнетения центральной нервной системы. При комбинированном применении Дипрофола 1 % с лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему, которые вводятся парентерально, может возникнуть тяжелое угнетение функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Рекомендуется вводить Дипрофол 1 % после применения анальгетика, а дозу следует осторожно титровать с учетом клинического ответа (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Во время индукции анестезии могут возникнуть гипотензия и временное апноэ, в зависимости от дозы, проведения мер премедикации и применения других лекарственных средств.

В отдельных случаях для устранения гипотензии может потребоваться применение жидкостей внутривенно и снижение скорости введения Дипрофола 1 % в течение периода поддержания анестезии.

При введении Дипрофола 1 % пациентам с эпилепсией существует риск возникновения судорог.

Пациентам с нарушением липидного обмена и с состояниями, при которых следует с осторожностью применять жировые эмульсии, необходимо оказывать соответствующую помощь (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Не рекомендуется применять при проведении электросудорожной терапии.

Как и в случае применения других лекарственных средств для анестезии, в течение выхода из наркоза может наблюдаться сексуальная расторможенность.

Рекомендации для применения пациентам в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

Применение эмульсий пропофола для инфузий для седации в ОИТ связано с разнообразными метаболическими нарушениями и недостаточностью разных систем органов, которые могут привести к летальному исходу. Сообщалось о развитии комбинаций таких нежелательных явлений: метаболический ацидоз, рабдомиолиз, гиперкалиемия, гепатомегалия, почечная недостаточность, гиперлипидемия, сердечная аритмия, ЭКГ типа Бругада (повышение сегмента ST и выпуклый зубец T) и сердечная недостаточность, которая быстро прогрессирует и обычно нечувствительна к поддерживающей терапии инотропами. Комбинация данных явлений называется синдромом инфузии пропофола и обычно наблюдается у пациентов с тяжелыми

травмами головы и детей с инфекциями дыхательных путей, получавших дозы, превышающие рекомендованные взрослым для седации в отделении интенсивной терапии.

Главные факторы риска развития данных явлений: снижение снабжения тканей кислородом; серьезная неврологическая травма и/или сепсис; применение больших доз одного или нескольких из таких лекарственных средств, как сосудосуживающие препараты, стероиды, инотропы и/или Дипрофол 1 % (обычно в дозах более 4 мг/кг/час с длительностью введения более 48 часов).

Медицинские работники должны быть готовы к возможному возникновению данных явлений у пациентов с указанными выше факторами риска и быстро принимать решение по уменьшению дозы или отмене Дипрофола 1 % при развитии указанных признаков. Дозы всех лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему, а также других препаратов, применяемых в отделении интенсивной терапии, следует титровать для обеспечения достаточной поставки кислорода и сохранения параметров гемодинамики. Пациенты с повышенным внутричерепным давлением должны проходить соответствующее лечение, направленное на поддержание достаточного церебрального перфузионного давления в течение этих изменений в терапии.

Желательно не превышать дозу 4 мг/кг/час.

Пациентам с нарушением липидного обмена и с другими состояниями, при которых следует с осторожностью применять жировые эмульсии, следует предоставлять соответствующую помощь.

Рекомендуется проводить мониторинг концентрации липидов крови при применении пропофола пациентам с особым риском развития перегрузки жирами. Если результаты мониторинга указывают на нарушение выведения жиров из организма, введение пропофола следует соответственно скорректировать. Если пациенту внутривенно одновременно вводят другие жидкости, содержащие липиды, следует уменьшать дозу с учетом количества жиров, поступающих в организм в течение инфузии в качестве компонентов лекарственной формы пропофола (1,0 мл Дипрофола 1 % содержит приблизительно 0,1 г жиров).

Дипрофол 1 % содержит 0,0018 ммоль/мл натрия. Это следует учитывать при лечении пациентов, находящихся на диете с контролируемым употреблением натрия.

