



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ДИПРОФОЛ®

Торговое название препарата: Дипрофол®

Действующее вещество (МНН): пропофол

Лекарственная форма: эмульсия для инфузий

Состав:

1 мл эмульсии содержит:

активное вещество: пропофол 10 мг;

вспомогательные вещества: масло соевое, фосфолипид яичный, глицерин, натрия гидроксид, динатрия эдетат, вода для инъекций.

Описание: белая или почти белая гомогенная эмульсия, практически свободная от твердых частиц и больших масляных капель. Во время длительного отстаивания возможно незначительное расслоение эмульсии.

Фармакотерапевтическая группа: анестетики. Другие препараты для общей анестезии.

Код АТХ: N01AX10

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 для других средств для общей анестезии, недостаточно изучен. Однако считается, что пропофол реализует седативный и наркотический эффекты путем позитивного влияния на ингибирующую функцию нейротрансмиттера ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) через облегчение взаимодействия последнего с лиганд-активированными ГАМК_A-рецепторами.

Фармакодинамические свойства.

Обычно при применении пропофол 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 во время поддержания анестезии, а количество случаев возникновения нежелательных гемодинамических реакций невелико. Хотя после введения пропофол 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 пропофол 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 пропофол.

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

Педиатрическая популяция.

Ограниченные 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 изменения 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 концентрации 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) в сравнении со старшими детьми ($n = 36$, возрастной диапазон: 4 месяца – 7 лет). Кроме того, у новорожденных отмечалась изменчивость данного параметра между пациентами (диапазон 3,7–78 мл/кг/мин). Из-за этих ограниченных данных клинических исследований, показывающих значительную изменчивость, для данной группы пациентов нельзя дать рекомендации по дозировке.

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 месяцев) ($n = 6$), 48 мл/кг/мин (1–3 года) ($n = 12$), 28,2 мл/кг/мин (4–7 лет) ($n = 10$) в сравнении с 23,6 мл/кг/мин у взрослых ($n = 6$).

Линейность

При применении пропофола 1% в рекомендованном диапазоне скорости инфузии фармакокинетика данного лекарственного средства линейная.

Доклинические данные по безопасности

Опубликованные данные исследований на животных (в том числе на приматах) с применением доз, обуславливающих анестезию легкой или умеренной степени, свидетельствуют, что применение анестетиков в период быстрого роста головного мозга или синаптогенеза приводит к потере клеток развивающегося головного мозга, следствием чего возможна длительная когнитивная недостаточность. На основе сравнительных данных, полученных у разных видов, установлено, что риск развития таких изменений, как считается, ассоциирован с экспозицией в третьем триместре беременности и в первые несколько месяцев жизни, но может сохраняться при экспозиции в период до 3-летнего возраста у человека. У новорожденных приматов экспозиция анестезии до 3 часов в режиме обеспечения легкой хирургической анестезии не приводила к росту потери нейрональных клеток, однако режим анестезии продолжительностью 5 часов или более обуславливал такой рост. Клиническое значение этих доклинических данных неизвестно, поэтому врачам следует взвешивать пользу от соответствующей анестезии для детей до 3 лет и беременных

женщин, нуждающихся в хирургическом вмешательстве, и потенциальные риски, на которые указывают доклинические данные.

Показания к применению

Как средство общей анестезии кратковременного действия препарат вводят внутривенно для:

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

Способ применения и дозы

Для конкретных указаний относительно введения Дипрофол® 1% с помощью устройства целевой контролируемой инфузии, которое включает программное обеспечение ИЦК «Diprifusor» Такое использование ограничено индукцией и поддержанием анестезии у взрослых. Система ИЦК «Diprifusor» не рекомендуется для использования при седации в отделении интенсивной терапии или седации при хирургических и диагностических процедурах, а также у детей.

Индукция общей анестезии

Взрослые

Пациентам с проведенной или непроведенной премедикацией рекомендуется титровать дозу препарата Дипрофол® 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 препарата Дипрофол® 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 балльной оценкой 3 или 4 по системе оценки риска Американского общества анестезиологов (ASA) следует применять препарат с меньшей скоростью введения (приблизительно 2 мл [20 мг] каждые 10 секунд).

