МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дипривaн

МИНЗДРАВ РОССИИ
130922
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: П N013345/01

Торговое наименование: Дипривaн

Международное непатентованное или группировочное наименование: пропофол

Лекарственная форма: эмульсия для внутривенного введения

Состав

В 1 мл эмульсии содержится:

Действующее вещество: пропофол 10,0 мг

Вспомогательные вещества: соевых бобов масло 100,0 мг, фосфолипиды яичного желтка 12,0 мг, глицерол 22,5 мг, этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) динатриевая соль 0,055 мг (безводный эквивалент 0,05 мг), натрия гидроксид в количестве, необходимом для корректировки pH до 7,5–8,5, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Белая или почти белая гомогенная эмульсия, практически свободная от посторонних частиц и крупных масляных капель.

При длительном стоянии может наблюдаться легкое расслоение.

Фармакотерапевтическая группа: средство для неингаляционной общей анестезии

Код АТХ: N01AX10

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) является короткодействующим средством для внутривенного введения с целью индукции и поддержания общей анестезии. Пропофол характеризуется быстрым началом действия, а продолжительность анестезии, в зависимости от дозы и сопутствующей терапии, составляет от 10 минут до 1 часа. Открытие глаз возможно в течение 10 минут. Механизм действия пропофола, как и всех

средств для общей анестезии, недостаточно ясен. Специфических рецепторов не обнаружено. Общеизвестно, что средства для анестезии вызывают неспецифический эффект на уровне мембранных липидов.

Как правило, при применении препарата Дипривaн для индукции анестезии и для ее поддержания наблюдается снижение среднего артериального давления и небольшие изменения частоты сердечных сокращений. Тем не менее, гемодинамические параметры обычно остаются относительно устойчивыми во время поддержания анестезии, и частота неблагоприятных гемодинамических изменений низкая.

Хотя после введения препарата Дипривaн может возникать угнетение дыхания, любые из этих эффектов качественно подобны тем, что возникают при применении других внутривенных анестезирующих средств, и легко поддаются контролю в клинических условиях.

Дипривaн уменьшает церебральный кровоток, внутричерепное давление и снижает церебральный метаболизм. Уменьшение внутричерепного давления более выражено у больных с изначально повышенным внутричерепным давлением.

Выход из наркоза обычно происходит быстро, с ясным сознанием и сопровождается низким процентом случаев головной боли. Как правило, после анестезии препаратом Дипривaн случаи послеоперационной тошноты и рвоты встречаются реже, чем после ингаляционной анестезии. Возможно, это связано с противорвотным эффектом пропофола.

Дипривaн при обычно достигаемых в клинических условиях концентрациях не подавляет синтез гормонов коры надпочечников.

Небольшое количество исследований по продолжительности общей анестезии при применении пропофола у детей показали, что безопасность и эффективность не изменяются на протяжении 4 часов. В литературе, посвященной применению у детей, описано применение препарата при длительных процедурах без изменений показателей безопасности или эффективности.

Фармакокинетика

Пропофол на 97 % связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения после внутривенной инфузии составляет от 277 до 403 минут.

Снижение концентрации пропофола после введения болюсной дозы или после прекращения инфузии можно описать с помощью открытой трехкамерной модели. Первая альфа фаза характеризуется очень быстрым распределением (период полувыведения равен 1,8–4,1 минутам), вторая фаза бета – быстрым выведением (период полувыведения 30–60

минут). Далее следует более медленная конечная фаза гамма (период полувыведения 200–300 минут), когда медленное снижение концентрации пропофола в крови обусловлено медленным перераспределением препарата из слабоперфузируемых тканей, вероятнее всего, из жировой, в кровь.

В клинической практике фаза гамма не оказывает влияния на скорость выхода пациента из наркоза.

Пропофол быстро распределяется и быстро выводится из организма (общий клиренс равен 1,5–2 л/мин). Метаболизм пропофола осуществляется главным образом путем конъюгации в печени. Неактивные метаболиты – конъюгаты пропофола и хинол выводятся почками (примерно 88 %).

При обычных поддерживающих дозах после операции продолжительностью не менее 5 часов не происходит значительного накопления препарата.

В тех случаях, когда Дипривaн применяют для поддержания анестезии, концентрация его в крови асимптотически достигает равновесного значения, соответствующего скорости введения. В пределах рекомендуемых скоростей инфузии фармакокинетика препарата Дипривaн носит линейный характер.

С увеличением возраста пациента фармакокинетические изменения таковы, что при в/в болюсном введении препарата Дипривaн в плазме крови отмечаются более высокие концентрации препарата. Высокие плазменные концентрации у пожилых пациентов могут вызвать сердечно-сосудистые и респираторные эффекты, такие как снижение артериального давления, апноэ, обструкцию дыхательных путей, снижение оксигенации крови. Как следствие, у пациентов пожилого возраста рекомендованы более низкие дозы препарата Дипривaн для индукции и поддержания анестезии, обеспечения седативного эффекта. (См. раздел “Способ применения и дозы”).

