

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ПРОПОФОЛ-ЛІПУРО 1 %**

**(PROPOFOL®-LIPURO 1 %)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* пропофол;

1 мл емульсії містить пропофолу 10 мг;

1 ампула (20 мл) містить пропофолу 200 мг;

1 флакон (50 мл) містить пропофолу 500 мг;

1 флакон (100 мл) містить пропофолу 1000 мг;

*допоміжні речовини:* олія соєва, тригліцериди середнього ланцюга, гліцерин, фосфоліпіди яєчного жовтка для ін'єкцій, натрію олеат, вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Емульсія для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* біла молокоподібна емульсія типу «олія у воді», практично вільна від видимих частинок.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби для загальної анестезії. Пропофол.

Код АТХ N01A X10.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

#### Механізм дії

Пропофол (2,6-диізопропілфенол) – це засіб для загальної анестезії короткої дії зі швидким настанням ефекту. Механізм його дії, як і інших засобів для загальної анестезії, недостатньо вивчений. Однак вважається, що пропофол реалізує седативний та наркотичний ефекти шляхом позитивного впливу на інгібуючу функцію нейротрансмітера ГАМК через полегшення взаємодії останнього з ліганд-активованими ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами.

*Фармакодинамічні властивості*

Зазвичай при застосуванні пропофолу для індукції та підтримки анестезії спостерігають зниження середнього артеріального тиску та незначні зміни у частоті 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 може розвинутиися пригнічення дихання, будь-які спостережувані реакції якісно подібні до таких при застосуванні інших засобів для внутрішньовенної анестезії та легко корегуються у клінічній практиці.

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

### Діти

Обмежені дані досліджень щодо тривалості анестезії на основі пропофолу у дітей вказують на те, що безпека та ефективність не змінюються при тривалості анестезії до 4 годин. Літературні джерела свідчать про проведення дітям подовжених процедур без змін безпеки або ефективності.

### Фармакокінетика.

#### Всмоктування

При застосуванні Пропофолу-Ліпуро 1% для підтримки анестезії концентрації у крові асимптотично наближаються 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 таким 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 кліренс має високу індивідуальну мінливість (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 Пропофолу-Ліпуру 1 % у рекомендованому діапазоні швидкості інфузії фармакокінетика даного лікарського засобу лінійна.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Для загальної анестезії короткочасної дії. Препарат вводять внутрішньовенно для:

- індукції та підтримки загальної анестезії у дорослих та дітей віком > 1 місяця;
- седації пацієнтів віком > 16 років, яким проводиться штучна вентиляція легенів у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ);
- седації 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.

### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

Пропофол-Ліпуру 1 % містить олію соєву, тому його не слід застосовувати пацієнтам із гіперчутливістю до арахісу або сої.

Пропофол-Ліпуру 1 % не можна застосовувати з метою седації пацієнтам віком ≤ 16 років які перебувають у відділенні інтенсивної терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

При використанні лідокаїну для розведення Пропофолу-Ліпуру 1 % у разі застосування дітям віком до 12 років слід дотримуватись інструкції виробника лідокаїну.

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

### **Особливі заходи безпеки.**

З особливою обережністю слід лікувати пацієнтів із мітохондріальним захворюванням. У цих пацієнтів можливе загострення даного захворювання під час анестезії, хірургічного втручання і лікування у відділеннях інтенсивної терапії. Для таких пацієнтів рекомендується підтримання нормотермії, забезпечення вуглеводами і достатня гідратація. Ранні прояви загострення мітохондріального захворювання та ранні прояви «синдрому інфузії пропофолу» можуть бути схожими.

Пропофол-Ліпуро 1 % не містить протимікробних консервантів, тому не запобігає росту мікроорганізмів.

При аспірації пропофолу його потрібно асептично набрати у стерильний шприц або систему для введення одразу після відкриття ампули чи порушення пломби флакона. Введення потрібно розпочинати негайно. Пропофол та інфузійне обладнання потрібно зберігати в асептичних умовах протягом усього часу інфузії. Усі інфузійні рідини, що додаються до пропофолу в інфузійній системі, потрібно вводити біля канюлі.

Пропофол-Ліпуро 1 % не слід застосовувати в системах з мікробним фільтром.

Пропофол-Ліпуро 1 % та будь-який шприц з пропофолом призначені для одноразового використання для одного пацієнта. Відповідно до встановлених інструкцій для інших ліпідних емульсій, тривалість однієї інфузії пропофолу не повинна перевищувати 12 годин. Після завершення процедури або через 12 годин інфузії, залежно від того, що настане раніше, резервуар з пропофолом та інфузійну систему потрібно утилізувати і замінити у разі потреби.

### *Особливі застереження/ запобіжні заходи щодо допоміжних речовин*

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на 100 мл, тобто практично не містить натрію.