Дополнительные предупредительные меры.

Следует с осторожностью лечить пациентов с митохондриальными заболеваниями. У данных пациентов возможно обострение заболевания при проведении анестезии, хирургических процедур и других мероприятий в ОИТ. У таких пациентов рекомендуется поддерживать нормотермию, обеспечивать их углеводами и достаточным количеством жидкости. Ранние проявления обострения митохондриальных заболеваний и синдрома инфузии пропофола могут быть подобными.

Дипрофол 1 % не содержит антимикробных консервантов, поэтому не предотвращает рост микроорганизмов.

Перед применением Дипрофол 1 % следует набирать в стерильный шприц или инфузионную систему в асептических условиях сразу после открытия ампулы или флакона. После этого следует сразу начать введения лекарственного средства. На протяжении инфузии следует проводить все операции с Дипрофолом 1 % и оборудованием для инфузий в асептических условиях. Какие-либо растворы для инфузий следует добавлять в инфузионную систему с Дипрофолом 1 % непосредственно перед местом введения. Дипрофол 1 % не следует применять в системах с микробным фильтром.

Дипрофол 1 % и шприцы с данным лекарственным средством предназначены исключительно для одноразового применения одному пациенту. Согласно с принятыми руководящими принципами применения других жировых эмульсий, одноразовая инфузия пропофола не должна длиться дольше 12 часов. В конце процедуры или через 12 часов, в зависимости от того, который из указанных моментов настал раньше, емкость с пропофолом и инфузионную линию следует утилизировать и заменить новой.

Содержание первичной упаковки следует встряхивать перед применением. Не использовать препарат, если наблюдается разделение фаз эмульсии после встряхивания.

Какой-либо объем оставшегося после применения лекарственного средства следует утилизировать.

Перед введением Дипрофол 1 % не следует смешивать с растворами для инъекций или инфузий, кроме 5 % раствора декстрозы или раствора лидокаина для инъекций (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Безопасность Дипрофола 1 % при применении в период беременности не установлена. Дипрофол 1 % не следует применять беременным женщинам, за исключением случаев абсолютной необходимости. Однако Дипрофол 1 % можно применять при проведении искусственного прерывания беременности.

Роды.

Дипрофол 1 % проникает через плацентарный барьер и может вызвать случаи неонатальной депрессии (синдром медикаментозной неонатальной депрессии). Данное лекарственное средство не следует применять для анестезии родов, за исключением случаев абсолютной необходимости.

Кормление грудью.

Исследования с участием женщин, кормящих грудью, показали, что небольшие количества пропофола 1 % экскретируются в грудное молоко. Поэтому женщинам не следует кормить грудью в течение 24 часов после введения Дипрофола 1 %. Выделяющееся в данный период молоко следует сцеживать и вылить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Дипрофол 1 % оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Пациентов следует предупредить, что выполнение сложных заданий, таких как управление транспортными средствами или работа с другими автоматизированными системами, может быть осложнено в течение некоторого времени после проведения общей анестезии.

Обычно нарушения функций, вызванные применением Дипрофола 1 %, исчезают уже через 12 часов (см. раздел «Особенности применения»).

Способ применения и дозы.

Индукция общей анестезии.

Взрослые.

Пациентам с проведенной или непроведенной премедикацией рекомендуется титровать дозу Дипрофола 1 % (вводить взрослому пациенту в виде болюсной инъекции или инфузии приблизительно по 4 мл [40 мг] каждые 10 секунд) с учетом клинического ответа до появления клинических признаков анестезии. Для большинства взрослых пациентов до 55 лет в общем достаточно введение дозы 1,5–2,5 мг/кг Дипрофола 1 %. Общую необходимую дозу можно уменьшить путем снижения скорости введения (2–5 мл/мин [20–50 мг/мин]). Для лиц старше 55 лет доза для достижения общей анестезии в общем меньше. Пациентам с оценкой 3 или 4 балла по системе оценки риска Американского общества анестезиологов (ASA) следует вводить препарат с меньшей скоростью (приблизительно 2 мл [20 мг] каждые 10 секунд).