Не выявлено отличий в фармакокинетике пропофола у пациентов с хроническим циррозом печени или хронической почечной недостаточностью по сравнению с взрослыми пациентами с нормальной функцией печени и почек.

Фармакокинетика пропофола у пациентов с острой печеночной и почечной недостаточностью не изучалась.

При исследовании у новорожденных после внутривенного введения разовой дозы 3 мг/кг клиренс пропофола на кг массы тела увеличивался с возрастом следующим образом: средний клиренс был значительно ниже у детей младше одного месяца (n = 25) (20 мл/кг/мин) по сравнению с детьми старшего возраста (n = 36, диапазон возраста от 4 месяцев до 7 лет). Кроме того, у новорожденных отмечалась значительная

межиндивидуальная вариабельность (диапазон 3,7–78 мл/кг/мин). Ограниченные данные этого исследования, которые указывают на значительную вариабельность, не позволяют определить рекомендуемые дозы для этой возрастной группы.

У детей разных возрастных групп после введения болюсной дозы 3 мг/кг средний клиренс пропофола составил 37,5 мл/кг/мин (возраст 4–24 месяца) (n = 8), 38,7 мл/кг/мин (11–43 месяца) (n = 6), 48 мл/кг/мин (1–3 года) (n = 12), 28,2 мл/кг/мин (4–7 лет) (n = 10) по сравнению с 23,6 мл/кг/мин у взрослых (n = 6).

Показания к применению

- Индукция и поддержание общей анестезии у взрослых пациентов и у детей в возрасте старше 1 месяца;
- Седация пациентов старше 16 лет, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), во время интенсивной терапии;
- Седация при проведении диагностических и хирургических процедур, отдельно или в комбинации с местной или регионарной анестезией у взрослых и детей старше 1 месяца.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- Индукция и поддержание общей анестезии у детей младше 1 месяца;
- Седация пациентов 16 лет или младше во время интенсивной терапии;
- Седация пациентов в возрасте до 1 месяца, находящихся в сознании, во время проведения хирургических и диагностических процедур;
- Беременность, а также использование в акушерской практике, за исключением прерывания беременности;
- Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания);
- Дипривaн содержит соевое масло и не должен применяться у лиц с повышенной чувствительностью к арахису или сое.

С осторожностью: как и при применении других внутривенных анестезирующих средств, следует проявлять осторожность в отношении больных с сердечно-сосудистыми, респираторными, почечными или печеночными нарушениями, а также в отношении

больных с эпилепсией, гиповолемией, нарушениями липидного обмена или у ослабленных больных.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность применения препарата Дипривaн во время беременности не установлена. Дипривaн не следует применять в период беременности. Однако Дипривaн может применяться при проведении индуцированного аборта (в первом триместре). В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность.

Акушерство

Пропофол проникает через плацентарный барьер и может оказывать угнетающее действие на плод. Не следует применять препарат Дипривaн в акушерстве в качестве анестезирующего средства.

Период грудного вскармливания

Небольшое количество пропофола попадает в грудное молоко. В связи с этим не рекомендуется кормление грудью в течение 24 ч после введения препарата Дипривaн. Молоко, секретируемое в этот период, не должно использоваться для кормления.

Способ применения и дозы

Как правило, Дипривaн требует дополнительного применения анальгезирующих средств. Дипривaн - анестетик короткого действия для внутривенного введения, может использоваться со спинальной и эпидуральной анестезией; с лекарственными средствами, обычно используемыми для премедикации; с миорелаксантами, средствами для ингаляционной анестезии и анальгезирующими средствами, при этом не отмечалось фармакологической несовместимости. Рекомендуется вводить Дипривaн дробно, в зависимости от реакции пациента до появления клинических признаков анестезии.

Содержимое одной ампулы препарата Дипривaн предназначено для однократного применения только у одного пациента. Более низкие дозы препарата Дипривaн могут потребоваться в тех случаях, когда общая анестезия используется в качестве дополнения к применяемым методам регионарной анестезии.

Доза препарата Дипривaн подбирается опытным анестезиологом индивидуально в зависимости от возраста пациента и/или массы тела, чувствительности и сопутствующей терапии.

А. ВЗРОСЛЫЕ

Индукция общей анестезии

Дипривaн можно применять для индукции анестезии посредством медленных болюсных инъекций или инфузии. Независимо от того, проводилась или не проводилась премедикация, введение препарата Дипривaн рекомендуется титровать (болюсные инъекции или инфузия примерно 40 мг каждые 10 секунд — для среднестатистического взрослого человека в удовлетворительном состоянии) в зависимости от реакции больного до появления клинических признаков анестезии. Для большинства взрослых пациентов в возрасте до 55 лет средняя доза препарата Дипривaн составляет 1,5–2,5 мг/кг. Необходимую суммарную дозу можно уменьшить, используя более низкие скорости введения (20–50 мг/мин). Для пациентов старше этого возраста, как правило, требуется более низкая доза. Пациентам 3 и 4 классов ASA (Классификация физического статуса пациента American Society of Anesthesiology (ASA) Classification) введение следует осуществлять с более низкой скоростью (примерно 20 мг каждые 10 секунд).