Будь-який невикористаний препарат або витратні матеріали слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Тільки для одноразового використання. Будь-які залишки вмісту після першого застосування слід утилізувати, див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Перед використанням ампули або флакони слід струсити. Якщо після струшування у ампулі або флаконі видно два шари, лікарський засіб не можна використовувати.

Пропофол-Ліпуро 1 % дозволяється змішувати тільки з такими препаратами: розчин глюкози для інфузій 50 мг/мл (5 % м/об), розчин натрію хлориду для інфузій 9 мг/мл (0,9 % м/об), а також розчин лідокаїну для ін'єкцій (1 %), що не містить консервантів (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Інфузія розведеного Пропофолу-Ліпуро 1 %»).

Допускається одночасне введення Пропофолу-Ліпуро 1 % з розчином глюкози для інфузій 50 мг/мл (5 % м/об) або розчином натрію хлориду для інфузій 9 мг/мл (0,9 % м/об) через Y-подібний конектор якомога ближче до місця ін'єкції.

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Пропофол застосовували разом зі спінальною та епідуральною анестезією, а також із широко розповсюдженими засобами для премедикації, препаратами, що блокують нервово-м'язовий зв'язок, інгаляційними препаратами та аналгетиками; ніякої фармакологічної несумісності не спостерігали. Нижчі дози пропофолу можуть бути потрібні, якщо загальну анестезію або седацію застосовувати як доповнення до методів регіонарної анестезії. Випадки вираженої гіпертензії спостерігалися при застосуванні пропофолу пацієнтам, які приймали рифампіцин.

Одночасне застосування інших депресантів ЦНС, таких як препарати для премедикації, інгаляційні препарати, аналгетики, може посилювати седативний та анестезуючий ефект пропофолу, а також пригнічення серцевої діяльності і дихання (див. розділ «Особливості застосування»).

## ***Особливості застосування.***

Пропофол повинен вводити кваліфікований спеціаліст у галузі анестезіології (або, у разі необхідності, лікар, який має досвід ведення пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії).

Пацієнти повинні перебувати під постійним наглядом, а все необхідне обладнання для підтримання прохідності дихальних шляхів пацієнта, штучної вентиляції легенів, збагачення киснем та інші реанімаційні засоби – бути легкодоступним у будь-який час. Пропофол не повинна вводити особа, яка проводить діагностичну або хірургічну процедуру.

Були повідомлення про зловживання пропофолом і залежність від пропофолу, переважно щодо медичних працівників.

Як і для інших загальних анестетиків, введення пропофолу без забезпечення прохідності дихальних шляхів може призвести до респіраторних ускладнень з летальним наслідком.

Якщо пропофол вводили для седації зі збереженням свідомості при хірургічних та діагностичних процедурах, пацієнтів слід постійно контролювати щодо ранніх ознак гіпотензії, обструкції дихальних шляхів та зменшення насичення крові киснем.

Як і при застосуванні седативних засобів, при введенні пропофолу для седації під час оперативних процедур можливі мимовільні рухи пацієнта. Під час процедур, що вимагають нерухомості, ці рухи можуть становити небезпеку для хворого.

До виписування пацієнта має пройти достатньо часу для переконання у повному відновленні функцій організму після застосування пропофолу. Дуже рідко застосування пропофолу може бути пов'язане з післяопераційною втратою свідомості, що може супроводжуватися підвищенням м'язового тону. Іноді даному стану може передувати період безсоння. Хоча цей стан зникає самостійно, пацієнту, який втратив свідомість, потрібен належний догляд і допомога.

Порушення функцій, спричинені пропофолом, зазвичай не виявляються більш ніж через 12 годин. Слід враховувати ефекти пропофолу, сутність процедури, вік та стан пацієнта, коли лікар надає пацієнтам вказівки щодо:

- потреби у супроводженні при виході з місця, де вводили пропофол;
- часу відновлення діяльності, що потребує кваліфікації або є потенційно небезпечною, наприклад керування автомобілем;
- прийому інших речовин, що можуть мати седативний ефект (наприклад бензодіазепінів, опіатів, алкоголю).

Як і інші внутрішньовенні анестетики, слід з обережністю застосовувати пропофол пацієнтам із серцевою, дихальною, нирковою або печінковою недостатністю, гіповолемією та ослабленим хворим (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Кліренс пропофолу залежить від кровотоку, отже, супутня терапія, що знижує серцевий викид, також зменшить кліренс пропофолу.

Пропофол не проявляє вираженої ваголітичної активності, застосування даного лікарського засобу було пов'язане з повідомленнями про брадикардію (іноді глибоку), а також асистолію. Слід розглянути внутрішньовенне введення антихолінергічних препаратів перед індукцією або при підтриманні анестезії, особливо в ситуаціях, коли можливе підвищення вагусного тону, а також при сумісному застосуванні пропофолу з іншими препаратами, які, ймовірно, можуть спричинити брадикардію.