Лица пожилого возраста.

Лица пожилого возраста требуют введения меньших доз Дипрофола 1 % для индукции анестезии. При уменьшении дозы следует учитывать состояние здоровья и возраст пациента. Уменьшенную дозу следует вводить с меньшей скоростью и титровать с учетом клинического ответа.

Педиатрическая популяция.

Не рекомендуется применять Дипрофол 1 % для индукции анестезии детям до 1 месяца.

Для индукции анестезии детям от 1 месяца дозу Дипрофола 1 % следует медленно титровать до появления клинических признаков анестезии. Дозу следует подбирать согласно возрасту и/или массе тела. Для большинства пациентов старше 8 лет достаточным для индукции анестезии является введение дозы Дипрофола 1 % приблизительно 2,5 мг/кг массы тела. Младшим детям,

особенно от 1 месяца до 3 лет, может понадобиться введение повышенных доз (2,5–4 мг/кг массы тела).

Пациентам с оценкой 3 или 4 балла по ASA рекомендуется применять меньшие дозы (см. раздел «Особенности применения»).

Введение Дипрофола 1 % с помощью системы ИЦК «Diprifusor» не рекомендовано для индукции общей анестезии у детей.

Поддержание общей анестезии.

Взрослые.

Поддержание анестезии можно обеспечивать путем введения Дипрофола 1 % в виде непрерывной инфузии или повторных болюсных инъекций для поддержания должной глубины наркоза. Выход из наркоза обычно быстрый, поэтому важно продолжать введение Дипрофола 1 % до конца процедуры.

Непрерывная инфузия.

Необходимая скорость введения может значительно отличаться у различных пациентов, однако значения в диапазоне 4–12 мг/кг/час обычно достаточны для поддержания необходимой глубины анестезии.

Повторные болюсные инъекции.

При повторных болюсных инъекциях целесообразно вводить постепенно возрастающие дозы от 25 мг (2,5 мл) до 50 мг (5,0 мл) с учетом клинической необходимости.

Лица пожилого возраста.

При применении Дипрофола 1 % для поддержания анестезии следует снижать скорость введения или целевую концентрацию. Пациенты с оценкой 3 или 4 балла по ASA требуют еще большего уменьшения дозы и скорости введения. Следует избегать быстрого болюсного введения (одноразового и повторного) лекарственного средства лицам пожилого возраста, поскольку это может привести к угнетению функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Педиатрическая популяция.

Не рекомендуется применять Дипрофол 1 % для поддержания анестезии детям до 1 месяца.

Поддержание анестезии у детей от 1 месяца можно обеспечить введением Дипрофола 1 % в виде инфузии или повторных болюсных инъекций для поддержания необходимой глубины наркоза. Необходимая скорость введения может значительно отличаться у разных пациентов, однако значения в диапазоне 9–15 мг/кг/час обычно достаточны для достижения необходимой глубины анестезии. Младшим детям, особенно от 1 месяца до 3 лет, может понадобиться введение более высоких доз.

Пациентам с оценкой 3 или 4 балла по ASA рекомендуется применять меньшие дозы (см. также раздел «Особенности применения»).

Введение Дипрофола 1 % с помощью системы ИЦК «Diprifusor» не рекомендовано для поддержания общей анестезии у детей.

Седация пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии.

Взрослые.

Для проведения седации пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, следует вводить Дипрофол 1 % путем непрерывной инфузии. Скорость инфузии следует определять, исходя из желаемой глубины седации. У большинства пациентов достаточной глубины седации можно достичь при применении дозы 0,3–4,0 мг/кг/час (см. раздел «Особенности применения»).