Поддержание общей анестезии

Анестезию можно поддерживать или постоянной инфузией препарата Дипривaн, или посредством повторных болюсных инъекций, необходимых для поддержания требуемой глубины анестезии.

Постоянная инфузия

Необходимая скорость введения значительно варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей больных. Как правило, скорость в пределах 4–12 мг/кг/ч обеспечивает поддержание адекватной анестезии.

Повторные болюсные инъекции

Если применяется техника, включающая повторные болюсные инъекции, то используется введение нарастающих доз от 25 мг (2,5 мл) до 50 мг (5,0 мл) в зависимости от клинической необходимости.

Седация во время интенсивной терапии

При использовании препарата Дипривaн для седации взрослых больных, находящихся на ИВЛ и получающих интенсивную терапию, его рекомендуется применять посредством постоянной инфузии.

Скорость инфузии следует корректировать с учетом необходимой глубины седативного эффекта, но скорость в пределах 0,3–4,0 мг/кг/ч должна обеспечить достижение удовлетворительной седации. Пропофол не применяется для седации пациентов 16 лет или младше в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Скорость инфузии не должна превышать 4,0 мг/кг/ч, за исключением случаев, когда

потенциальная польза для пациента перевешивает риск побочных эффектов.

Введение препарата с помощью системы инфузии по целевой концентрации седации пациентов во время интенсивной терапии не рекомендуется.

Рекомендуется осуществлять мониторинг уровня липидов при назначении 1 % Диприванa пациентам, которые, предполагается, подвержены особому риску перенасыщения жирами. Введение 1 % раствора Диприванa должно быть соответствующим образом скорректировано, если мониторинг указывает, что жиры недостаточно выводятся из организма. Если пациент одновременно получает другие липиды внутривенно, следует уменьшить их количество, чтобы учесть количество липидов, вводимых в составе препарата Дипривaн 1 %; 1 мл препарата Дипривaн 1 % содержит примерно 0,1 г жира. Если продолжительность седации превышает 3 дня, уровень жиров необходимо контролировать у всех пациентов.

Седация пациентов, находящихся в сознании, во время хирургических и диагностических процедур

Для обеспечения седации во время хирургических и диагностических процедур скорость введения и доза должны подбираться индивидуально в зависимости от клинического ответа пациента.

Для большинства пациентов требуется 0,5–1,0 мг/кг в течение 1–5 минут для возникновения седативного эффекта.

Для поддержания седации скорость инфузии следует корректировать согласно необходимой глубине седативного эффекта; для большинства пациентов требуется скорость в пределах 1,5–4,5 мг/кг/ч. Если требуется быстрое увеличение глубины седативного эффекта, то в качестве дополнения к инфузии может быть использовано болюсное введение 10–20 мг препарата Дипривaн. Для пациентов 3 и 4 классов ASA может потребоваться снижение дозы и скорости введения.

Введение пропофола с помощью системы ИЦК для седации с сохранением сознания не рекомендуется.

Б. ПАЦИЕНТЫ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

У пациентов пожилого возраста старше 55 лет для вводного наркоза требуются более низкие дозы препарата Дипривaн. При уменьшении дозы следует руководствоваться физическим статусом и возрастом пациента. Уменьшенная доза должна вводиться с меньшей скоростью, чем обычно, и титроваться в зависимости от ответа пациента. При использовании препарата Дипривaн для поддержания анестезии или для седации скорость инфузии или «целевая концентрация» препарата должна быть уменьшена. Для пациентов

3 и 4 классов ASA может потребоваться дальнейшее снижение дозы и скорости введения. Во избежание угнетения сердечно-сосудистой и дыхательной систем пожилым больным не рекомендуется быстрое болюсное введение (единичное или повторное).

Поддержание общей анестезии

У лиц пожилого возраста, ослабленных пациентов, пациентов с гиповолемией и пациентов 3 и 4 классов ASA скорость введения 4 мг/кг/ч.

В. ДЕТИ

Индукция общей анестезии

Дипривaн не рекомендуется применять у детей в возрасте до 1 месяца (см. раздел «Противопоказания»).

При применении препарата Дипривaн в целях обеспечения индукции анестезии у детей его рекомендуется вводить медленно до появления клинических признаков наступления анестезии. Дозу следует корректировать в соответствии с возрастом и/или массой тела ребёнка. Для детей младшего возраста, особенно в возрасте от 1 месяца до 3 лет, необходимая доза может быть выше (2,5–4 мг/кг). Для большинства детей в возрасте старше 8 лет для индукции анестезии, вероятно, потребуется примерно 2,5 мг/кг препарата Дипривaн. Для детей в возрасте от 1 месяца до 8 лет необходимая доза может быть выше. Более низкая доза рекомендуется для детей 3 и 4 классов ASA.

