

## 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, фосфоліпиди 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

Після внутрішньовенної ін'єкції Пропофол-Ліпура 1 % початок седативного ефекту настає швидко. Залежно від швидкості введення, час до індукції анестезії становить від 30 до

40 секунд. Тривалість дії після одноразового болюсного введення є короткою через швидкий метаболізм та виведення (4-6 хвилин).

##### Фармакодинамічні властивості

При дотриманні рекомендованої схеми дозування клінічно значущого накопичення пропофолу після повторної болюсної ін'єкції або після інфузії не спостерігалось.

Пацієнти швидко приходять до тями.

Брадикардія та гіпотензія іноді виникають під час індукції анестезії, ймовірно, через недостатню ваголітичну активність. Стан серцево-судинної системи зазвичай нормалізується під час підтримання анестезії.

### 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

Після внутрішньовенного введення близько 98 % пропофолу зв'язується з білками плазми крові.

### Розподіл

Після внутрішньовенного болюсного введення початковий рівень пропофолу в крові швидко знижується через швидкий розподіл у різні компартменти (а-фаза). Період напіввиведення становить 2-4 хвилини.

Під час елімінації зниження рівня в крові відбувається повільніше. Період напіввиведення під час b-фази становить від 30 до 60 хвилин. Згодом з'являється третій глибокий компартмент, що представляє собою перерозподіл пропофолу з тканин зі слабкою перфузією.

Центральний об'єм розподілу знаходиться у межах 0,2-0,79 л/кг маси тіла, стаціонарний об'єм розподілу – в межах 1,8-5,3 л/кг маси тіла.

### Біотрансформація

Пропофол в основному метаболізується у печінці з утворенням глюкуронідів пропофолу та глюкуронідів і сульфатних кон'югатів відповідного хінолу. Всі метаболіти неактивні.

### Виведення

Пропофол швидко виводиться з організму (загальний кліренс становить приблизно 2 л/хв). Кліренс реалізується шляхом метаболічних процесів, здебільшого у печінці, де він є залежним від кровообігу.

Кліренс вищий у пацієнтів дитячого віку порівняно з дорослими. Близько 88 % введеної дози виводиться у вигляді метаболітів із сечею. Лише 0,3 % виводиться з сечею у незміненому вигляді.

## Діти

Після внутрішньовенного введення одноразової дози 3 мг/кг кліренс пропофолу на 1 кг маси тіла збільшується з віком за таким принципом: середній кліренс значно нижчий у новонароджених віком < 1 місяця (n 25) (20 мл/кг/хв) порівняно зі старшими дітьми (n 36, віковий діапазон – 4 місяці – 7 років). Крім того, у новонароджених 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) порівняно з 23,6 мл/кг/хв у дорослих (n = 6).

## Доклінічні дані з безпеки

Опубліковані дані досліджень на тваринах (у тому числі на приматах) із застосуванням доз, що зумовлюють анестезію легкого або помірного ступеня, свідчать, що застосування анестетиків у період швидкого росту головного мозку або синаптогенезу призводить до втрати клітин головного мозку, що розвивається, наслідком чого може бути тривала когнітивна недостатність. Клінічне значення цих доклінічних даних невідоме.

Опубліковані результати досліджень, проведених на тваринах, демонструють, що застосування засобів для анестезії у період швидкого росту головного мозку або синаптогенезу призводить до поширеної втрати нейронів і олігодендроцитів у головному мозку, який розвивається, а також до змін морфології синапсів та нейрогенезу. На основі порівняння даних, отриманих у різних видів, встановлено, що ризик розвитку таких змін, як вважається, корелює з експозицією в III триместрі вагітності та в перші декілька місяців життя, але може зберігатися приблизно до трирічного віку у людини.

У новонароджених приматів експозиція анестезії до 3 годин у режимі забезпечення легкої хірургічної анестезії не призводила до зростання втрати нейрональних клітин, однак режими анестезії тривалістю 5 годин або довше зумовлювали таке зростання. Дані щодо дії на плід і новонароджених у гризунів і приматів свідчать, що втрата нейронів і олігодендроцитів пов'язана з легкою, але тривалою когнітивною недостатністю стосовно навчання та пам'яті. Клінічне значення цих доклінічних даних невідоме, тому лікарям слід враховувати користь від відповідної анестезії для дітей віком до 3 років та вагітних жінок, які потребують хірургічного втручання, та потенційні ризики, на які вказують доклінічні дані.

