

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДИПРОФОЛ® ЕДТА**  
**(DIPROFOL EDTA)**

**Склад:**

*діюча речовина:* propofol;

1 мл емульсії містить пропофолу 10 мг;

*допоміжні речовини:* олія соєва, фосфоліпід яєчний, гліцерин, натрію гідроксид, динатрію едетат, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Емульсія для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* біла або майже біла гомогенна емульсія, практично вільна від твердих часток та великих масляних крапель. Під час тривалого відстоювання можливе незначне розшарування емульсії.

**Фармакотерапевтична група.** Анестетики. 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 із наркозу зазвичай швидкий. Механізм дії, як і для інших засобів для загальної анестезії, недостатньо вивчений. Однак вважається, що пропофол реалізує седативний та наркотичний ефекти шляхом позитивного впливу на інгібуючу функцію нейротрансмітера ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) через полегшення взаємодії останнього з ліганд-активованими ГАМК<sub>A</sub>-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 розвинутися 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*

Обмежені 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 зміни 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 концентрації 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 зі сечею.

Після внутрішньовенного введення одноразової дози 3 мг/кг кліренс пропофолу на 1 кг маси тіла збільшується з віком за таким принципом: середній кліренс значно нижчий у новонароджених віком < 1 місяця (n = 25) (20 мл/кг/хв) порівняно 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) порівняно з 23,6 мл/кг/хв у дорослих (n = 6).

##### *Лінійність*

При застосуванні пропофолу 1 % у рекомендованому діапазоні швидкості інфузії фармакокінетика даного лікарського засобу лінійна.

##### Доклінічні дані з безпеки

Опубліковані дані досліджень на тваринах (у тому числі на приматах) із застосуванням доз, що зумовлюють анестезію легкого або помірного ступеня, свідчать, що застосування анестетиків у період швидкого росту головного мозку або синаптогенезу призводить до втрати клітин головного мозку, що розвивається, наслідком чого можлива тривала когнітивна недостатність. На основі порівняння даних, отриманих у різних видів, встановлено, що ризик розвитку таких змін, як вважається, асоційований з експозицією в третьому триместрі вагітності та в перші декілька місяців життя, але може зберігатися при експозиції у період приблизно до 3-річного віку у людини. У новонароджених приматів експозиція анестезії до 3 годин в режимі забезпечення легкої хірургічної анестезії не призводила до зростання втрати нейрональних клітин, однак режим анестезії тривалістю 5 годин або довше зумовлював таке зростання. Клінічне значення цих доклінічних даних невідоме, тому лікарям слід зважувати користь від відповідної анестезії для дітей віком до 3 років та вагітних жінок, які потребують хірургічного втручання, та потенційні ризики, на які вказують доклінічні дані.

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

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Дитячий вік до 1 місяця (для індукції та підтримання загальної анестезії).

Лікарський засіб Дипрофол® ЕДТА 1 % містить олію соєву та не призначений до застосування пацієнтам із гіперчутливістю до арахісу або сої.

Дипрофол® ЕДТА 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.**

Пропофол 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 аналгетиками; випадки фармакологічної несумісності не спостерігалися. При застосуванні загальної анестезії у комбінації з місцевими анестетиками можливим є призначення менших доз лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 1 %. Випадки вираженої гіпотензії спостерігалися при застосуванні пропофолу в пацієнтів, які приймали рифампіцин.

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

У присутності фентанілу рівень пропофолу в крові може підвищуватися.

Повідомлялося про лейкоенцефалопатію у пацієнтів, які отримували терапію циклоспорином і ліпідні емульсії (такі як пропофол).

Відмічено, що пацієнтам, які застосовують мідазолам, потрібна менша доза пропофолу. Одночасне застосування мідазоламу з пропофолом може призвести до посилення седації та пригнічення дихання. При одночасному застосуванні слід розглянути можливість зниження дози пропофолу.