Поддержание общей анестезии

Дипривaн не рекомендуется применять у детей в возрасте до 1 месяца (см. раздел «Противопоказания»).

Поддержание анестезии достигается введением препарата Дипривaн посредством постоянной инфузии либо посредством повторных болюсных инъекций, требуемых для поддержания необходимой глубины анестезии. Необходимая скорость введения отличается значительным образом у различных пациентов; обычно обеспечивается удовлетворительная анестезия при скорости инфузии в пределах 9–15 мг/кг/ч.

Для детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, по сравнению со старшими детьми, могут потребоваться более высокие дозы препарата в рамках диапазона рекомендованных доз. Дозу следует корректировать индивидуально и с особым вниманием контролировать адекватность анестезии. Для детей III–IV классов риска по классификации ASA рекомендуются более низкие дозы.

Седация пациентов, находящихся в сознании, во время хирургических и диагностических процедур

Дипривaн не рекомендуется применять у детей в возрасте до 1 месяца (см. раздел «Противопоказания»).

Для обеспечения кратковременной седации во время хирургических и диагностических процедур скорость введения и доза должны подбираться индивидуально в зависимости от клинического ответа пациента.

В большинстве случаев наступление седации достигается при введении препарата в дозе 1–2 мг/кг в течение, как минимум, 1 минуты. Для поддержания седации скорость инфузии следует корректировать в соответствии с необходимой глубиной седативного эффекта; для большинства пациентов требуется скорость в пределах 1,5–9 мг/кг/ч.

Если требуется быстрое увеличение глубины седативного эффекта, то в качестве дополнения к инфузии может быть использовано болюсное введение препарата Дипривaн в дозе до 1 мг/кг.

Для пациентов 3 и 4 классов ASA может потребоваться снижение дозы и скорости введения.

Седация во время интенсивной терапии

Дипривaн не рекомендуется применять для седации у новорожденных, поскольку исследований в этой группе пациентов не проводилось. При нелицензированном применении были отмечены серьезные неблагоприятные явления (включая случаи летального исхода), хотя причинно-следственной связи с применением препарата Дипривaн установлено не было. Эти неблагоприятные явления чаще всего наблюдались у детей с наличием инфекций дыхательных путей, которым вводили дозы, превышающие рекомендуемые дозы для взрослых.

Фармакокинетические данные показывают, что клиренс у новорожденных значительно снижен и в значительной мере различается у разных пациентов. При применении доз, рекомендованных для детей старшего возраста, может возникнуть передозировка, которая может привести к тяжелому угнетению гемодинамики.

Дипривaн не следует применять для обеспечения седативного эффекта во время интенсивной терапии у пациентов в возрасте 16 лет и младше, так как его эффективность и безопасность при применении по этому показанию не установлены.

Г. ВВЕДЕНИЕ

Дипривaн не содержит противомикробных консервантов и может служить благоприятной средой для роста микроорганизмов. Дипривaн содержит динатриевую соль ЭДТА (безводный эквивалент) 0,055 мг в 1 мл в качестве ингибитора микробного роста. При заполнении препаратом Дипривaн стерильного шприца или инфузионной линии следует

соблюдать правила асептики; препарат необходимо набирать сразу же после вскрытия ампулы. Введение следует начинать незамедлительно. Асептические условия должны быть обеспечены в течение всего инфузионного периода как в отношении препарата Дипривaн, так и аппаратуры для введения. Любые инфузионные растворы, добавляемые в инфузионную линию в сочетании с препаратом Дипривaн, следует вводить как можно ближе к месту расположения канюли. Дипривaн нельзя вводить через микробиологический фильтр.

В соответствии с установленными для других липидных эмульсий правилами, продолжительность непрерывной инфузии препарата Дипривaн не должна превышать 12 часов. По окончании инфузии препарата или по истечении 12-часового периода необходимо заменить как емкость с препаратом Дипривaн, так и инфузионную линию.

Емкости с препаратом Дипривaн перед употреблением следует встряхнуть. Содержимое емкости, оставшееся в любом количестве после ее использования, должно быть уничтожено.

Асептические условия должны быть обеспечены как в отношении препарата Дипривaн, так и аппаратуры для введения.

Дипривaн можно вводить неразведенным с использованием пластмассовых шприцев или стеклянных флаконов для инфузии или заполненных препаратом Дипривaн стеклянных шприцев. В тех случаях, когда Дипривaн применяют в неразведенном виде для поддержания общей анестезии, рекомендуется всегда пользоваться перфузорами или инфузоматами с тем, чтобы осуществлять контроль скорости введения. В состав системы для инфузии разведенной эмульсии должна входить как минимум бюретка, счетчик капель или дозирующий насос, чтобы избежать риска случайного неконтролируемого введения больших объемов препарата Дипривaн.

Дипривaн также можно применять разведенным только 5% раствором декстрозы, предназначенным для внутривенного введения, в мешках из ПВХ или в стеклянных флаконах. Раствор, разведение которого не должно превышать соотношения 1:5 (2 мг/мл пропофола), должен быть приготовлен в соответствии с правилами асептики непосредственно перед применением. Смесь использовать в течение не более 6 часов после приготовления.