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 Пропофолу-Ліпуро 1 % з парентерально введеними лікарськими засобами, що пригнічують центральну нервову систему можливе тяжке пригнічення функції дихальної та серцево-судинної систем. Рекомендується вводити Пропофол-Ліпуро 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, які залежать від дози, проведення заходів премедикації та застосування інших лікарських засобів.

В окремих випадках для усунення гіпотензії може бути потрібне внутрішньовенне застосування рідин та зниження швидкості введення Пропофолу-Ліпуро 1 % протягом періоду підтримання анестезії.

У разі застосування Пропофолу-Ліпуро 1 % пацієнтам з епілепсією є ризик розвитку судом. З особливою обережністю вводити препарат пацієнтам із порушенням ліпідного обміну та іншими станами, що вимагають обережного застосування ліпідних емульсій.

Як і при застосуванні інших анестетиків та седативних препаратів для внутрішньовенного введення, що пригнічують центральну нервову систему, пацієнтів слід попередити про необхідність не вживати алкоголь принаймні за 8 годин до і протягом 8 годин після введення препарату.

Як і у разі застосування інших лікарських засобів для анестезії, протягом виходу з наркозу

можливе сексуальне розгальмування.

### *Рекомендації щодо застосування у відділеннях інтенсивної терапії*

Безпека та ефективність застосування пропофолу для (фонової) седації дітям віком до 16 років не доведені. Дані про неліцензоване застосування препарату дітям віком до 16 років для (фонової) седації свідчать про виникнення в цих випадках, хоча і без підтвердження конкретної причини, серйозних небажаних ефектів (у т. ч. з летальним наслідком). Зокрема, ці ефекти включали розвиток метаболічного ацидозу, гіперліпідемії, рабдоміолізу та/або серцевої недостатності. Такі ефекти найчастіше спостерігалися у дітей з інфекціями дихальних шляхів, які отримували препарат у дозах, що перевищували рекомендовані дози для дорослих, з метою седації у відділеннях інтенсивної терапії.

Застосування емульсій пропофолу для інфузій для седації пацієнтам у ВІТ пов'язане з різними 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 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 Диприван 1% (зазвичай у дозах більше 4 мг/кг/год з тривалістю введення більше 48 годин).

Лікарі, які призначають пропофол, повинні взяти до уваги ці фактори та при перших проявах вищеописаних симптомів негайно розглянути питання зменшення дози або припинення інфузії пропофолу. Усі седативні та інші лікарські засоби, що застосовуються у відділеннях інтенсивної терапії, слід титрувати для підтримання оптимального рівня постачання кисню до тканин і гемодинамічних показників. Під час лікування пацієнти з підвищеним внутрішньочерепним тиском повинні отримати необхідне лікування для підтримки церебрального перфузійного тиску. Не слід перевищувати дозу 4 мг/кг/год, якщо це можливо.

З особливою обережністю вводити препарат пацієнтам із порушенням ліпідного метаболізму та іншими станами, що вимагають обережного застосування ліпідних емульсій.

Рекомендується моніторинг рівня ліпідів у крові пацієнтів, які, як вважають, мають особливий ризик жирового перевантаження. Якщо моніторинг свідчить про недостатнє виведення жирів з організму, застосування пропофолу слід скоригувати належним чином. Якщо пацієнт одночасно отримує інші внутрішньовенні ліпіди, слід зменшити кількість пропофолу з урахуванням кількості ліпідів у складі препарату пропофолу (1,0 мл Пропофолу-Ліпуру 1 % містить 0,1 г жирів).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

## Вагітність

Безпека пропофолу при застосуванні під час вагітності не встановлена.

Пропофол-Ліпуρο 1 % не слід застосовувати вагітним жінкам, за винятком випадків абсолютної необхідності. Пропофол проникає крізь плаценту і може спричинити неонатальну депресію. Однак Пропофол-Ліпуρο 1 % можна застосовувати при проведенні штучного переривання вагітності.

## Пологи

Пропофол-Ліпуρο 1 % долає плацентарний бар'єр та може спричинити депресію у новонароджених. 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 екскретуються у грудне молоко. Тому жінкам не слід годувати груддю протягом 24 годин після введення пропофолу. Молоко, що виділяється у даний період, слід вилити.

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

Пропофол має помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Пацієнта слід попередити про те, що протягом деякого часу після застосування препарату здатність виконувати діяльність, що потребує певних навичок, зокрема керувати автомобілем та працювати зі складними механізмами, може бути порушеною.

Порушення, спричинені застосуванням Пропофолу-Ліпуρο 1 %, зазвичай не виявляються більш ніж через 12 годин (див. розділ «Особливості застосування»).