Дипрофол 1 % не следует применять для седации пациентов младше 16 лет, находящихся в отделении интенсивной терапии (см. раздел «Противопоказания»). Введение Дипрофола 1 % с помощью системы ИЦК «Diprifusor» не рекомендовано для седации пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии.

Дипрофол 1 % можно разводить 5 % раствором декстрозы (см. таблицу 1).

Рекомендуется проводить мониторинг концентрации липидов крови при применении Дипрофола 1 % пациентам с особым риском развития перегрузки жирами. Если результаты мониторинга указывают на нарушение выведения жиров из организма, введение Дипрофола 1 % следует соответственно скорректировать. Если пациенту внутривенно одновременно

вводят другие растворы, содержащие липиды, следует уменьшать дозу с учетом количества жиров, поступающих в организм на протяжении инфузии в качестве компонентов лекарственной формы Дипрофола 1 % (1,0 мл Дипрофола 1 % содержит приблизительно 0,1 г жиров).

Если длительность седации превышает 3 суток, мониторинг концентрации липидов следует проводить у всех пациентов.

Лица пожилого возраста.

При применении Дипрофола 1 % для седации следует снижать скорость инфузии. Пациенты с оценкой 3 или 4 балла по ASA требуют еще большего уменьшения дозы и скорости введения. Следует избегать быстрого болюсного введения (одноразового и повторного) лекарственного средства лицам пожилого возраста, поскольку это может привести к угнетению функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Педиатрическая популяция.

Дипрофол 1 % не следует применять для проведения седации детям в возрасте ≤ 16 лет, которым проводится искусственная вентиляция легких в отделении интенсивной терапии.

Седация перед проведением диагностических и хирургических процедур.

Взрослые.

Для обеспечения необходимой седации при проведении диагностических и хирургических процедур следует индивидуально подбирать скорость введения и титровать дозу с учетом клинического ответа.

У большинства пациентов индукции седации можно достичь при введении лекарственного средства в дозе 0,5–1,0 мг/кг в течение 1–5 минут.

Поддержание седации обеспечивается титрованием дозы Дипрофола 1 %, который вводится в виде инфузии, до желаемой глубины седации, для большинства пациентов достаточно введение 1,5–4,5 мг/кг/час. Кроме инфузии, возможно болюсное введение 10–20 мг, если возникает потребность в быстром увеличении глубины седации. Пациентам с оценкой 3 или 4 балла по ASA может потребоваться снижение скорости введения и дозы.

Введение Дипрофола 1 % при помощи системы ИЦК «Diprifusor» не рекомендуется для проведения седации перед диагностическими и хирургическими процедурами.

Лица пожилого возраста.

При применении Дипрофола 1 % для седации следует снижать скорость введения или целевую концентрацию. Пациенты с оценкой 3 или 4 балла по ASA требуют еще большего уменьшения дозы и скорости введения. Следует избегать быстрого болюсного введения (одноразового и повторного) лекарственного средства лицам пожилого возраста, поскольку это может привести к угнетению функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Педиатрическая популяция.

Не рекомендуется применять Дипрофол 1 % при проведении диагностических и хирургических процедур детям младше 1 месяца.

Детям с 1 месяца дозы и скорость введения следует подбирать согласно с необходимой глубиной седации и клиническим ответом. У большинства детей индукции седации можно достичь при введении Дипрофола 1 % в дозе 1–2 мг/кг массы тела. Поддержки седации можно достичь титрованием доз во время инфузии до получения желаемой глубины седации. Большинству пациентов достаточно дозы 1,5–9,0 мг/кг/час. Инфузию можно дополнить болюсным введением доз до 1 мг/кг массы тела, если необходимо быстрое увеличение глубины седации.

Пациентам с оценкой 3 или 4 балла по ASA может потребоваться уменьшение дозы.

Способ применения.

Дипрофол 1 % не выявляет анальгетической активности, поэтому обычно возникает необходимость в сопутствующем введении дополнительных обезболивающих лекарственных средств.