Пропофол є лікарським засобом, для якого накопичено значний клінічний досвід. Усю необхідну інформацію для лікаря, який призначає лікарський засіб, наведено в короткій характеристиці лікарського засобу.

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

Пропофол-Ліпуро 1 % не можна застосовувати з метою седації пацієнтам віком  $\leq 16$  років які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. Безпека та ефективність для цих вікових груп не були продемонстровані (див. розділ «Особливості застосування»).

Дитячий вік до 1 місяця завжди є протипоказанням.

## **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 щодо утилізації та іншого поводження*

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 лікарськими засобами: розчин глюкози для інфузій 50 мг/мл (5 % м/об), розчин натрію хлориду для інфузій 9 мг/мл (0,9 % м/об) або суміші розчину натрію хлорид 1,8 мг/мл (0,18 % м/об) і розчину глюкози

40 мг/мл (4 % 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) або суміші розчину натрію хлорид 1,8 мг/мл (0,18 % м/об) і розчину глюкози 40 мг/мл (4 % 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, лікарськими засобами, що блокують нервово-м'язовий зв'язок, інгаляційними лікарськими засобами та анальгетиками; ніякої фармакологічної несумісності не спостерігали. Нижчі дози пропофолу можуть бути потрібні, якщо загальну анестезію або седацію застосовувати як доповнення до методів регіонарної анестезії.

Одночасне застосування інших депресантів ЦНС, таких як лікарські засоби для премедикації, інгаляційні лікарські засоби, знеболювальні лікарські засоби, може посилювати седативний, анестезувальний та кардіореспіраторний пригнічувальний ефект пропофолу.

Випадки вираженої гіпотензії спостерігалися при застосуванні пропофолу пацієнтам, які приймали рифампіцин.

Гіпотензивний ефект Пропофол-Ліпуро 1 % може посилюватися при одночасному застосуванні опіоїдних анальгетиків. Цей ефект може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку та при застосуванні таких агентів як альфентаніл для інфузії.

У пацієнтів, які приймають вальпроати, спостерігалася потреба у зниженні доз пропофолу. При одночасному застосуванні слід розглянути питання про зменшення дози пропофолу.

Потреба в менших дозах пропофолу спостерігалася у пацієнтів, які отримували мідазолам. Одночасне застосування пропофолу та мідазоламу, ймовірно, призводить до посилення седації та пригнічення дихання. При сумісному застосуванні слід розглянути питання про зменшення дози пропофолу.

## **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 вводити 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 кровообігу, 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 лікарських засобів перед

індукцією або при підтриманні анестезії, особливо в ситуаціях, коли можливе підвищення вагусного тону, а також при сумісному застосуванні пропофолу з іншими лікарськими засобами, 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-Ліпуру 1 % з парентерально введеними лікарськими засобами, що пригнічують центральну нервову систему, можливе тяжке пригнічення функції дихальної та серцево-судинної систем. Рекомендується вводити Пропофол-Ліпуру 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-Ліпуру 1 % протягом періоду підтримання анестезії.

У разі застосування Пропофолу-Ліпуру 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 пропофолу.

Як і у разі застосування інших лікарських засобів для анестезії, протягом виходу з наркозу можливе статеве розгальмування.

Пацієнти з гіпопротеїнемією можуть мати вищий ризик розвитку побічних реакцій через більшу частку незв'язаного пропофолу. Таким пацієнтам рекомендується зниження дози (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

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

Пропофол-Ліпуру 1 % містить соєву олію. Пацієнтам з алергією на арахіс або сою не слід застосовувати цей лікарський засіб.

## Рекомендації щодо застосування у відділеннях інтенсивної терапії

Застосування емульсій пропофолу для інфузій для седації пацієнтам у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) пов'язане з різними метаболічними порушеннями та недостатністю різних систем органів, що можуть призвести до летального наслідку. Повідомлялося про розвиток комбінацій таких побічних реакцій: 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 підтримувальної 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 із таких лікарських засобів як судинозвужувальні лікарські засоби, стероїди, інотропи та/або пропофол (зазвичай у дозах більше 4 мг/кг/год з тривалістю введення більше 48 годин).

Лікарі, які призначають пропофол, повинні бути обережними щодо цих подій у пацієнтів із зазначеними вище факторами ризику і негайно **припинити застосування** пропофолу при появі вищезазначених ознак. 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. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

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

Слід уникати застосування високих доз (більше ніж 2,5 мг/кг для індукції або 6 мг/кг/год для підтримки анестезії).