-

## ***Спосіб застосування та дози.***

Пропофол-Ліпуρο 1 % повинні застосовувати тільки лікарі-анестезіологи або реаніматологи в лікарнях або спеціально оснащених відділеннях денного стаціонару. Слід постійно контролювати показники кровообігу і дихання (наприклад, за допомогою ЕКГ, пульс-оксиметра) та постійно мати в розпорядженні спеціалізоване оснащення для забезпечення прохідності дихальних шляхів, проведення штучної вентиляції легень та інше реанімаційне обладнання. Введення Пропофолу-Ліпуρο 1 % для забезпечення седації при проведенні діагностичних та хірургічних процедур має проводити анестезіолог або реаніматолог, але не хірург, який проводить діагностичну або хірургічну процедуру.

Зазвичай необхідне введення анагетиків додатково до Пропофолу-Ліпуρο 1 %.

## *Рекомендована схема дозування та тривалість лікування*

Пропофол-Ліпуρο 1 % вводити внутрішньовенно. Дозування розчину визначає лікар

індивідуально, залежно від реакції пацієнта.

## *Проведення загальної анестезії*

### *Дорослі*

#### Індукція анестезії

З метою індукції анестезії Пропофол-Ліпуро 1 % рекомендується титрувати (болюсне введення або інфузія 20–40 мг пропофолу кожні 10 секунд) залежно від реакції пацієнта до проявів клінічних ознак настання анестезії. Для більшості дорослих пацієнтів віком до 55 років загалом достатнім є введення дози від 1,5 до 2,5 мг/кг маси тіла.

Пацієнтам віком понад 55 років і пацієнтам 3 і 4 класів ASA, особливо з порушеннями функції серця, необхідна менша доза, а загальна доза Пропофолу-Ліпуро 1 % може бути знижена до мінімум 1 мг/кг маси тіла. Цим пацієнтам необхідна нижча швидкість введення (приблизно 2 мл препарату, що відповідає 20 мг пропофолу, кожні 10 секунд).

### *Пацієнти літнього віку*

Для пацієнтів літнього віку для індукції анестезії необхідні нижчі дози препарату.

При зменшенні дози слід враховувати фізичний стан і вік пацієнта. Зменшену дозу слід вводити з меншою швидкістю і титрувати з урахуванням клінічної відповіді.

-

#### Підтримання анестезії

Анестезію можна підтримувати шляхом введення Пропофолу-Ліпуро 1 % у вигляді постійної інфузії або повторних болюсних ін'єкцій. Якщо застосовується техніка повторних болюсних ін'єкцій, відповідно до клінічних вимог можна додавати від 25 мг (2,5 мл Пропофолу-Ліпуро 1 %) до 50 мг (5 мл Пропофолу-Ліпуро 1 %). Для підтримання анестезії шляхом постійної інфузії необхідна доза зазвичай становить 4–12 мг/кг маси тіла/год.

Для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із тяжким загальним станом, пацієнтів 3 і 4 класів ASA і пацієнтів з гіповолемією дозу можна додатково зменшити залежно від тяжкості стану хворого та техніки анестезії, що використовується.

Пацієнтам літнього віку не слід застосовувати швидке болюсне введення (разове або повторне), оскільки це може призводити до пригнічення функції серцево-судинної та дихальної систем.

### *Діти віком від 1 місяця*

#### Індукція анестезії

Пропофол-Ліпуро 1 % не рекомендується для індукції анестезії дітям віком до 1 місяця.

Для індукції вступної анестезії у дітей дозу Пропофол-Ліпуро 1 % слід повільно титрувати залежно від реакції пацієнта до появи клінічних ознак початку анестезії. Дозу визначають

відповідно до віку та/або маси тіла пацієнта.

Для більшості пацієнтів віком від 8 років для індукції анестезії потрібно близько 2,5 мг пропофолу на 1 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). Нижча доза рекомендується для дітей 3 і 4 класів ASA.

Використання лідокаїну для розведення Пропофолу-Ліпуро 1 % у разі застосування дітям віком до 12 років слід дотримуватися інструкції виробника.

-

### Підтримання анестезії

Препарат не рекомендується застосовувати для підтримання анестезії у дітей віком до 1 місяця.

Необхідну глибину анестезії можна підтримувати за допомогою введення Пропофолу-Ліпуро 1 % шляхом інфузії або повторних болюсних ін'єкцій. Дозу слід коригувати індивідуально і з особливою увагою контролювати адекватність анестезії.

Необхідна швидкість введення дуже відрізняється для різних пацієнтів, але швидкість від 9 до 15 мг/кг/год зазвичай дає можливість досягти задовільної анестезії. У дітей молодшого віку, особливо у віці від 1 місяця до 3 років, можлива потреба у більш високих дозах препарату у рамках діапазону рекомендованих доз. Дозу слід коригувати індивідуально і з особливою увагою контролювати адекватність анестезії.