Потреба в менших дозах пропофолу спостерігалася у пацієнтів, які отримували вальпроат. При сумісному застосуванні слід розглянути питання про зменшення дози пропофолу.

### **Особливості застосування.**

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

Слід проводити постійний моніторинг стану 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. Лікарський засіб Дипрофол® ЕДТА 1 % не повинна вводити одна й та сама особа, що проводить діагностичну або хірургічну процедуру.

Повідомлялося про випадки зловживання та розвитку медикаментозної залежності від пропофолу 1 %, переважно серед медичних працівників. Як і у разі застосування інших лікарських засобів для загальної анестезії, введення Дипрофолу® ЕДТА 1 % без підтримки

функції дихання може призвести до розвитку ускладнень з боку дихальної системи, які загрожують життю.

При введенні Дипрофолу® ЕДТА 1 % для седації без втрати свідомості для проведення хірургічних або діагностичних процедур слід проводити безперервний 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 ЦНС, при застосуванні лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 1 % для седації під час хірургічних процедур у пацієнта можуть виникати мимовільні рухи. При проведенні процедур, які вимагають іммобілізації, дані рухи можуть становити небезпеку для хворого.

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

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

- бажаності покидати 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 ЦНС (наприклад, бензодіазепінів, опіатів, спирту етилового).

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

Лікарський засіб Дипрофол® ЕДТА 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 тону блукаючого нерва або застосування лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 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 ЦНС, пацієнтам слід наголосити на важливості уникнення вживання алкоголю до та щонайменше протягом 8 годин після введення лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 1 %.

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

Сумісне застосування з лікарськими засобами, що пригнічують ЦНС, наприклад зі спиртом етиловим, лікарськими засобами для загальної анестезії та наркотичними анальгетиками, призведе до посилення ефектів пригнічення ЦНС. При комбінованому застосуванні лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 1 % з лікарськими засобами, що пригнічують ЦНС, які вводяться парентерально, може виникнути тяжке пригнічення функції дихальної та серцево-судинної систем. Рекомендується вводити лікарський засіб Дипрофол® ЕДТА 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® ЕДТА 1 % протягом періоду підтримки анестезії.

При введенні лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 1 % пацієнтам з епілепсією існує ризик виникнення судом.

Пацієнтам із 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.

Перед повторним або тривалим (> 3 годин) застосуванням пропофолу дітям молодшого віку (< 3 років) або вагітним жінкам слід зважити користь та ризики запропонованої процедури, оскільки у доклінічних дослідженнях повідомлялося про нейротоксичність.

*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, електрокардіограма (ЕКГ) типу Бругада (підвищення сегмента 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® ЕДТА 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 із вказаними вище факторами ризику та повинні негайно відмінити пропофол при розвитку зазначених ознак. Дози всіх лікарських засобів, що пригнічують ЦНС, а також інших препаратів, які застосовують 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.

Не рекомендовано перевищувати дозу 4 мг/кг/год.

Пацієнтам із 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 перенавантаження 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® ЕДТА 1 % містить приблизно 0,1 г жирів.

Лікарський засіб Дипрофол® ЕДТА 1 % містить соєву олію. У разі наявності алергії на арахіс або сою не вживайте цей лікарський засіб.

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

### *Додаткові запобіжні заходи*

Необхідно 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.

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

Динатрію едетат є хелатором іонів металів, включаючи цинк, та пригнічує ріст мікроорганізмів. При тривалому застосуванні Дипрофолу® ЕДТА 1 % слід прийняти рішення щодо необхідності додаткового застосування сполук цинку, особливо пацієнтам, схильним до недостатності цинку, наприклад особам з опіками, діареєю та/або тяжким сепсисом.

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

Лікарський засіб Дипрофол® ЕДТА 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 із пропофолом та інфузійну лінію слід утилізувати та замінити новою.

Вміст первинної упаковки слід струшувати перед застосуванням.