### Період годування груддю

Дослідження з 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.

### Фертильність

Немає даних.

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

Пацієнта слід попередити про те, що здатність виконувати кваліфіковані завдання, такі як керування транспортними засобами та роботу з механізмами, може бути порушена протягом деякого часу після застосування лікарського засобу пропофол.

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

-

### ***Спосіб застосування та дози***

#### *Загальні вказівки*

Пропофол-Ліпуру 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. Для седації при проведенні діагностичних та хірургічних процедур Пропофол-Ліпуру 1 %, не повинен вводитися тією ж особою, яка проводить діагностичну або хірургічну процедуру.

Зазвичай необхідне введення анальгетиків додатково до Пропофолу-Ліпуру 1 %.

### Дозування

Пропофол-Ліпуру 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 від 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 та гіпопротеїнемією 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 визначати 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.

-

#### 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.

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 віком від 1 місяця до 3 років, можлива потреба у більш високих дозах препарату у рамках діапазону рекомендованих доз.

Для пацієнтів 3 і 4 класів ASA рекомендуються нижчі дози (також див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Седация пацієнтів під час штучної вентиляції легенів у відділеннях інтенсивної терапії*

Для седатії при проведенні інтенсивної терапії рекомендується вводити пропофол шляхом постійної інфузії. Швидкість інфузії визначає лікар відповідно до потрібної глибини седативного ефекту. У більшості пацієнтів достатньої седатії можна досягти при дозах пропофолу 0,3–4 мг/кг/год (також див. розділ «Особливості застосування»).

Не рекомендується використовувати пропофол для седатії 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 седатії у відділенні інтенсивної терапії.

#### *Пацієнти літнього віку*

Якщо Пропрофол-Ліпуро 1 % застосовувати для забезпечення седативного ефекту, швидкість інфузії також слід зменшити. Для пацієнтів 3 і 4 класів ASA буде необхідним 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.

#### *Седация при діагностичних та хірургічних процедурах у дорослих*

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

Підтримання седатії досягається шляхом титрування дози Пропрофолу-Ліпуро 1 % до досягнення потрібного рівня седатії. 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 Пропрофолу-Ліпуро 1 %).

Пацієнти віком понад 55 років, а також пацієнти 3 і 4 класу ASA можуть отримувати нижчі дози

Пропофолу-Ліпуро 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.

#### *Седація при діагностичних та хірургічних процедурах дітям віком від 1 місяця*

Не рекомендується застосовувати Пропофол-Ліпуро 1 % при проведенні діагностичних та хірургічних процедур дітям віком до 1 місяця.

Дітям віком від 1 місяця дози та швидкість введення слід підбирати згідно з необхідною глибиною седації та клінічною відповіддю. У більшості дітей індукції седації можна досягти при введенні Пропофолу-Ліпуро 1 % у дозі 1–2 мг/кг маси тіла. Підтримки седації можна досягти титруванням доз Пропофолу-Ліпуро 1 % під час інфузії до отримання бажаної глибини седації. Більшості пацієнтів достатньо дози Пропофолу-Ліпуро 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-Ліпуро 1 % вводити нерозведеним шляхом ін'єкції або постійної інфузії у нерозведеному вигляді або після розведення у розчині глюкози 50 мг/мл (5 % м/об) або розчині хлориду натрію 9 мг/мл (0,9 % м/об) або суміші розчину хлориду натрію 1,8 мг/мл (0,18 % м/об) та розчину глюкози 40 мг/мл (4 % м/об) (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.

Пропофол-Ліпуро 1 % не містить антимікробних консервантів і сприяє росту мікроорганізмів. Тому Пропофол-Ліпуро 1 % слід асептично набирати у стерильний шприц або інфузійний набір одразу після відкриття ампули або розкриття флакона. Введення необхідно розпочати без затримки. Протягом усього періоду введення необхідно дотримуватися асептичних умов як щодо Пропофолу-Ліпуро 1 %, так і щодо інфузійного обладнання.

Будь-які лікарські засоби або рідини, що додаються до поточної інфузії Пропофол-Ліпуро 1 %, необхідно вводити близько до місця розташування канюлі. Якщо використовуються інфузійні набори з фільтрами, вони повинні бути ліпідопроникними.

Вміст однієї ампули або одного флакона Пропофол-Ліпуро 1 % та будь-якого шприца, що містить Пропофол-Ліпуро 1 %, призначений **для одноразового застосування одному**

пацієнту.