Для пацієнтів 3 і 4 класів ASA рекомендуються нижчі дози (також див. розділ «Особливості застосування»). Не слід перевищувати максимальну тривалість введення препарату, що становить приблизно 60 хвилин, за винятком випадків специфічного показання для тривалішого застосування, наприклад, у разі злоякісної гіпертермії, коли застосування інгаляційних засобів для наркозу неприпустиме.

### Седація пацієнтів під час штучної вентиляції легенів у відділеннях інтенсивної терапії

Для седації при проведенні інтенсивної терапії рекомендується вводити пропофол шляхом постійної інфузії. Швидкість інфузії визначає лікар відповідно до потрібної глибини седативного ефекту. У більшості пацієнтів достатньої седації можна досягти при дозах пропофолу 0,3–4 мг/кг/год (також див. розділ «Особливості застосування»). Верхня межа швидкості проведення інфузії для забезпечення седативного ефекту в умовах реанімації не повинна перевищувати 4 мг/кг/год, за винятком випадків, коли користь переважає ризики.

Не рекомендується використовувати пропофол для седації пацієнтів віком до 16 років у відділенні інтенсивної терапії (див. розділ «Протипоказання»).

Введення пропофолу за допомогою системи TCI (Target Controlled Infusion — інфузія з контролем цільової концентрації препарату в крові) не рекомендується для седації пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

Пропофол-Ліпуро 1 % можна розводити 5 % розчином декстрози (див. таблицю 1 щодо

розведення та одночасного застосування).

Рекомендовано перевіряти рівні ліпідів у крові при застосуванні Пропофолу-Ліпуру 1 % у пацієнтів з особливим ризиком розвитку підвищення рівнів жирів. Введення Пропофолу-Ліпуру 1 % слід відповідно коригувати, якщо моніторинг вказує на недостатнє виведення жирів з організму. Якщо пацієнту одночасно вводять внутрішньовенно інший засіб, що містить ліпіди, слід зменшити дозу препарату, враховуючи кількість ліпідів, що надійшла в організм з інфузією Пропофолу-Ліпуру 1 %.

1 мл Пропофолу-Ліпуру 1 % містить приблизно 0,1 г жирів.

Якщо тривалість забезпечення седативного ефекту перевищує 3 дні, рівні ліпідів слід перевіряти в усіх пацієнтів.

### *Пацієнти літнього віку*

Якщо Пропофол-Ліпуру 1 % застосовують для забезпечення седативного ефекту, швидкість інфузії також слід зменшити. Для пацієнтів 3 і 4 класів ASA необхідне додаткове зниження дози і швидкості введення препарату. Пацієнтам літнього віку не слід застосовувати швидке болюсне введення (разове або повторне), оскільки це може призводити до пригнічення роботи серця і дихання.

### Седація при хірургічних та діагностичних процедурах у дорослих

Для седації при хірургічних та діагностичних процедурах дозування та швидкість інфузії залежать від індивідуальної клінічної відповіді. У більшості випадків для початку седації потрібно 0,5–1 мг пропофолу на 1 кг маси тіла протягом 1–5 хвилин.

Підтримання седації досягається шляхом титрування дози Пропофолу-Ліпуру 1 % до досягнення потрібного рівня седації. Для більшості пацієнтів необхідна доза становить 1,5–4,5 мг/кг/годину. При необхідності швидкого збільшення глибини наркозу можливе додаткове болюсне введення 10–20 мг пропофолу (1–2 мл Пропофолу-Ліпуру 1 %).

Пацієнти віком понад 55 років, а також пацієнти 3 і 4 класу ASA можуть отримувати нижчі дози Пропофолу-Ліпуру 1 %, а також може виникнути потреба зменшити швидкість введення. Пацієнтам літнього віку не слід застосовувати швидке болюсне введення (разове або повторне), оскільки це може призводити до пригнічення функції серцево-судинної та дихальної систем.

### *Діти віком від 1 місяця*

Пропофол-Ліпуру 1 % не рекомендується для забезпечення седативного ефекту дітям до 1 місяця, оскільки безпека та ефективність препарату не підтверджені.

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 Пропофолу-Ліпуру 1% у дозі 1–2 мг/кг маси тіла. Підтримки седації можна досягти титруванням доз Пропофолу-Ліпуру 1% під час інфузії до отримання бажаної глибини седації.

Більшості пацієнтів достатньо дози Пропофолу-Ліпуру 1% 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 3 або 4 класу за ASA може бути потрібне зменшення дози.

### *Спосіб і тривалість застосування*

#### Спосіб введення

Внутрішньовенне введення.

Пропофол-Ліпуру 1 % вводити внутрішньовенно шляхом ін'єкції або постійної інфузії у нерозведеному вигляді або після розведення у 5 % (м/об) розчині глюкози або 0,9 % (м/об) розчині хлориду натрію, а також у суміші 0,18 % (м/об) розчину хлориду натрію та 4 % (м/об) розчину декстрози (див. також розділ «Особливості застосування»).