Дипрофол 1 % можно применять для инфузий неразведенным из стеклянных контейнеров, пластиковых шприцов, предварительно наполненных шприцов или разведенным 5 % раствором декстрозы (для внутривенных инфузий) из инфузионных мешков из ПВХ или стеклянных инфузионных флаконов. Разведения, которые не должны превышать 1 : 5 (2 мг пропофола на

1 мл), следует выполнять в асептических условиях непосредственно перед введением и применять разведенную эмульсию в течение 6 часов после приготовления.

Рекомендуется при применении разведенного Дипрофола 1 % полностью замещать эмульсией Дипрофола 1 % объем 5 % раствора декстрозы, удаленный из инфузионного мешка во время процесса разведения (см. таблицу 1).

Разведение можно проводить с применением различных средств контроля инфузии, но применение только набора для инфузий не исключит риска случайной неконтролируемой инфузии больших объемов разведенного Дипрофола 1 %. В инфузионную линию следует включить бюретку, счетчик капель или волюметрическую помпу. Риск неконтролируемой инфузии следует принять во внимание при определении максимального объема Дипрофола 1 % в бюретке.

При применении препарата неразведенным для поддержания анестезии рекомендуется всегда применять такое оборудование, как шприцевая или волюметрическая инфузионная помпа, для контроля скорости инфузии.

Дипрофол 1 % можно вводить через Y-образный соединитель, находящийся непосредственно перед местом инфузии таких растворов:

- 5 % раствор декстрозы для внутривенных инфузий;
- 0,9 % раствор натрия хлорида для внутривенных инфузий;
- 4 % раствор декстрозы с 0,18 % раствором натрия хлорида для внутривенных инфузий.

Стеклянный предварительно наполненный шприц имеет меньшее сопротивление трению, чем пластиковые одноразовые шприцы, и более удобен в использовании. Поэтому, если Дипрофол 1 % вводят с применением предварительно наполненного шприца, инфузионную линию между шприцем и пациентом нельзя оставлять открытой без наблюдения.

При применении предварительно наполненного шприца со шприцевой инфузионной помпой следует убедиться в их должной совместимости. Особое внимание следует обратить на то, что дизайн помпы должен предусматривать предупреждение сифонного эффекта, а сигнал окклюзии должен быть установлен на значение, превышающее 1000 мм рт. ст. При применении программированной помпы или ее эквивалента, которые дают возможность использовать разные шприцы, следует выбирать только опцию «B-D» 50/60 мл «PLASTIKPAK» при применении предварительно наполненного шприца с Дипрофолом 1 %.

Дипрофол 1 % можно предварительно смешивать с альфентанилом, раствором для инъекций, содержащим 500 мкг/мл альфентанила, в соотношении объемов от 20:1 до 50:1. Смеси следует готовить с соблюдением условий стерильности и применять в течение 6 часов после приготовления.

Для уменьшения боли при первом введении Дипрофол 1 % можно смешивать с раствором лидокаина для инъекций (0,5 % или 1 %, без консервантов) (см. таблицу 1).

Инфузия с целевой концентрацией: введение Дипрофола 1 % взрослым с помощью системы ИЦК «Diprifusor».

Введение Дипрофола 1 % с помощью системы ИЦК «Diprifusor» ограничивается индукцией и поддержанием общей анестезии у взрослых. Не рекомендуется применять при проведении седации в ОИТ, седации перед проведением диагностических и хирургических процедур или детям.

Дипрофол 1 % можно вводить в виде ИЦК только с применением системы ИЦК «Diprifusor» с программным обеспечением ИЦК «Diprifusor». Такие системы будут работать только с электронно маркированными предварительно наполненными шприцами с Дипрофолом 1 % или 2 %. Система ИЦК «Diprifusor» автоматически устанавливает скорость инфузии для распознанной концентрации Дипрофола. Пользователи должны быть ознакомлены с инструкцией по применению инфузионной помпы, правилами введения Дипрофола 1 % с помощью системы ИЦК и надлежащего обращения с системой распознавания шприцев.