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

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

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Безпека застосування лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 1 % у період вагітності не встановлена. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність пропофолу. Дипрофол® ЕДТА 1 % не слід застосовувати вагітним жінкам, за винятком випадків абсолютної необхідності. Однак Дипрофол® ЕДТА 1 % можна застосовувати при проведенні штучного переривання вагітності.

#### *Пологи*

Дипрофол® ЕДТА 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.

#### *Період 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 лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 1 %. Молоко, що виділяється у даний період, потрібно зцідити та вилити.

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

Лікарський засіб Дипрофол® ЕДТА 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 ускладнене протягом деякого часу після проведення загальної анестезії.

Зазвичай порушення функцій, спричинені застосуванням лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 1 %, не визначаються вже через 12 годин (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Спосіб застосування та дози.**

#### *Індукція загальної анестезії*

##### *Дорослі*

Пацієнтам із проведеною або не проведеною премедикацією рекомендується титрувати дозу Дипрофолу® ЕДТА 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® ЕДТА 1 %. Загальну необхідну дозу можна зменшити шляхом зниження швидкості введення (2–5 мл/хв [20–50 мг/хв]). Для осіб віком від 55 років доза для досягнення загальної анестезії загалом є меншою. Пацієнтам з бальною оцінкою 3 або 4 за системою оцінки ризику Американського товариства анестезіологів (ASA) слід застосовувати препарат з меншою швидкістю введення (приблизно 2 мл [20 мг] кожні 10 секунд).

##### *Особи літнього віку*

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

##### *Педіатрична популяція*

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

Для індукції анестезії дітям віком від 1 місяця дозу Дипрофолу® ЕДТА 1 % слід повільно титрувати до появи клінічних ознак анестезії. Дозу необхідно підбирати згідно з віком та/або масою тіла. Для більшості пацієнтів віком від 8 років достатнім для індукції анестезії є введення дози Дипрофолу® ЕДТА 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 бальною оцінкою 3 або 4 за ASA рекомендується застосовувати менші дози (див. розділ «Особливості застосування»).

##### *Підтримка загальної анестезії*

##### *Дорослі*

Підтримку анестезії можна забезпечувати шляхом введення Дипрофолу® ЕДТА 1 % у вигляді безперервної інфузії або повторних болюсних ін'єкцій для підтримання належної глибини наркозу. Вихід з наркозу зазвичай швидкий, тому важливо продовжувати введення лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 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 поступово зростаючі дози від 25 мг (2,5 мл) до 50 мг (5,0 мл) з урахуванням клінічної необхідності.

##### *Особи літнього віку*

При застосуванні Дипрофолу® ЕДТА 1 % для підтримки анестезії слід знижувати швидкість введення або цільову концентрацію. Пацієнти з бальною оцінкою 3 або 4 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 лікарський засіб Дипрофол® ЕДТА 1 % для підтримки анестезії дітям віком до 1 місяця.

Підтримку анестезії у дітей віком від 1 місяця можна забезпечити введенням Дипрофолу® ЕДТА 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 бальною оцінкою 3 або 4 за ASA рекомендується застосовувати менші дози (див. також розділ «Особливості застосування»).

### *Сedaція пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії*

#### *Дорослі*

Для проведення седації пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, слід вводити Дипрофол® ЕДТА 1 % шляхом безперервної інфузії. Швидкість інфузії потрібно 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® ЕДТА 1 % не слід застосовувати для седації пацієнтів віком до 16 років, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

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

#### *Особи літнього віку*

При застосуванні Дипрофолу® ЕДТА 1 % для седації слід знижувати швидкість інфузії. Пацієнти з бальною оцінкою 3 або 4 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® ЕДТА 1 % не слід застосовувати для проведення седації дітям віком  $\leq 16$  років, яким проводиться штучна вентиляція легенів у відділенні інтенсивної терапії.

### *Сedaція перед проведенням діагностичних та хірургічних процедур*

#### *Дорослі*

Для забезпечення належної седації при проведенні діагностичних та хірургічних процедур потрібно 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® ЕДТА 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 бальною оцінкою 3 або 4 за ASA може бути потрібне зниження швидкості введення та дози.