Перед застосуванням збовтати.

Перед застосуванням шийку ампули або поверхню бромбутилкаучукової пробки флакона продезінфікувати медичним спиртом (за допомогою спрею або тампона). Після застосування всі розпочаті упаковки потрібно утилізувати.

-

#### Інфузія нерозведеного Пропофолу-Ліпуру 1 %

При застосуванні Пропофолу-Ліпуру 1 % шляхом постійної інфузії рекомендується завжди застосовувати бюретки, лічильники крапель, шприцеві насоси або волюметричні інфузійні насоси для контролю швидкості інфузії.

#### Інфузія розведеного Пропофолу-Ліпуру 1 %

Для проведення інфузії розведеного Пропофолу-Ліпуру 1 % слід завжди застосовувати бюретки, лічильники крапель, шприцеві насоси або волюметричні інфузійні насоси для контролю швидкості інфузії і запобігання випадковій неконтрольованій інфузії великих об'ємів розведеного Пропофолу-Ліпуру 1 %.

Максимальне розведення не повинно перевищувати 1 частини Пропофолу-Ліпуру 1 % на 4 частини 5 % (м/об) розчину глюкози, 0,9 % (м/об) розчину хлориду натрію або суміші 0,18 % (м/об) розчину хлориду натрію і 4 % (м/об) розчину декстрози (мінімальна концентрація – 2 мг пропофолу/мл). Суміш потрібно готувати безпосередньо перед введенням в асептичних умовах та використати протягом 6 годин з моменту виготовлення.

Пропофол-Ліпуру 1 % не чинить аналгетичної дії, і тому, як правило, окрім Пропофолу-Ліпуру 1 %, необхідне введення додаткових доз аналгетичних засобів.

Для зменшення болю на початку введення Пропофол-Ліпуру 1 % можна змішувати з 1 % розчином лідокаїну для ін'єкцій, що не містить консервантів (див. таблицю 1). У цьому випадку слід проводити попередні шкірні проби на переносимість лідокаїну. При використанні лідокаїну

для розведення Пропофолу-Ліпуро 1 % дітям у разі застосування віком до 12 років слід дотримуватися інструкції виробника лідокаїну. Перед введенням міорелаксантів атракурію або мівакурію інфузійну лінію після введення Пропофолу-Ліпуро 1 % рекомендується попередньо промити.

Пропофол також можна вводити за допомогою системи Target Controlled Infusion (інфузія з контролем цільової концентрації препарату в крові). У зв'язку з існуванням різних алгоритмів роботи таких систем за рекомендаціями щодо дозування слід звернутися до інструкції з експлуатації, що додається до пристрою.

При введенні Пропофолу-Ліпуро 1 % вручну за допомогою попередньо заповненого шприца систему для інфузії між шприцом і пацієнтом не можна залишати відкритою без контролю з боку медичного персоналу.

Нижче наведено рекомендації щодо цільових концентрацій пропофолу. З огляду на мінливість 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.

У дорослих пацієнтів віком до 55 років анестезія, як правило, може бути індукована цільовими концентраціями пропофолу у діапазоні від 4 до 8 мкг/мл. Початкова цільова концентрація 4 мкг/мл рекомендована для пацієнтів, яким проведено премедикацію, а концентрація 6 мкг/мл – для пацієнтів, яким не проводилась премедикація. Час індукції при даних цільових концентраціях знаходиться, як правило, у межах 60–120 секунд. Вищі цільові концентрації призведуть до швидшої індукції анестезії, але можуть спричинити більш виражене пригнічення гемодинаміки і дихання.

Меншу початкову цільову концентрацію слід застосовувати для пацієнтів віком 55 років і пацієнтів 3 і 4 класів ASA. Цільову концентрацію надалі можна поступово збільшувати на величину від 0,5 до 1 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.

Таблиця 1

Розведення Пропофолу-Ліпуро 1 % та одночасне застосування з іншими лікарськими засобами або інфузійними розчинами (див. також розділ «Особливості застосування»)

| Метод одночасного застосування | Добавка або розчинник | Приготування | Застереження |
|--------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|--------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|