Система ИЦК «Diprifusor» дает возможность анестезиологу достичь и контролировать желаемую скорость индукции и глубину анестезии путем установления и изменения целевых (предусмотренных) концентраций пропофола в крови. Для некоторых систем ИЦК «Diprifusor» доступен альтернативный режим введения в зависимости от эффекта, но его безопасность и эффективность еще не определены.

Система ИЦК «Diprifusor» определяет начальную концентрацию пропофола в крови пациента равной нулю. Поэтому в случае предварительного введения пациенту пропофола может возникнуть потребность в выборе меньшей начальной целевой концентрации при применении системы ИЦК «Diprifusor». Также не рекомендуется немедленно возобновлять работу системы ИЦК «Diprifusor» после выключения помпы.

Ниже приведены рекомендации по целевым концентрациям пропофола. С учетом изменчивости фармакокинетики и фармакодинамики пропофола у пациентов, в случае проведения или непроведения премедикации следует титровать целевую концентрацию пропофола с учетом клинического ответа для достижения необходимой глубины наркоза.

Индукция и поддержка общей анестезии.

У взрослых пациентов младше 55 лет анестезии обычно можно достигнуть при целевых концентрациях пропофола 4–8 мкг/мл. Рекомендуется применение начальной целевой концентрации 4 мкг/мл пациентам с проведенной премедикацией и 6 мкг/мл – без премедикации. Время индукции при данных целевых концентрациях обычно 60–120 секунд. Более высокая скорость даст возможность достичь более ранней индукции анестезии, но может быть связана с более выраженным угнетением функции гемодинамики и дыхания.

Меньшую начальную целевую концентрацию следует применять пациентам в возрасте от 55 лет и/или с оценкой 3 или 4 балла по ASA. Целевую концентрацию в дальнейшем можно постепенно увеличить на величину от 0,5 до 1,0 мкг/мл с интервалами в 1 минуту для достижения постепенной индукции анестезии.

Как правило, необходима дополнительная аналгезия, и величина, на которую можно снижать целевые концентрации для поддержания анестезии, будет зависеть от количества аналгетиков, применяемых одновременно. Целевые концентрации пропофола в пределах от 3 до 6 мкг/мл обычно поддерживают достаточный уровень анестезии.

Прогнозируемая концентрация пропофола для пробуждения находится, как правило, в пределах от 1 до 2 мкг/мл и зависит от уровня аналгезии в период поддержания наркоза.

Обеспечение седативного эффекта во время интенсивной терапии.

Обычно необходимые целевые концентрации пропофола в крови в диапазоне 0,2–2 мкг/мл. Введение препарата следует начинать с низкой целевой концентрации, которую следует титровать в зависимости от реакции пациента для достижения необходимой глубины седативного эффекта.

Разведение препарата Дипрофол и одновременное применение с другими лекарственными средствами или инфузионными растворами (см. также раздел «Дополнительные меры предосторожности»).

Таблица 1

Разведение и совместное введение Дипрофола 1 % с другими лекарственными средствами или растворами для инфузий (см. раздел «Особенности применения»).

Способ совместного введения	Вспомогательное вещество или растворитель	Подготовка	Предупредительные меры
Предварительное смешивание	5 % раствор декстрозы для внутривенных инфузий	Смешайте 1 часть Дипрофола 1 % с 1–4 частями 5 % раствора декстрозы для внутривенных инфузий в инфузионном мешке из ПВХ или стеклянном инфузионном флаконе. При разведении в инфузионном мешке из ПВХ рекомендуется, чтобы мешок был полным, а разведение проводилось путем замены определенного объема	Готовьте в асептических условиях непосредственно перед введением. Смесь стабильна в течение 6 часов