#### *Особи літнього віку*

При застосуванні Дипрофолу® ЕДТА 1 % для седації слід знижувати швидкість введення або цільову концентрацію. Пацієнти з бальною оцінкою 3 або 4 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® ЕДТА 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® ЕДТА 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 бальною оцінкою 3 або 4 за ASA може бути потрібне зменшення дози.

#### *Спосіб застосування*

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

Дипрофол® ЕДТА 1 % можна застосовувати для інфузій нерозведеним зі скляних контейнерів Дипрофолу® ЕДТА 1 % або розведеним 5 % розчином декстрози (для внутрішньовенних інфузій) з інфузійних мішків з ПВХ чи скляних інфузійних флаконів. Розведення, які не мають перевищувати 1 до 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® ЕДТА 1 % повністю заміщувати емульсією Дипрофолу® ЕДТА 1 % об'єм 5 % розчину декстрози, 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® ЕДТА 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® ЕДТА 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® ЕДТА 1 % можна вводити через Y-подібний з'єднувач, розташований безпосередньо перед місцем інфузії таких розчинів:

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

Дипрофол® ЕДТА 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 Дипрофолу® ЕДТА 1 % можна змішувати з розчином лідокаїну для ін'єкцій (0,5 % або 1 %, без консервантів) (див. таблицю 1).

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 із проведеною премедикацією та 6 мкг/мл – без премедикації. Час індукції за даних цільових концентрацій зазвичай становить 60–120 секунд. Більша

швидкість дасть змогу досягти більш ранньої індукції анестезії, але може бути пов'язана з більш вираженим пригніченням функції серцево-судинної та дихальної систем.

Пацієнтам віком від 55 років та/або з бальною оцінкою 3 або 4 за ASA слід застосовувати нижчу початкову цільову концентрацію. Потім цільову концентрацію можна підвищувати поступово по 0,5–1,0 мкг/мл кожну хвилину для досягнення поступової індукції анестезії.

Зазвичай виникатиме необхідність у проведенні додаткової аналгезії. У такому випадку ступінь зниження цільової концентрації для підтримки анестезії буде залежати від дози аналгетиків, які вводять сумісно. Цільові концентрації пропофолу у діапазоні 3–6 мкг/мл зазвичай забезпечують адекватну анестезію.

Очікувана концентрація пропофолу при пробудженні зазвичай становить 1,0–2,0 мкг/мл, на цей показник впливає доза аналгетиків, введених протягом підтримки анестезії.

Таблиця 1

Розведення та сумісне введення Дипрофолу® ЕДТА 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® ЕДТА 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® ЕДТА 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® ЕДТА 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® ЕДТА 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 внутрішньовенних	Як зазначено вище	Як зазначено вище.

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

### *Діти.*

Не рекомендується застосовувати Дипрофол® ЕДТА новонародженим, тому що застосування лікарського засобу даній групі пацієнтів не повністю досліджене. Дані фармакокінетики (див. розділ «Фармакокінетика») вказують на те, що у новонароджених кліренс лікарського засобу значно знижений і має дуже велику варіабельність між пацієнтами. Введення доз, рекомендованих для старших дітей, може призвести до відносного передозування та розвитку тяжкого пригнічення функції серцево-судинної системи.

Застосування лікарського засобу Дипрофол® ЕДТА 2 % не рекомендоване дітям віком < 3 років через складність титрування малих об'ємів.

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. Найчастіше повідомляють про побічні реакції, які є фармакологічно передбачуваними побічними ефектами засобу для наркозу/лікарського засобу, що пригнічує ЦНС, наприклад про такі, як гіпотензія. Природа, тяжкість та частота виникнення побічних реакцій у пацієнтів, яким вводять лікарський засіб Дипрофол® ЕДТА 1 %, можуть бути пов'язані зі станом хворих та хірургічними або терапевтичними процедурами, що проводяться. У таблиці 2 застосовані такі критерії для визначення частоти виникнення побічних реакцій: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (не можна встановити частоту на основі наявних даних).