Лица пожилого возраста

Лица пожилого возраста требуют введения меньших доз препарата Дипрофол® 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 препарат Дипрофол® 1% для индукции анестезии детям до 1 месяца.

Для индукции анестезии детям от 1 месяца дозу Дипрофол® 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 препарата Дипрофол® 1% приблизительно 2,5 мг/кг массы тела. Младшим детям, особенно от 1 месяца до 3 лет, может потребоваться введение повышенных доз (2,5–4 мг/кг массы тела).

Пациентам с балльной оценкой 3 или 4 по ASA рекомендуется применять меньшие дозы (см. раздел «Особые указания»).

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

Поддержание общей анестезии

Взрослые

Поддержание анестезии можно обеспечивать путем введения Дипрофол® 1% в виде непрерывной инфузии или повторных болюсных инъекций для поддержания должной глубины наркоза. Выход из наркоза обычно быстрый, поэтому важно продолжать введение препарата Дипрофол® 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 препарата Дипрофол® 1% для поддержания анестезии следует снижать скорость введения или целевую концентрацию. Пациенты с балльной оценкой 3 или 4 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 препарат Дипрофол® 1% для поддержания анестезии детям до 1 месяца.

Поддержание анестезии у детей от 1 месяца можно обеспечить введением препарата Дипрофол® 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 потребоваться введение более высоких доз.

Пациентам с балльной оценкой 3 или 4 по ASA рекомендуется применять меньшие дозы (см. также раздел «Особые указания»).

Введение препарата Дипрофол® 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 препарат 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 «Особые указания»). Дипрофол® 1% не следует применять для седации пациентов младше 16 лет, находящихся в отделении интенсивной терапии (см. раздел «Противопоказания»).

Введение Дипрофол® 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 препарата Дипрофол® 1% пациентам с особым риском развития перегрузки жирами. Если результаты мониторинга указывают на нарушение выведения жиров из организма, введение препарата Дипрофол® 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 Дипрофол® 1%; 1,0 мл Дипрофол® 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 препарата Дипрофол® 1% для седации следует снижать скорость инфузии. Пациенты с балльной оценкой 3 или 4 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 ≤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 препарата Дипрофол® 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 балльной оценкой 3 или 4 по ASA может потребоваться снижение скорости введения и дозы.

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

Лица пожилого возраста

При применении препарата Дипрофол® 1% для седации следует снижать скорость введения или целевую концентрацию. Пациенты с балльной оценкой 3 или 4 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 препарата Дипрофол® 1% в дозе 1–2 мг/кг массы тела. Поддержания 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 балльной оценкой 3 или 4 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 Дипрофол® 1% или разведенным 5% раствором декстрозы (для внутривенных инфузий) из инфузионных

мешков из ПВХ или стеклянных инфузионных флаконов. Разведения, которые не должны превышать 1 к 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 препарата Дипрофол® 1% полностью замещать эмульсией Дипрофол® 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 препарата Дипрофол® 1%. В инфузионную линию следует включить бюретку, счетчик капель или волуметрическую помпу. Риск неконтролируемой инфузии следует принять во внимание при определении максимального объема Дипрофол® 1% в бюретке.

При применении препарата неразведенным для поддержания анестезии рекомендуется всегда применять такое оборудование, как шприцевая или волуметрическая 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 Дипрофол® 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 препарата Дипрофол® 1% можно смешивать с раствором лидокаина для инъекций (0,5% или 1%, без консервантов) (см. таблицу 1).

Инфузия с целевой концентрацией: введение Дипрофол® 1% взрослым с помощью системы ИЦК «Diprifusor»

Введение препарата Дипрофол® 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 Дипрофол® 1% или 2%. Система ИЦК «Diprifusor» автоматически устанавливает скорость инфузии для распознанной концентрации пропофола. Пользователи должны быть ознакомлены с инструкцией по применению инфузионной помпы, правилами введения

препарата Дипрофол® 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 поддержание 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 сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Пациентам старше 55 лет и/или с балльной оценкой 3 или 4 по ASA следует применять более низкую начальную целевую концентрацию. Потом целевую концентрацию можно повышать постепенно по 0,5–1,0 мкг/мл каждую минуту для достижения постепенной индукции анестезии.