|                                              |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Попереднє змішування                         | 5 % розчин глюкози для внутрішньовенних інфузій                                    | Змішати 1 частину Пропрофолу-Ліпуро 1 % і 4 частини 5 % розчину декстрози для внутрішньовенних інфузій у мішках з ПВХ або у скляних флаконах. При розведенні у мішках з ПВХ рекомендується, щоб мішок був повним, а розведений розчин слід готувати шляхом видалення частини об'єму розчину для інфузії із заміщенням еквівалентним об'ємом Пропрофолу-Ліпуро 1 %. | Готувати в асептичних умовах безпосередньо перед застосуванням. Суміш стабільна протягом 6 годин.                                              |
|                                              | Лідокаїну гідрохлорид для ін'єкцій 1 % без консервантів                            | Змішати 20 частин Пропрофолу-Ліпуро 1 % і 1 частину розчину лідокаїну гідрохлориду 1 % для ін'єкцій.                                                                                                                                                                                                                                                               | Готувати суміш в асептичних умовах, безпосередньо перед застосуванням. Застосовувати тільки для індукції (після попередньої проведеної проби). |
|                                              | Альфентаніл для ін'єкцій (500 мкг/мл)                                              | Змішати Пропрофол-Ліпуро 1 % з альфентанілом для ін'єкцій у об'ємному співвідношенні від 20:1 до 50:1.                                                                                                                                                                                                                                                             | Готувати суміш в асептичних умовах; застосовувати протягом 6 годин після приготування.                                                         |
| Одночасне введення через Y-подібний конектор | 5 % розчин декстрози для внутрішньовенного введення                                | Одночасне введення здійснювати за допомогою Y-подібного конектора.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Розташовувати Y-подібний конектор поряд з місцем ін'єкції.                                                                                     |
|                                              | розчин натрію хлориду 0,9 % для внутрішньовенних інфузій                           | Див. вище                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Див. вище                                                                                                                                      |
|                                              | Розчин декстрози 4 % з розчином натрію хлориду 0,18 % для внутрішньовенних інфузій | Див. вище                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Див. вище                                                                                                                                      |

#### Тривалість введення

Максимальна тривалість застосування Пропрофолу-Ліпуро 1 % становить 7 діб.

Діти.

Не рекомендовано застосовувати пропофол новонародженим, тому що ця група пацієнтів досліджена недостатньо. Фармакокінетичні дані (див. розділ «Фармакокінетика») свідчать про те, що кліренс у новонароджених суттєво знижений і має дуже високу індивідуальну мінливість. Відносне передозування можливе при призначенні доз, що рекомендуються для дітей старшого віку, що може призвести до тяжкої серцево-судинної депресії.

Пропофол забороняється застосовувати пацієнтам віком до 16 років для седації в умовах відділення інтенсивної терапії, оскільки безпека та ефективність пропофолу для седації у цій віковій групі не підтверджені (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 опустити голову пацієнта та у тяжких випадках ввести плазмозамінні розчини та пресорні лікарські засоби.

### ***Побічні реакції.***

Індукція та підтримання анестезії або седації пропофолом зазвичай проходять без ускладнень, з мінімальними проявами збудження. Побічні реакції, про які повідомляли найчастіше, є фармакологічно передбачуваними ефектами анестетиків/седативних препаратів, наприклад гіпотензія. Такі реакції залежать від введеної дози пропофолу, а також від типу премедикації та інших супутніх лікарських засобів. Характер, тяжкість і частота побічних явищ, що відзначалися у пацієнтів, які отримували пропофол, можуть бути пов'язаними зі станом пацієнта, а також з характером оперативних або терапевтичних процедур, що проводяться.

### **Таблиця небажаних побічних реакцій**

Небажані ефекти наведені нижче за частотою:

Дуже часто ( $\geq 1/10$ )

Часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ )

Рідко (від  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ )

Дуже рідко ( $< 1/10\,000$ )

Частота невідома (неможливо визначити на основі наявних даних)