Разведенный раствор препарата Дипривaн можно вводить с использованием различных регулируемых систем для инфузии, однако, использование только подобных устройств не позволяет полностью избежать риска случайного неконтролируемого введения больших объемов разведенного препарата Дипривaн. Бюретки, счетчики капель или дозирующие

насосы всегда должны входить в состав линии для инфузии. При выборе максимального объема разведенного препарата Дипривaн в бюретке следует иметь в виду риск неконтролируемого введения.

Дипривaн можно вводить через тройник с клапаном близко к месту инъекции, одновременно с введением 5% раствора декстрозы для внутривенного введения, 0,9 % раствора натрия хлорида для внутривенного введения или 4% раствора декстрозы с 0,18 % раствором натрия хлорида для внутривенного введения.

Дипривaн можно предварительно смешивать с алфентанилом для инъекций, содержащим 500 мкг/мл алфентанила, в объемном соотношении 20:1 - 50:1. Смеси следует готовить, используя стерильное оборудование, и применять в течение 6 часов после приготовления.

Для уменьшения болевых ощущений при начале введения индукционную дозу препарата Дипривaн непосредственно перед введением можно смешать с лидокаином для инъекций без консервантов в пластмассовом шприце в следующей пропорции: 20 частей препарата Дипривaн и до одной части либо 0,5%, либо 1% раствора лидокаина для инъекций.

Дипривaн 1 % не обладает обезболивающими свойствами, поэтому дополнительно к Дипривану 1 % обычно требуются дополнительные обезболивающие средства. Лидокаин противопоказан пациентам с наследственной острой порфирией. Применение лидокаина для разведения противопоказано детям до 12 лет.

РАЗВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА ДИПРИВАН И СОВМЕСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ В СОЧЕТАНИИ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ИЛИ ИНФУЗИОННЫМИ РАСТВОРАМИ

Метод одновременного применения	Лекарственное средство или инфузионный раствор	Приготовление	Предостережения
Предварительное смешивание	5% раствор декстрозы для в/в введения	Смешать 1 часть препарата Дипривaн 1% и до 4-х частей 5% раствора декстрозы для в/в введения либо в мешках из поливинилхлорида	Готовить в асептических условиях, непосредственно перед применением. Смесь сохраняет стабильность в течение 6 часов.

		(ПВХ), либо в стеклянных флаконах. При разведении в мешках из ПВХ рекомендуется, чтобы мешок был полным, раствор приготавливается путём удаления части объёма раствора декстрозы с замещением его эквивалентным объемом препарата Дипривaн 1%.	
	Лидокаина гидрохлорид для инъекций (0,5% или 1% без консервантов)	Смешать 20 частей препарата Дипривaн 1% и до 1 части 0,5% или 1% раствора лидокаина гидрохлорид для инъекций	Готовить, соблюдая условия асептики, непосредственно перед применением. Применять только для индукции анестезии.
	Алфентанил для инъекций (500 мкг/мл)	Смешать Дипривaн 1% с алфентанилом для инъекций в объемном соотношении 20:1 - 50:1	Готовить, соблюдая условия асептики, непосредственно перед применением. Применять в течение 6 часов после приготовления.
Одновременное введение через тройник с клапаном	5% раствор декстрозы для в/в введения	Одновременное введение осуществлять с помощью тройника с клапаном.	Тройник с клапаном располагать близко к месту инъекции.

	0,9% раствор натрия хлорида для в/в введения	Смотрите выше.	Смотрите выше.
	4% раствор декстрозы с 0,18% раствором натрия хлорида для в/в введения	Смотрите выше.	Смотрите выше.

Продолжительность терапии

Продолжительность применения не должна превышать 7 дней.

Побочное действие

Общее

Как правило, индукция анестезии, поддержание анестезии или седация протекают с минимальными признаками возбуждения. Наиболее часто встречающиеся побочные реакции являются предсказуемыми с точки зрения фармакологии побочными эффектами любого средства для общей анестезии, например снижение артериального давления. Случаи, о которых сообщалось в связи с анестезией и интенсивной терапией, могут быть также связаны с проводимыми процедурами или с состоянием пациента. Сообщалось о случаях дистонии, дискинезии, гиперлипидемии. В фазе пробуждения иногда могут наблюдаться озноб, ощущение холода, головокружение, кашель. Во время индукции анестезии в зависимости от дозы препарата и сопутствующей терапии может наблюдаться незначительное возбуждение.

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ≥ 1/10, часто от ≥ 1/100 до < 1/10, нечасто от ≥ 1/1000 до < 1/100, редко от ≥ 1/10 000 до < 1/1000, очень редко < 1/10 000, неизвестно (нельзя оценить на основании имеющихся данных).

