|  |  |
| --- | --- |
|  | УТВЕРЖДЕНА  Приказом председателя  Комитета фармации  Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20 г.  № \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

Инструкция по медицинскому применению

**лекарственного средства**

**АВЕФОЛ**

**Торговое название**

АВЕФОЛ

**Международное непатентованное название**

Пропофол

**Лекарственная форма**

Эмульсия для инъекций и инфузий, 1%.

**Состав**

1 мл эмульсии содержит

*активное вещество* - пропофол 10 мг,

*вспомогательные вещества*: масло соевое, лецитин яичный, глицерин, натрия гидроксид, вода для инъекций.

**Описание**

Гомогенная эмульсия белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа**

Анестетики. Анестетики общие. Анестетики общие другие. Пропофол.

Код АТХ N01AX10

**Фармакологические свойства**

***Фармакокинетика***

Снижение концентрации пропофола в плазме крови после в/в болюсного введения может быть представлено в виде трех-компартментной открытой модели: быстрое распределение препарата из крови в ткани (T1/2 \_ 2-4 мин), быстрое выведение из организма (T1/2 \_ 30-60 мин) и более медленная конечная фаза, во время которой пропофол выводится из слабоперфузируемых тканей. Пропофол быстро распределяется и быстро выводится из организма (общий клиренс равен 1,5-2 л/мин). Выведение пропофола осуществляется путем метаболизма, главным образом, в печени, в результате чего образуются коньюгаты пропофола и соответствующий ему хинол, которые выводятся с мочой.

Связывание с белками плазмы составляет 97%. Пропофол метаболизируется в печени. Неактивные метаболиты выводятся почками (примерно 88 %). Период полувыведения после внутривенной инфузии составляет 277-403 мин. В пределах рекомендуемых скоростей вливания фармакокинетика носит линейный характер.

***Фармакодинамика***

Авефол - анестезирующее средство для неингаляционного наркоза, который характеризуется быстрым развитием короткого медикаментозного сна (примерно через 30 с). Механизм действия препарата достаточно не изучен. Полагают, что возникновение наркоза обусловлено неспецифическим влиянием на липиды мембран нейронов центральной нервной системы, в результате чего нарушается работа ионных (натриевых) каналов. Под влиянием пропофола усиливаются GABA (гамма-аминобутировая кислота)-ергические процессы в мозге.

При применении Авефола для вводного наркоза и для его поддержания отмечаются снижение средних показателей артериального давления и незначительное изменение частоты сердечных сокращений.

После введения Авефола могут возникнуть супрессия дыхательного центра и те нежелательные побочные явления, которые возникают при использовании других внутривенных анестезирующих средств и легко управляемы в клинических условиях. Авефол уменьшает кровообращение в головном мозге, внутричерепное давление и церебральный метаболизм.

Просыпание происходит быстро, с ясным сознанием. Частота развития головной боли, послеоперационной тошноты и рвоты низкая.

**Показания к применению**

* индукция и поддержание общей анестезии у взрослых и детей старше 3-х лет
* седация пациентов старше 16 лет, находящихся на искусственном дыхании во время интенсивной терапии
* седация во время проведения хирургических и диагностических процедур при регионарной или местной анестезии

**Способ применения и дозы**

Авефол применяется внутривенно. При использовании препарата требуется дополнительное введение анальгезирующих средств. Хорошо совмещается с медикаментами, используемыми при спинальной и эпидуральной анестезии, а также с препаратами, используемыми для премедикации, с миорелаксантами, ингаляционными анестезирующими средствами и анальгезирующими препаратами.

У взрослых:

Индукция общей анестезии (вводный наркоз) – для индукции наркоза Авефол используют в виде болюсной инъекции или инфузии. С учетом состояния пациента рекомендовано титрирование дозы Авефола для взрослого пациента среднего веса - 4 мл (40 мг) каждые 10 с до наступления клинических признаков анестезии. Для взрослых пациентов до 55 лет средняя доза Авефола составляет 1.5-2.5 мг/кг массы тела. Возможно уменьшение необходимой суммарной дозы с помощью замедления скорости введения 2-5 мл/мин (20-50 мг/мин) препарата.

Для пациентов старше 55 лет, как правило, дозу уменьшают. Пациентам III и IV класса ASA (классификация физического статуса пациента - Американское Общество Анестезиологов) препарат вводят медленно 2 мл (20 мг каждые 10 с).

Поддержание общей анестезии

Анестезию можно поддерживать постоянной инфузией 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 до 50 мг, в зависимости от клинической необходимости, что соответствует 2.5 – 5 мл Авефола.

*Обеспечение седативного эффекта для пациентов на искусственном дыхании во время интенсивной терапии* – при использовании препарата в целях обеспечения седативного эффекта у взрослых больных, находящихся на ИВЛ и получающих интенсивную терапию, рекомендуется применять Авефол посредством постоянной инфузии. Скорость инфузии следует корректировать с учетом необходимой глубины седативного эффекта. Инфузия со скоростью 0.3-4.0 мг/кг/ч обеспечивает оптимальный седативный эффект.

*Обеспечение седативного эффекта у пациентов, находящихся в сознании, при хирургических или диагностических процедурах* – для обеспечения седативного эффекта 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 седативного эффекта скорость инфузии следует корректировать согласно необходимой глубины 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. Для пациентов III-IV классов ASA может потребоваться снижение дозы и скорости введения.