Обычно будет возникать необходимость в проведении дополнительной аналгезии. В таком случае степень снижения целевой концентрации для поддержания анестезии будет зависеть от дозы совместно вводимых анальгетиков. Целевые концентрации пропофола в диапазоне 3–6 мкг/мл обычно обеспечивают адекватную анестезию.

Ожидаемая концентрация пропофола при пробуждении обычно 1,0–2,0 мкг/мл, на этот показатель влияет доза анальгетиков, введенных в течение поддержания анестезии.

Таблица 1

Разведение и совместное введение препарата Дипрофол® 1% с другими лекарственными средствами или растворами для инфузий (см. раздел «Особые указания»).

Способ совместного введения	Вспомогательное вещество или растворитель	Подготовка	Предупредительные меры
Предварительное смешивание	5% раствор декстрозы для внутривенных инфузий	Смешайте 1 часть препарата Дипрофол® 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	Готовьте в асептических условиях непосредственно перед введением. Смесь стабильна в течение периода до 6 часов.

		определенного объема раствора для инфузий соответствующим объемом препарата Дипрофол® 1%	
	Раствор лидокаина гидрохлорида для инъекций (0,5% или 1%, без консервантов)	Смешайте 20 частей препарата Дипрофол® 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 препарат 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.

Не рекомендуется применять Дипрофол® 1 % новорожденным, потому что применение лекарственного средства данной группе пациентов не полностью исследовано. Данные фармакокинетики (см. раздел «Фармакокинетика») указывают на то, что у новорожденных клиренс лекарственного средства значительно снижен и имеет очень большую вариабельность между пациентами. Введение доз, рекомендованных для старших детей, может привести к относительной передозировке и развитию тяжелого угнетения функции сердечно-сосудистой системы.

Применение лекарственного средства Дипрофол® 2% не рекомендовано детям в возрасте < 3 года из-за сложности титрования малых объемов.

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»).

Побочные действия

Системные

Индукция и поддержание анестезии или седация обычно проходят нормально, с минимальной фазой возбуждения. Наиболее часто 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.

В таблице 2 применены такие критерии для определения частоты возникновения нежелательных явлений: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (нельзя установить частоту на основании имеющихся данных).

Таблица 2

Класс систем органов	Частота	Побочные реакции
Со стороны иммунной системы	Очень редко	Анафилаксия, в том числе ангионевротический отек, бронхоспазм, эритема и гипотензия
	Неизвестно	Анафилактический шок
Со стороны обмена веществ и питания	Неизвестно ⁽⁹⁾	Метаболический ацидоз ⁽⁵⁾ , гиперкалиемия ⁽⁵⁾ , гиперлипидемия ⁽⁵⁾
Со стороны психики	Неизвестно ⁽⁹⁾	Эйфория, Злоупотребление и медикаментозная зависимость ⁽⁸⁾
Со стороны нервной системы	Часто	Головная боль на стадии пробуждения
	Редко	Эпилептиформные движения, включая судороги и опистотонус на стадии индукции, поддержания анестезии и пробуждения
	Очень редко	Послеоперационная потеря сознания
	Неизвестно ⁽⁹⁾	Самопроизвольные движения
Со стороны сердца	Часто	Брадикардия ⁽¹⁾
	Очень редко	Отек легких
	Неизвестно ⁽⁹⁾	Сердечная аритмия ⁽⁵⁾ , сердечная недостаточность ^{(5), (7)}
Со стороны сосудистой системы	Часто	Артериальная гипотензия ⁽²⁾
	Иногда	Тромбоз и флебит
Со стороны дыхательной системы	Часто	Временное апноэ на стадии индукции
	Неизвестно ⁽⁹⁾	Угнетение дыхания (дозозависимое)
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Тошнота и рвота на стадии пробуждения
	Очень редко	Панкреатит
Со стороны гепатобилиарной системы	Неизвестно ⁽⁹⁾	Гепатомегалия ⁽⁵⁾ , гепатит ⁽¹²⁾ , острая печеночная недостаточность ⁽¹²⁾
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Неизвестно ⁽⁹⁾	Рабдомиолиз ^{(3), (5)}
Со стороны почек и мочевыделительной системы	Очень редко	Обесцвечивание мочи при длительном введении
	Неизвестно ⁽⁹⁾	Почечная недостаточность ⁽⁵⁾
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Сексуальная расторможенность
	Неизвестно	Приапизм
	Очень часто	Местная боль на стадии индукции ⁽⁴⁾