Классы и системы органов	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Анафилактические реакции, включая ангионевротический отек, бронхоспазм, эритему и артериальную гипотензию

Нарушения метаболизма и питания	Частота неизвестна[9]	Метаболический ацидоз[5], гиперкалиемия[5], гиперлипидемия[5]
Нарушения психики	Частота неизвестна[9]	Эйфория, злоупотребление лекарственным препаратом или лекарственная зависимость[8]
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль при пробуждении
	Редко	Эпилептиформные припадки, включая судороги и опистотонус во время индукции анестезии, поддержания анестезии и пробуждения
	Очень редко	Бессознательное состояние в послеоперационном периоде
	Частота неизвестна[9]	Непроизвольные движения
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия[1]
	Очень редко	Отек легких
	Частота неизвестна[9]	Аритмия[5], сердечная недостаточность[5, 7]
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипотензия[2, 10]
	Нечасто	Тромбоз и флебит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Временное апноэ во время индукции анестезии[10]
	Частота неизвестна[9]	Угнетение дыхания (дозозависимое)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота и рвота при пробуждении
	Очень редко	Панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Частота неизвестна[9]	Гепатомегалия[5]
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Частота неизвестна[9]	Рабдомиолиз[3, 5]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Обесцвечивание мочи при длительном применении
	Частота неизвестна[9]	Почечная недостаточность[5]

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Очень редко	Сексуальное растормаживание
	Частота неизвестна	Приапизм
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Боль в месте введения при индукции анестезии [4]
	Очень редко	Некроз тканей [11] при случайном внесосудистом введении
	Частота неизвестна[9]	Боль в месте введения, отек при случайном внесосудистом введении
Лабораторные и инструментальные данные	Частота неизвестна[9]	Картина синдрома Бругада на ЭКГ[5, 6]
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Очень редко	Послеоперационная лихорадка

1 Серьезные случаи брадикардии встречаются редко. Имеются изолированные сообщения о прогрессировании брадикардии вплоть до асистолии.

2 При артериальной гипотензии может потребоваться внутривенная гидратационная терапия и снижение скорости введения препарата Дипривaн.

3 Докладывалось об очень редких случаях рабдомиолиза при применении препарата Дипривaн в дозах более 4 мг/кг/час для седации при интенсивной терапии.

4 Боль в месте введения можно уменьшить посредством введения препарата в большие по размеру вены предплечья и локтевого сгиба. Болевые ощущения также могут быть уменьшены при совместном введении препарата Дипривaн с лидокаином (см. раздел «Способ применения и дозы», часть Г)

5 Сочетание этих явлений (так называемый «синдром инфузии пропофола») может наблюдаться у тяжелобольных пациентов, у которых часто имеется несколько факторов риска развития этих явлений.

6 Картина синдрома Бругада на ЭКГ — подъем сегмента ST и зубец Т куполообразной формы на ЭКГ.

7 Быстропрогрессирующая (в некоторых случаях с летальным исходом) сердечная недостаточность у взрослых. В таких случаях сердечной недостаточности применение поддерживающей терапии инотропными препаратами обычно оказывалось неэффективным.

8 Злоупотребление пропофолом и лекарственная зависимость, преимущественно у медицинских работников.

9 Частота не установлена, так как ее невозможно оценить на основании имеющихся данных клинических исследований.

10 Инфузия пропофола в режиме оптимальной концентрации в месте действия обеспечивает более быструю индукцию анестезии или седации; такой способ потенциально может вызвать снижение артериального давления или угнетение дыхания, но не чаще, чем при введении вручную.

11 Некроз был отмечен в тех случаях, когда была нарушена жизнеспособность тканей.

Передозировка

Случайная передозировка может стать причиной кардиореспираторной депрессии, требующей оксигенации с помощью искусственной вентиляции легких. При угнетении сердечно-сосудистой деятельности может возникнуть необходимость изменить положение тела пациента, сместив его голову ниже. В тяжелых случаях может

потребоваться введение плазмозамещающих и вазопрессорных средств.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Дипривaн использовался в сочетании со спинальной и эпидуральной анестезией, со средствами для премедикации, блокаторами нервно-мышечного проведения, миорелаксантами, средствами для ингаляционной анестезии и анальгезирующими средствами; фармакологической несовместимости не отмечалось. Более низкие дозы препарата Дипривaн могут потребоваться в тех случаях, когда общая анестезия используется в качестве дополнения к применяемым методам регионарной анестезии. Отмечались случаи тяжелой артериальной гипотензии после индукции анестезии препаратом Дипривaн у пациентов, получавших рифампицин. Пациентам, принимающим вальпроевую кислоту, требуются более низкие дозы пропофола. При одновременном применении можно рассмотреть возможность снижения дозы.

Согласно наблюдениям, пациентам, которые получали мидазолам, требовались более низкие дозы пропофола. Одновременное применение пропофола и мидазолама, вероятно, приведет к усилению седации и угнетению дыхания. При совместном применении этих препаратов следует рассмотреть возможность снижения дозы пропофола.