#### 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.

Як встановлено, для парентерального введення всіх видів жирових емульсій, тривалість безперервної інфузії Пропофол-Ліпуру 1 % з **однієї** інфузійної системи не повинна перевищувати 12 годин.

Інфузійну лінію та резервуар для Пропофолу-Ліпуру 1 % необхідно утилізувати та замінити не пізніше ніж через 12 годин. Будь-яку порцію Пропофол-Ліпуру 1 %, що залишилася після закінчення введення, необхідно утилізувати.

#### 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 розчину глюкози 50 мг/мл (5 % м/об) або розчину натрію хлорид 9 мг/мл (0,9 % м/об) або суміші розчину натрію хлорид 1,8 мг/мл (0,18 % м/об) і розчину глюкози 40 мг/мл (4 % м/об) (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 анальгетичної дії, і тому, як правило, окрім Пропофолу-Ліпуру 1 % необхідне введення додаткових доз анальгетичних засобів.

Для зменшення болю на початку введення Пропофол-Ліпуру 1 % можна змішувати з 1 % розчином лідокаїну для ін'єкцій, що не містить консервантів (змішати 20 частин Пропофол-Ліпуру 1 % з 1 частиною лідокаїну для ін'єкцій 1 %) (див. Таблицю 1). Перед введенням міорелаксантів атракурію або мівакурію інфузійну лінію після введення Пропофолу-Ліпуру 1 % рекомендується попередньо промити.

#### **Таблиця 1**

Розведення Пропофолу-Ліпуру 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.                         | Розчин глюкози 5 % для внутрішньовенних інфузій.                                  | Змішати 1 частину Пропофолу-Ліпуру 1 % і 4 частини розчину глюкози 5 % 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 Пропофолу-Ліпуру 1 %. | Готувати в асептичних умовах безпосередньо перед застосуванням. Суміш стабільна протягом 6 годин.                                             |
|                                               | Лідокаїну гідрохлорид для ін'єкцій 1 % без консервантів.                          | Змішати 20 частин Пропофолу-Ліпуру 1 % і 1 частину розчину лідокаїну гідрохлориду 1 % для ін'єкцій.                                                                                                                                                                                                                                                            | Готувати суміш в асептичних умовах, безпосередньо перед застосуванням. Застосовувати тільки для індукції (після попередньо проведеної проби). |
| Одночасне введення через Y-подібний конектор. | Розчин глюкози 5 % 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 глюкози 4 % з розчином натрію хлориду 0,18 % для внутрішньовенних інфузій. | Див. вище.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Див. вище.                                                                                                                                    |

### Цільова контрольована інфузія

Пропофол також можна вводити за допомогою системи Target Controlled Infusion. У зв'язку з існуванням різних алгоритмів роботи таких систем за рекомендаціями щодо дозування слід звернутися до інструкції з експлуатації, що додається до пристрою.

### *Тривалість введення*

Максимальна тривалість застосування Пропофолу-Ліпуру 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

### Симптоми

Випадкове передозування може спричинити пригнічення функції серцево-судинної та дихальної систем.

### Лікування

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, хоча у деяких пацієнтів можуть спостерігатися спонтанні рухи. 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 побічних реакцій

| Системно-органный клас | Частота | Побічні реакції |
|------------------------|---------|-----------------|
|------------------------|---------|-----------------|