| <b>Системно-органный клас</b>                          | <b>Частота</b>                  | <b>Небажані ефекти</b>                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку імунної системи                                 | Дуже рідко                      | Анафілаксія аж до анафілактичного шоку, що може включати ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, еритему та артеріальну гіпотензію |
| З боку метаболізму та харчування                       | Частота невідома <sup>(9)</sup> | Метаболічний ацидоз <sup>(5)</sup> , гіперкаліємія <sup>(5)</sup> , гіперліпідемія <sup>(5)</sup>                                |
| Психіатричні розлади                                   | Частота невідома <sup>(9)</sup> | Ейфоричний настрій, зловживання препаратом і залежність від препарату <sup>(8)</sup>                                             |
| З боку нервової системи                                | Часто                           | Головний біль на стадії пробудження                                                                                              |
|                                                        | Рідко                           | Епілептиформні рухи, у тому числі судоми та опістотонус, під час індукції, підтримання анестезії та пробудження                  |
|                                                        | Дуже рідко                      | Післяопераційний несвідомий стан                                                                                                 |
|                                                        | Частота невідома <sup>(9)</sup> | Мимовільні рухи                                                                                                                  |
| З боку серця                                           | Часто                           | Брадикардія <sup>(1)</sup>                                                                                                       |
|                                                        | Дуже рідко                      | Набряк легенів                                                                                                                   |
|                                                        | Частота невідома <sup>(9)</sup> | Серцева аритмія <sup>(5)</sup> , серцева недостатність <sup>(5), (7)</sup>                                                       |
| З боку судин                                           | Часто                           | Артеріальна гіпотензія <sup>(2)</sup> , припливи у дітей                                                                         |
|                                                        | Частота невідома                | Дистонія                                                                                                                         |
| Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади     | Часто                           | Транзиторне апное під час індукції                                                                                               |
|                                                        | Частота невідома <sup>(9)</sup> | Пригнічення дихання (дозозалежне)                                                                                                |
| З боку шлунково-кишкового тракту                       | Часто                           | Нудота та блювання на стадії пробудження                                                                                         |
|                                                        | Дуже рідко                      | Панкреатит                                                                                                                       |
| З боку гепатобіліарної системи                         | Частота невідома <sup>(9)</sup> | Гепатомегалія <sup>(5)</sup>                                                                                                     |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини    | Частота невідома <sup>(9)</sup> | Рабдоміоліз <sup>(3), (5)</sup>                                                                                                  |
| З боку нирок та сечовивідних шляхів                    | Дуже рідко                      | Знебарвлення сечі при тривалому застосуванні                                                                                     |
|                                                        | Частота невідома <sup>(9)</sup> | Ниркова недостатність <sup>(5)</sup>                                                                                             |
| З боку репродуктивної системи та молочних залоз:       | Дуже рідко                      | Статева розгальмованість                                                                                                         |
| Загальні розлади та розлади у місці введення препарату | Дуже часто                      | Місцевий біль на стадії індукції <sup>(4)</sup>                                                                                  |
|                                                        | Часто                           | Симптоми відміни у дітей <sup>(11)</sup>                                                                                         |
|                                                        | Дуже рідко                      | Некроз тканин <sup>(10)</sup> після випадкового позасудинного введення                                                           |
|                                                        | Частота невідома <sup>(9)</sup> | Місцевий біль, набряк після випадкового позасудинного введення                                                                   |
| Дослідження                                            | Частота невідома <sup>(9)</sup> | ЕКГ з ознаками синдрому Бругада <sup>(5), (6)</sup>                                                                              |
| Травми, отруєння та процедурні ускладнення             | Дуже рідко                      | Післяопераційна гарячка                                                                                                          |

- (1) Серйозні брадикардії трапляються рідко. Було кілька повідомлень про перехід брадикардії в асистолію.
- (2) Іноді стан артеріальної гіпотензії може потребувати внутрішньовенних вливань та уповільнення швидкості введення пропофолу.
- (3) Дуже рідкісні повідомлення про рабдоміоліз було отримано при застосуванні пропофолу в дозах понад 4 мг/кг/год для седації у відділенні інтенсивної терапії.
- (4) Може бути мінімізований при введенні у вени більшого діаметру: вени передпліччя та ліктьової ями. Локальний біль при застосуванні Пропофолу-Ліпуро 1 % також можна зменшити при одночасному застосуванні лідокаїну.
- (5) Комбінація цих явищ, яку називають синдромом інфузії пропофолу, може спостерігатися у тяжкохворих пацієнтів, у яких часто є кілька факторів ризику розвитку цих явищ, див. розділ «Особливості застосування».
- (6) ЕКГ з ознаками синдрому Бругада – елевація сегмента ST та куполоподібний зубець T на ЕКГ.
- (7) Швидко прогресуюча серцева недостатність (у деяких випадках – з летальним наслідком) у дорослих. Серцева недостатність у таких випадках зазвичай не відповідала на інотропну підтримуючу терапію.
- (8) Зловживання препаратом і залежність від препарату.
- (9) Частоту не можна визначити з наявних даних клінічних випробувань.
- (10) Про некроз повідомлялося у разі порушення життєздатності тканин.
- (11) Після раптового припинення введення препарату під час проведення інтенсивної терапії.

### **Термін придатності.**

2 роки.

*Після першого відкриття застосувати негайно.*

*Після розведення розчин необхідно застосувати одразу.*

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими препаратами, окрім зазначених у розділі «Особливості застосування».

Міорелаксанти, атракурій і мівакурій не слід вводити через ту саму внутрішньовенну лінію, через яку вводили препарат Пропофолу-Ліпуро 1 %, без попереднього її промивання.

**Упаковка.**

Ампули з безбарвного скла типу I, що містять по 20 мл емульсії. По 5 ампул у картонній коробці.

Флакони з безбарвного скла типу II, закриті пробками з бромбутилкаучуку, що містять по 50 мл або по 100 мл емульсії. По 10 флаконів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Б. Браун Мельзунген АГ/В. Braun Melsungen AG.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Карл-Браун-Штрассе 1, 34212 Мельзунген, Німеччина/Carl-Braun-Strasse 1, 34212 Melsungen, Germany.

Містельвег 2, 12357 Берлін, Німеччина/Mistelweg 2, 12357 Berlin, Germany.