Некоторые препараты с центральным механизмом действия могут вызвать гемодинамические нарушения и усилить угнетение дыхательной системы. Бензодиазепины, парасимпатолитики и ингаляционные анестетики в сочетании с пропофолом могут вызвать пролонгацию анестезии и снизить частоту дыхания.

После дополнительной премедикации наркотическими анальгетиками возможно усиление и продление седативного действия пропофола, а также увеличение частоты и длительности апноэ.

Следует принимать во внимание, что применение пропофола на фоне премедикации одновременно с ингаляционными анестетиками или анальгетиками может потенцировать анестезию и возникновение побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Одновременное применение с пропофолом препаратов, подавляющих центральную нервную систему, например, общих анестетиков, наркотических анальгетиков, алкоголя, приводит к выраженному проявлению их седативного действия, что может стать причиной тяжелого угнетения дыхания и сердечной деятельности.

Несовместимость

Дипривaн не следует смешивать перед применением с какими-либо иными инъекционными или инфузионными растворами, за исключением 5% раствора декстрозы в мешках из ПВХ или в стеклянных флаконах для вливания, лидокаина для инъекций или алфентанила для инъекций в пластмассовых шприцах.

При введении миорелаксантов атракурия безилата и мивакурия хлорида не следует использовать ту же инфузионную линию, что и для препарата Дипривaн, без предварительного ее промывания.

Особые указания

Дипривaн должен применяться персоналом, имеющим подготовку в области анестезии (или, в соответствующих ситуациях, врачами, прошедшими подготовку по оказанию помощи больным во время интенсивной терапии). За больными необходимо осуществлять постоянный мониторинг. Оборудование для поддержания свободной проходимости дыхательных путей, для проведения искусственной вентиляции лёгких, кислородного обогащения, а также другие реанимационные средства должны быть постоянно готовы к использованию. Дипривaн не должен вводиться лицом, выполняющим диагностическую или хирургическую процедуру.

Зарегистрированы случаи злоупотребления пропофолом и лекарственной зависимости, в основном у медицинских работников. Как и при применении других общих анестетиков, введение препарата Дипривaн без подготовки дыхательных путей может вызвать дыхательные осложнения с летальным исходом.

При использовании препарата Дипривaн во время хирургических или диагностических процедур для седации с сохранением сознания необходимо постоянное наблюдение за пациентом для выявления ранних признаков снижения артериального давления, обструкции дыхательных путей и недостаточного насыщения крови кислородом.

Как и при применении других седативных препаратов, при введении препарата Дипривaн для обеспечения седативного эффекта при оперативном вмешательстве возможны непроизвольные движения пациентов. При процедурах, требующих соблюдения неподвижности, эти движения могут быть опасными для участка оперативного вмешательства.

Необходим адекватный период времени для наблюдения за пациентом для обеспечения полного восстановления после общей анестезии. В очень редких случаях после использования препарата Дипривaн возможно отсутствие сознания в послеоперационном периоде, что может сопровождаться повышением мышечного тонуса. Иногда потеря

сознания происходит после периода бодрствования. Несмотря на спонтанное пробуждение, за больным, находящимся в бессознательном состоянии, должно быть установлено надлежащее наблюдение.

Нарушение когнитивной функции, вызванное введением препарата Дипривaн, проходит в течение 12 часов. Действие препарата Дипривaн, особенности вмешательства, сопутствующие препараты, возраст и состояние пациента должны учитываться в следующих случаях:

- необходимость сопровождения при транспортировке из места введения препарата;
- прогнозируемые сроки возобновления выполнения специальных или опасных видов деятельности, таких как управление транспортными средствами;
- применение других средств, которые могут вызывать седативный эффект (например, бензодиазепинов, опиатов, алкогольных напитков).

Как и при применении других внутривенных анестетиков, следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечной, дыхательной, почечной или печеночной недостаточностью, а также у лиц с гиповолемией или в ослабленном состоянии.

Выведение препарата Дипривaн зависит от скорости кровотока; следовательно, одновременное применение препарата, снижающего сердечный выброс, также снизит клиренс препарата Дипривaн.

Как правило, при применении препарата Дипривaн для индукции анестезии и для ее поддержания наблюдается снижение среднего артериального давления и небольшие изменения частоты сердечных сокращений. Тем не менее, гемодинамические параметры обычно остаются относительно устойчивыми во время поддержания анестезии, и частота неблагоприятных гемодинамических изменений низкая.

Дипривaн обладает слабой м-холиноблокирующей активностью, и его применение связывают со случаями брадикардии (которая порой носит серьезный характер), а также с асистолией. Целесообразно внутривенное введение м-холиноблокирующего средства перед индукцией анестезии или же в период ее поддержания, особенно в тех случаях, когда имеется вероятность преобладания тонуса блуждающего нерва, или когда Дипривaн применяют в сочетании с другими средствами, которые могут стать причиной брадикардии.

В случае, если Дипривaн вводят больному, страдающему эпилепсией, имеется риск возникновения судорог.