Таблиця 2

Клас систем органів	Частота	Побічні реакції
З боку імунної системи	Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, еритема та гіпотензія, анафілаксія, включаючи анафілактичний шок
З боку обміну речовин і харчування	Невідомо (9)	Метаболічний ацидоз (5), гіперкаліємія (5), гіперліпідемія (5)
З боку психіки	Невідомо (9)	Ейфорія. Зловживання та медикаментозна залежність (8)
З боку нервової системи	Часто	Головний біль на стадії пробудження
	Рідко	Епілептиформні рухи, включаючи судоми та опістотонус на стадії індукції, підтримки анестезії та пробудження
	Дуже рідко	Післяопераційна втрата свідомості

	Невідомо (9)	Мимовільні рухи
З боку серця	Часто	Брадикардія (1)
	Дуже рідко	Набряк легенів
	Невідомо (9)	Серцева аритмія (5), серцева недостатність (5), (7)
З боку судинної системи	Часто	Артеріальна гіпотензія (2), припливи крові у дітей (11)
	Нечасто	Тромбоз та флебіт
З боку дихальної системи	Часто	Тимчасове апное на стадії індукції
	Невідомо (9)	Пригнічення дихання (дозозалежне)
З боку травної системи	Часто	Нудота та блювання на стадії пробудження
	Дуже рідко	Панкреатит
З боку гепатобіліарної системи	Невідомо (9)	Гепатомегалія (5), гепатит (12), гостра печінкова недостатність (12)
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Невідомо (9)	Рабдоміоліз (3), (5)
З боку нирок та сечовидільної системи	Дуже рідко	Знебарвлення сечі при тривалому введенні
	Невідомо (9)	Ниркова недостатність (5)
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже рідко	Сексуальне розгальмування
	Невідомо	Пріапізм
Системні порушення та ускладнення у місці введення	Дуже часто	Місцевий біль на стадії індукції (4)
	Часто	Симптоми відміни у дітей (11)
	Дуже рідко	Некроз тканин (10) після випадкового позасудинного введення
	Невідомо (9)	Місцевий біль, набряк після випадкового позасудинного введення
Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень	Невідомо (9)	ЕКГ типу Бругада (5), (6)
Травми, отруєння та ускладнення процедур	Дуже рідко	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 діаметра: 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 із множинними факторами ризику розвитку цих явищ (див. розділ «Особливості застосування»).
- (6) ЕКГ типу Бругада: підвищення сегмента 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.
- (12) Після довготривалого та короткотривалого лікування, а також у пацієнтів без основних факторів ризику.

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 щодо неліцензійного застосування пропофолу для індукції анестезії новонародженим вказують на те, що може розвиватись пригнічення роботи серцево-судинної і дихальної систем при застосуванні режиму дозування для дітей.

#### *Місцеві*

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

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

#### **Термін придатності.** 3 роки.

Розведений препарат необхідно використати негайно після приготування.

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

#### **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

Дипрофол<sup>®</sup> ЕДТА несумісний з розчинами для ін'єкцій та інфузій (зокрема з розчином натрію хлориду, розчином Рінгера лактату), тому його не слід змішувати з ними перед застосуванням. Якщо венозний доступ також використовується для інших ліків, їх необхідно додати в кінець інфузійної лінії.

До несумісних з лікарським засобом Дипрофол<sup>®</sup> ЕДТА належать атракуріум і мівакуріум. Міорелаксанти атракуріум і мівакуріум не слід вводити через ту саму внутрішньовенну лінію, через яку вводили Дипрофол<sup>®</sup> ЕДТА 1 %, без попереднього її промивання.

**Упаковка.** По 20 мл в ампулі. По 5 ампул у пачці. По 20 мл у флаконі. По 1 або 5, або 10 флаконів у пачці. По 50 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

**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.** 25.11.2024.