		раствора для инфузий соответствующим объемом Дипрофола 1 %	
	Раствор лидокаина гидрохлорида для инъекций (0,5 % или 1 %, без консервантов)	Смешайте 20 частей Дипрофола 1 % с 1 частью 0,5 % или 1 % раствора лидокаина гидрохлорида для инъекций	Готовьте смесь в асептических условиях непосредственно перед введением. Применяйте только для индукции
	Раствор альфентанила для инъекций (500 мкг/мл)	Смешайте Дипрофол 1 % с раствором альфентанила для инъекций в соотношении объемов от 20:1 до 50:1	Готовьте смесь в асептических условиях; применяйте в течение 6 часов после приготовления
Совместное введение через Y-образный соединитель	5 % раствор декстрозы для внутривенных инфузий	Совместное введение через Y-образный соединитель	Размещайте Y-образный соединитель непосредственно перед местом введения
	0,9 % раствор натрия хлорида для внутривенных инфузий	Как указано выше	Как указано выше
	4 % раствор декстрозы с 0,18 % раствором натрия хлорида для внутривенных инфузий	Как указано выше	Как указано выше

Дети.

Дипрофол 1 % применяют детям старше 1 месяца в соответствии с указанными показаниями. Не рекомендуется применять Дипрофол 1 % новорожденным, потому что применение лекарственного средства данной группе пациентов не полностью исследовано. Данные фармакокинетики (см. раздел «Способ применения и дозы») указывают на то, что у новорожденных клиренс лекарственного средства значительно снижен и имеет очень большую вариабельность у разных пациентов. Введение доз, рекомендованных для старших детей, может привести к относительной передозировке и развитию тяжелого угнетения функции сердечно-сосудистой системы.

Пропофол не следует применять пациентам до 16 лет включительно для седации в отделении интенсивной терапии, поскольку безопасность и эффективность пропофола для седации в данной возрастной группе неизвестна (см. раздел «Противопоказания»).

Передозировка.

Случайная передозировка с высокой вероятностью будет характеризоваться угнетением функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Угнетение функции дыхательной системы следует лечить с помощью искусственной вентиляции легких и подачи кислорода. При угнетении функции сердечно-сосудистой системы следует придать пациенту горизонтальное положение с низким изголовьем и при тяжелых случаях ввести плазмозамещающие растворы и прессорные лекарственные средства.

Побочные реакции.

Системные.

Индукция и поддержание анестезии или седация обычно проходят нормально, с минимальной фазой возбуждения. Чаще сообщалось о нежелательных реакциях, являющихся фармакологически предвиденными побочными эффектами средства для наркоза/лекарственного средства, угнетающего центральную нервную систему, например о таких, как гипотензия. Природа, тяжесть и частота возникновения нежелательных явлений у пациентов, которым вводят Дипрофол 1 %, могут быть связаны с состоянием больных и проводящимися хирургическими или терапевтическими процедурами.

Таблица 2

Побочные реакции

<i>Класс систем органов</i>	<i>Побочные реакции</i>
Со стороны иммунной системы	Анафилаксия, которая может включать ангионевротический отек, бронхоспазм, эритему и гипотензию
Со стороны обмена веществ и питания	Метаболический ацидоз (5), гиперкалиемия (5), гиперлипидемия (5)
Со стороны психики	Эйфория. Злоупотребление и медикаментозная зависимость (8)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль на стадии пробуждения; эпилептиформные движения, включая судороги и опистотонус на стадии индукции, поддержания анестезии и пробуждения; послеоперационная потеря сознания; самопроизвольные движения
Со стороны сердца	Брадикардия (1), отек легких, сердечная аритмия (5), сердечная недостаточность (5), (7)
Со стороны сосудистой системы	Артериальная гипотензия (2), приливы крови у детей (11), тромбоз и флебит
Со стороны дыхательной системы	Временное апноэ на стадии индукции, угнетение дыхания (дозозависимое)
Со стороны пищеварительной системы	Тошнота и рвота на стадии пробуждения, панкреатит
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Гепатомегалия (5)
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Рабдомиолиз (3), (5)
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Обесцвечивание мочи при длительном введении, почечная недостаточность (5)
Со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Сексуальная расторможенность
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Местная боль на стадии индукции (4), некроз тканей (9) после случайного внесосудистого введения, местная боль, отек после случайного внесосудистого введения, симптомы отмены у детей (10)
Отклонения от нормы, выявленные в результате лабораторных исследований	ЭКГ типа Бругада (5), (6)
Травмы, отравления и осложнения процедур	Послеоперационная лихорадка