Надлежащее внимание следует уделять пациентам с нарушениями липидного метаболизма, а также при других состояниях, требующих осторожного применения

липидных эмульсий.

Рекомендуется проводить мониторинг концентрации липидов в крови в случаях, когда Дипривaн назначают пациентам, которые подвержены особому риску накопления липидов. В случае, если мониторинг свидетельствует о недостаточном выведении жиров из организма, введение препарата Дипривaн следует скорректировать надлежащим образом. При одновременном внутривенном введении больному другого липидного средства его дозу следует уменьшить, принимая в расчет количество липида, вводимого в составе препарата Дипривaн; 1,0 мл препарата Дипривaн содержит примерно 0,1 г липидов.

После введения препарата Дипривaн в режиме оптимальной концентрации может возникать угнетение дыхания или потенциально может наблюдаться снижение артериального давления, любые из этих эффектов качественно подобны тем, что возникают при применении других внутривенных анестезирующих средств и легко поддаются контролю в клинических условиях.

Прежде чем приступить к повторному или длительному (> 3 часов) введению пропофола маленьким детям (< 3 лет) или беременным женщинам, следует оценить возможный риск и пользу применения, поскольку в доклинических исследованиях наблюдалась нейротоксичность.

Возможность применения в отделении реанимации и интенсивной терапии

Применение препарата Дипривaн, эмульсия для инфузий, для седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) сопровождалось многочисленными случаями нарушения метаболизма и недостаточности систем органов, которые могли привести к смерти. Были зарегистрированы следующие сопутствующие явления: метаболический ацидоз, рабдомиолиз, гиперкалиемия, гепатомегалия, почечная недостаточность, гиперлипидемия, нарушения ритма сердца, картина синдрома Бругада на ЭКГ (подъем сегмента ST и куполообразный зубец Т) и быстро прогрессирующая сердечная недостаточность, которая не отвечает на поддерживающую терапию инотропными препаратами. Сочетание этих явлений получило название синдрома инфузии пропофола. Эти явления чаще всего наблюдались у пациентов с тяжелым травмами головы и у детей с инфекциями дыхательных путей, которые получали дозы выше рекомендованных для взрослых для седации в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Основные факторы риска развития этих явлений: снижение обеспечения тканей кислородом, тяжелое неврологическое повреждение и/или сепсис; высокие дозы одного или нескольких из следующих лекарственных препаратов — сосудосуживающих средств,

стероидов, кардиотонических средств и/или пропофола (обычно в дозах более 4 мг/кг/ч в течение более 48 часов).

Медицинские работники, назначающие препараты, должны обращать внимание на эти явления у пациентов с указанными выше факторами риска и немедленно прекратить введение препарата Дипривaн при появлении этих признаков. Необходимо подбирать дозы всех седативных и терапевтических препаратов, применяемых в ОРИТ, для поддержания оптимального снабжения тканей кислородом и оптимальных гемодинамических показателей. Пациенты с повышенным внутричерепным давлением (ВЧД) должны получать соответствующее лечение для поддержания церебрального перфузионного давления во время этих изменений терапии. Лечащим врачам рекомендуется по возможности не превышать дозу 4 мг/кг/ч.

Входящий в состав препарата ЭДТА образует хелатные комплексы с ионами металлов, включая ионы цинка. Следует рассматривать возможность дополнительного назначения цинка при длительном применении препарата Дипривaн, особенно у пациентов, имеющих предрасположенность к дефициту цинка, например, при ожогах, диарее и/или сепсисе.

Дипривaн содержит 0,0018 ммоль натрия в 1 мл.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Пациентов следует проинформировать о том, что общая анестезия в течение некоторого времени после ее проведения может снижать концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций. Необходимо воздерживать от управления транспортными средствами и другими механизмами. Как правило, нарушения, вызванные применением препарата Дипривaн, проходят в течение 12 часов.

Форма выпуска

Эмульсия для внутривенного введения, 10 мг/мл.

По 20 мл в стеклянные ампулы из прозрачного бесцветного стекла типа I (ЕФ) с нанесенным стикером. 5 ампул в картонном фиксаторе в картонной пачке с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С. Не замораживать.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Аспен Фарма Трейдинг Лимитед

3016 Лейк Драйв, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия

Производитель

Корден Фарма С.п.А., Виале делла Индустрия 3, 20867 Капонаго, Италия

В случае упаковки препарата на ООО «СКОПИНФАРМ» дополнительно указывают:

Вторичная (потребительская) упаковка / выпускающий контроль качества

ООО «СКОПИНФАРМ», Россия

391800, Рязанская обл., Скопинский район, территория Промышленная зона № 1, здание 1

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Аспен Хэлс»

123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2

Тел.: +7 (495) 969-20-51,

факс: +7 (495) 969-20-53

ru-info@aspenpharma.eu

Товарные знаки принадлежат или переданы в пользование группе компаний Аспен.

© 2018 Группа компаний Аспен или ее лицензиар. Все права защищены.

Младший специалист по регистрации

ООО «Аспен Хэлс» Захода К.Е.