|                                                     |                                             |                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| З боку імунної системи                              | Дуже рідко<br>( $<1/10\ 000$ )              | 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 лікарським засобом і залежність від лікарського засобу <sup>(8)</sup>                            |
| З боку нервової системи                             | Часто<br>( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )         | Головний біль на стадії пробудження                                                                                              |
|                                                     | Рідко<br>( $\geq 1/10\ 000$ , $<1/1\ 000$ ) | Епілептиформні рухи, у тому числі судоми та опістотонус, під час індукції, підтримання анестезії та пробудження                  |
|                                                     | Дуже рідко<br>( $<1/10\ 000$ )              | Післяопераційний несвідомий стан                                                                                                 |
|                                                     | Частота невідома <sup>(9)</sup>             | Мимовільні рухи                                                                                                                  |
| З боку серця                                        | Часто<br>( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )         | Брадикардія <sup>(1)</sup>                                                                                                       |
|                                                     | Дуже рідко<br>( $<1/10\ 000$ )              | Набряк легенів                                                                                                                   |
|                                                     | Частота невідома <sup>(9)</sup>             | Серцева аритмія <sup>(5)</sup> , зупинка серця, серцева недостатність <sup>(5), (7)</sup> , стресова кардіоміопатія              |
| З боку судин                                        | Часто<br>( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )         | Артеріальна гіпотензія <sup>(2)</sup>                                                                                            |
| Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади  | Часто<br>( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )         | Гранзиторне апное під час індукції                                                                                               |
|                                                     | Частота невідома <sup>(9)</sup>             | Пригнічення дихання (дозозалежне)                                                                                                |
| З боку шлунково-кишкового тракту                    | Часто<br>( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )         | Нудота та блювання на стадії пробудження                                                                                         |
|                                                     | Дуже рідко<br>( $<1/10\ 000$ )              | Панкреатит                                                                                                                       |
| З боку гепатобіліарної системи                      | Частота невідома <sup>(9)</sup>             | Гепатомегалія <sup>(5)</sup><br>гепатит <sup>(12)</sup> , гостра печінкова недостатність <sup>(12)</sup>                         |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | Частота невідома <sup>(9)</sup>             | Рабдоміоліз <sup>(3), (5)</sup>                                                                                                  |
| Розлади репродуктивної системи та молочних залоз    | Дуже рідко<br>( $<1/10\ 000$ )              | Статеве розгальмування                                                                                                           |
|                                                     | Частота невідома <sup>(9)</sup>             | Пріапизм                                                                                                                         |
| З боку нирок та сечовивідних шляхів                 | Дуже рідко<br>( $<1/10\ 000$ )              | Знебарвлення сечі при тривалому застосуванні                                                                                     |
|                                                     | Частота невідома <sup>(9)</sup>             | Ниркова недостатність <sup>(5)</sup>                                                                                             |

|                                                                 |                                         |                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Загальні розлади та розлади у місці введення лікарського засобу | Дуже часто ( $\geq 1/10$ )              | Місцевий біль на стадії індукції <sup>(4)</sup>                                             |
|                                                                 | Нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ) | Громбоз і флебіт у місці ін'єкції                                                           |
|                                                                 | Дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ )            | Некроз тканин <sup>(10)</sup> після випадкового позасудинного введення <sup>(11)</sup>      |
|                                                                 | Частота невідома <sup>(9)</sup>         | Місцевий біль, набряк після та запалення випадкового позасудинного введення <sup>(11)</sup> |
| Дослідження                                                     | Частота невідома <sup>(9)</sup>         | ЕКГ з ознаками синдрому Бругада <sup>(5), (6)</sup>                                         |
| Травми, отруєння та процедурні ускладнення                      | Дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ )            | Післяопераційна гарячка                                                                     |

<sup>(1)</sup> Серйозні брадикардії трапляються рідко. Було кілька повідомлень про перехід брадикардії в асистолію.

<sup>(2)</sup> Іноді стан артеріальної гіпотензії може потребувати внутрішньовенних вливань та уповільнення швидкості введення пропофолу.

<sup>(3)</sup> Дуже рідкісні повідомлення про рабдоміоліз було отримано при застосуванні пропофолу в дозах понад 4 мг/кг/год для седації у відділенні інтенсивної терапії.

<sup>(4)</sup> 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.

<sup>(5)</sup> 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».

<sup>(6)</sup> ЕКГ з ознаками синдрому Бругада – елевація сегмента ST та куполоподібний зубець T на ЕКГ.

<sup>(7)</sup> Серцева недостатність, що швидко прогресує (у деяких випадках – з летальним наслідком) у дорослих. Серцева недостатність у таких випадках зазвичай не відповідала на інотропну підтримувальну терапію.

<sup>(8)</sup> Зловживання пропофолом і медикаментозна залежність від нього, переважно серед медичних працівників.

<sup>(9)</sup> Частоту не можна визначити з наявних даних клінічних випробувань.

<sup>(10)</sup> Про некроз повідомлялося у разі порушення життєздатності тканин.

<sup>(11)</sup> Лікування симптоматичне і може включати іммобілізацію та, за можливості, підняття ураженої кінцівки, охолодження, ретельне спостереження, консультацію хірурга у разі необхідності.

<sup>(12)</sup> Після довготривалого та короткотривалого лікування, а також у пацієнтів без основних факторів ризику.

### Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь / ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

### **Термін придатності**

2 роки.

*Після першого відкриття застосувати негайно.*

*Після розведення розчин необхідно застосувати одразу.*

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

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 / B. Braun Melsungen AG.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його 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.