- (1) Случаи развития серьезной брадикардии редки. Существуют отдельные сообщения о прогрессировании до асистолии.
- (2) В отдельных случаях для устранения гипотензии может быть необходимо применение жидкостей внутривенно и снижение скорости введения препарата.
- (3) Очень редко сообщалось о случаях развития рабдомиолиза, когда пропофол вводили в дозах более 4 мг/кг/час для седации в ОИТ.
- (4) Можно минимизировать путем введения в вены большего диаметра: вены предплечья и локтевой ямки; местную боль также можно уменьшить путем совместного введения лидокаина.
- (5) Комбинацию данных явлений называют синдромом инфузии пропофола, который может наблюдаться у серьезно больных пациентов с множественными факторами риска развития этих явлений, см. раздел «Особенности применения».
- (6) ЭКГ типа Бругада: повышение сегмента ST и выпуклый зубец T на ЭКГ.
- (7) Быстро прогрессирующая сердечная недостаточность (в некоторых случаях с летальным исходом) у взрослых. Сердечная недостаточность в таких случаях обычно была нечувствительна к поддерживающей терапии инотропами.
- (8) Злоупотребление и медикаментозная зависимость от пропофола, преимущественно среди медицинских работников.
- (9) Частота неизвестна, потому что не может быть оценена на основании имеющихся данных клинических исследований.
- (10) О некрозе сообщалось в случае нарушения жизнеспособности тканей.
- (11) После внезапного прекращения введения пропофола во время проведения интенсивной терапии.

Сообщалось об отеке легких, артериальной гипотензии, асистолии, брадикардии, судорогах, случаях развития дистонии/дискинезии. Редко наблюдался рабдомиолиз, метаболический ацидоз, гиперкалиемия или сердечная недостаточность, иногда с летальным исходом, при применении пропофола в дозах более 4 мг/кг/час для достижения седативного эффекта в условиях реанимации.

Сообщения о нелегальном использовании пропофола для индукции анестезии новорожденным указывают на то, что может развиваться угнетение работы сердца и дыхания при применении режима дозирования для детей.

Местные

Местную боль, которая может возникнуть на стадии индукции Дипрофолом 1 % анестезии, можно минимизировать сопутствующим применением лидокаина (см. раздел «Способ применения и дозы») и путем введения в вены большего диаметра: вены предплечья и локтевой ямки. Случаи развития тромбоза и флебита редки. Случаи случайного внесосудистого введения и исследования на животных свидетельствуют о минимальной реакции тканей. При внутриартериальном введении животным не наблюдались местные тканевые эффекты.

Срок годности. 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

После вскрытия ампулы (флакона) без разведения – 12 часов; после разведения – 6 часов.

Условия хранения.

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Миорелаксанты, атракурий и мивакурий не следует вводить через ту же самую внутривенную линию, через которую вводили Дипрофол 1 %, без предварительного ее промывания.

Упаковка.

По 20 мл в ампуле. По 50 мл во флаконе. По 5 ампул или по 1 флакону в пачке (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя Synthon Hispania, S.L., Испания (на производственном участке Fresenius Kabi Austria GmbH, Австрия)).

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

Дата последнего пересмотра. 06.03.2020.