Системные нарушения и осложнения в месте введения	Очень редко	Некроз тканей ⁽¹⁰⁾ после случайного внесосудистого введения
	Неизвестно ⁽⁹⁾	Местная боль, отек после случайного внесосудистого введения
Отклонения от нормы, выявленные в результате лабораторных исследований	Неизвестно ⁽⁹⁾	ЭКГ типа Бругада ^{(5), (6)}
Травмы, отравления и осложнения процедур	Очень редко	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 4.4.
- (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.
- (12) После длительного и кратковременного лечения, а также у пациентов без основных факторов риска.

Сообщалось о дистонии/дискинезии.

Местные

Местную боль, которая может возникнуть на стадии индукции анестезии препаратом Дипрофол 1 %, 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. Случайное внесосудистое введение и исследования на животных свидетельствуют о минимальной реакции тканей. При внутриартериальном введении животным не наблюдались местные тканевые эффекты.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ.
- 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 ≤ 16 лет, находящимся в отделении интенсивной терапии (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные взаимодействия

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 препарата Дипрофол® 1%. Случаи выраженной гипотензии наблюдались при применении пропофола

для индукции анестезии у пациентов, принимавших рифампицин. Гипотензивный эффект Дипрофол® 1% может усиливаться при одновременном применении опиатных анальгетиков. Этот эффект может быть более выражен у пациентов пожилого возраста и при применении таких агентов, как альфентанил для инфузии.

Потребность в меньших дозах пропофола наблюдалась у пациентов, получавших вальпроат. При совместном применении следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы пропофола.

Потребность в меньших дозах пропофола наблюдалась у пациентов, получавших мидазолам. Одновременное применение пропофола и мидазолама, вероятно, приводит к усилению седации и угнетению дыхания. При одновременном применении следует рассмотреть вопрос о снижении дозы пропофола.

Особые указания

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

Следует проводить постоянный мониторинг состояния 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. Лекарственное средство Дипрофол® 1% не должно вводить то же лицо, которое проводит диагностическую или хирургическую процедуру.

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

При введении препарата Дипрофол® 1% для седации без потери сознания для проведения хирургических или диагностических процедур следует проводить непрерывный 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 препарата Дипрофол® 1% для седации во время хирургических процедур у пациента могут возникать непроизвольные движения. При проведении процедур, требующих иммобилизации, данные движения могут представлять опасность для больного.

Перед выпиской пациента должно пройти достаточно времени для того, чтобы убедиться в полном восстановлении функций организма после применения препарата Дипрофол® 1%. Очень редко применение препарата Дипрофол® 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 препарата Дипрофол® 1%, не определяются уже через 12 часов. Следует учитывать эффекты препарата Дипрофол® 1%, характер проведенной процедуры, прием сопутствующих лекарственных средств, возраст и состояние пациента при предоставлении советов о:

- желательности 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 препарат Дипрофол® 1 % пациентам с нарушением функции сердца, дыхания, почек или печени, а также гиповолемичным или истощенным пациентам. Клиренс препарата Дипрофол® 1% зависит от кровообращения, поэтому сопутствующее назначение лекарственных средств, уменьшающих сердечный выброс, приведет к снижению клиренса препарата Дипрофол® 1%.

Дипрофол® 1% не имеет выраженной ваготонической 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 Дипрофол® 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 следует подчеркнуть важность избежания употребления алкоголя до и минимум в течение 8 часов после введения препарата Дипрофол® 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 препарата Дипрофол® 1% с лекарственными средствами, угнетающими центральную нервную систему, которые вводятся парентерально, может возникнуть тяжелое угнетение функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Рекомендуется вводить препарат Дипрофол® 1% после применения анальгетика, а дозу следует осторожно титровать с учетом клинического ответа (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

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 Дипрофол® 1% в течение периода поддержания анестезии.

При введении препарата Дипрофол® 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.

Перед повторным или длительным (>3 часов) применением пропофола детям младшего возраста (<3 года) или беременным женщинам следует учесть пользу и риски предложенной процедуры, поскольку в доклинических исследованиях сообщалось о нейротоксичности.

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 отмене пропофола 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 Дипрофол® 1% содержит приблизительно 0,1 г жиров.

Дипрофол® 1% содержит соевое масло. При наличии аллергии на арахис или сою не употребляйте это лекарственное средство.

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

Дополнительные меры предосторожности

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.

Динатрия эдетат является хелатором ионов металлов, включая цинк, и угнетает рост микроорганизмов. При длительном применении препарата Дипрофол® 1% следует принять решение о необходимости дополнительного применения соединений цинка, особенно пациентам, склонным к недостаточности цинка, например, лицам с ожогами, диареей и/или тяжелым сепсисом.

Перед применением препарата Дипрофол® 1% следует набирать в стерильный шприц или инфузионную систему в асептических условиях сразу после открытия ампулы или флакона.

После этого следует сразу начать введение лекарственного средства. На протяжении инфузии следует проводить все операции с Дипрофол® 1% и оборудованием для инфузий в асептических условиях. Какие-либо растворы для инфузий следует добавлять в инфузионную систему с Дипрофол® 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 однократового применения одному пациенту. Согласно с принятыми руководящими принципами применения других жировых эмульсий, однократовая 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.

Содержимое первичной упаковки следует встряхивать перед применением.

Любой объем оставшегося после применения лекарственного средства следует утилизировать.

Перед введением препарата 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»).

Ограничения к применению пациентов детского возраста

Не рекомендуется применять Дипрофол® 1% новорожденным, потому что применение лекарственного средства данной группе пациентов не полностью исследовано. Данные фармакокинетики (см. раздел «Фармакокинетика») указывают на то, что у новорожденных клиренс лекарственного средства значительно снижен и имеет очень большую вариабельность между пациентами. Введение доз, рекомендованных для старших детей, может привести к относительной передозировке и развитию тяжелого угнетения функции сердечно-сосудистой системы.

Применение лекарственного средства Дипрофол® 2% не рекомендовано детям в возрасте < 3 года из-за сложности титрования малых объемов.

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»).

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Безопасность Дипрофол® 1% при применении в период беременности не установлена. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность пропофола. 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 Дипрофол® 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 Дипрофол® 1%, не определяются уже через 12 часов (см. раздел «Особые указания»).

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.

Несовместимость

Дипрофол® 1% несовместим с растворами для инъекций и инфузий (в частности с раствором натрия хлорида, раствором Рингера лактата), поэтому его не следует смешивать с ними перед применением. Если венозный доступ также используется для других лекарств, их необходимо добавить в конец инфузионной линии.

К несовместимым с лекарственным средством Дипрофол® 1% относятся атракуриум и мивакуриум. Миорелаксанты атракуриум и мивакуриум не следует вводить через ту же внутривенную линию, через которую вводили Дипрофол® 1%, без предварительного ее промывания.

Форма выпуска

По 20 мл в ампуле. По 5 ампул в пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

По 50 мл во флаконе. По 1 флакону в пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 3 года.

Разведенный препарат необходимо использовать немедленно после приготовления.

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель.

АО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

Представительство АО «Фармак» в Узбекистане.

100170 Республика Узбекистан, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Зиелилар 12а, 1/2

e-mail: info@farmak.ua

Тел.: +998 (71) 235-77-13