*Пожилые пациенты.* У пожилых пациентов для вводного наркоза требуются более низкие дозы препарата. 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 Авефола для поддержания анестезии или для обеспечения седативного эффекта скорость инфузии или «целевая концентрация» препарата должна быть уменьшена. Для пациентов III-IV классов ASA может потребоваться дальнейшее снижение дозы и скорости введения. Для избежания угнетения сердечной и дыхательной системы пожилым больным не рекомендуется быстрое болюсное введение (единичное или повторное).

*Дети.*

*Индукция общей анестезии*   
Препарат не рекомендуется применять у детей в возрасте до 3 лет.   
При применении Авефола 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 весом ребенка. Для большинства детей в возрасте старше 8 лет для индукции анестезии потребуется примерно 2,5 мг/кг Авефола. Для детей от 3 до 8 лет необходимая доза может быть выше. Более низкая доза рекомендуется для детей III и IV классов ASA.

*Поддержание общей анестезии*   
Авефол не рекомендуется применять у детей в возрасте до 3 лет для поддерживающей анестезии. Поддержание анестезии достигается введением препарата 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 пациентов III-IV классов ASA рекомендуется снижение дозы.

*Обеспечение седативного эффекта во время хирургических и диагностических процедур*   
Авефол не рекомендуется применять для седации во время хирургических и диагностических процедур у детей, так как его безопасность и эффективность при этом применении не подтверждены.

*Обеспечение седативного эффекта во время интенсивной терапии.*   
Авефол противопоказано применять для седации у детей во время интенсивной терапии, так как его безопасность и эффективность при этом применении не подтверждены. При нелицензированном применении были отмечены серьезные неблагоприятные явления (включая случаи летального исхода), хотя причинной связи с применением пропофола установлено не было. Эти неблагоприятные явления чаще всего наблюдались у детей с наличием инфекций дыхательных путей, которым вводили дозы, превышающие рекомендуемые дозы для взрослых.

*Правила применения препарата.*

Авефол можно вводить неразведенным с использованием пластмассовых шприцев или стеклянных флаконов для инфузий или заполненных Авефолом стеклянных шприцев. В тех случаях, когда Авефол применяют в неразведенном виде для поддержания общей анестезии, рекомендуется всегда пользоваться перфузорами или инфузоматами с тем, чтобы осуществлять контроль за скоростью введения.

Авефол также можно применять разведенным только 5% раствором глюкозы, предназначенным для внутривенного введения. Раствор, разведение которого не должно превышать соотношения 1:5 (2 мг пропофола/мл), должен быть приготовлен в соответствии с правилами асептики непосредственно перед применением. Смесь сохраняет стабильность в течение 6 часов. Неиспользованный остаток препарата подлежит уничтожению. Пропофол не вводят через микробиологический фильтр.

Разведенный раствор Авефола можно вводить с использованием различных регулируемых систем для инфузий, однако, использование только подобных устройств не позволяет полностью избежать риска случайного, неконтролируемого введения больших объемов разведенного Авефола. Бюретки, счетчики капель или дозирующие насосы всегда должны входить в состав линии для инфузии. При выборе максимального объема разведенного Авефола в бюретке, следует иметь в виду риск неконтролируемого введения.

Авефол можно вводить через тройник с клапаном в непосредственной близости к месту инъекции одновременно с введением только 5% раствора глюкозы, 0.9% раствора натрия хлорида. Для уменьшения болевых ощущений при начале введения индукционную дозу Авефола непосредственно перед введением можно смешать с лидокаином для инъекций в пластмассовом шприце в следующей пропорции: 20 частей Авефола и до одной части либо 0.5%, либо 1% раствора лидокаина для инъекций.

**Побочные действия**

Как правило, индукция и поддержание общей анестезии или седации протекает с минимальными признаками возбуждения. Наиболее часто встречающиеся побочные реакции являются предсказуемыми, с точки зрения фармакологии побочными эффектами любого средства для общей анестезии, например, гипотензия. Случаи, о которых сообщалось в связи с анестезией и интенсивной терапией, могут быть также связаны с получаемыми процедурами или с состоянием пациента.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Система органов | Частота | Побочные явления |
| Со стороны иммунной системы | Очень редко  (< 1/10 000) | Анафилаксия может проявляться в виде: ангионевротического отёка, бронхоспазма, эритемы и гипотензии |
| Метаболические расстройства | Частота неизвестна(9) | Метаболический ацидоз(5), гиперкалиемия(5), гиперлипидемия(5). |
| Психические расстройства | Частота неизвестна(9) | Эйфория, лекарственная зависимость (8) |
| Со стороны центральной нервной системы | Часто (> 1/100, < 1/10) | Головная боль во время пробуждения |
| - | Очень редко (< 1/10 000) | Послеоперационное бессознательное состояние |
| - | Частота неизвестна (9) | Непроизвольные движения |
| - | Редко  (>1/10 000, < 1/1000) | Эпилептиформные движения, включая конвульсии и опистотонус во время индукции, поддержания анестезии и пробуждения |
| Со стороны сердца | Часто (> 1/100, < 1/10) | Брадикардия (1) |
| - | Очень редко  (< 1/10 000) | Отек легких |
| - | Частота неизвестна (9) | Сердечная аритмия (5), сердечная недостаточность (5),(7)  Тип ЭКГ, характерный для синдрома Бругада (5), (6) |
| Со стороны сосудистой системы | Часто  (>1/100, < 1/100) | Гипотензия (2) |
| - | Нечасто  (>1/1000, < 1/100) | Тромбозы и флебиты |
| Со стороны дыхательной системы | Часто (> 1/100, < 1/10) | Временное апноэ во время индукции |
|  | Частота неизвестна (9) | Угнетение дыхания (дозозависимое) |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта | Часто (> 1/100, < 1/10) | Рвота и тошнота во время пробуждения |
| - | Очень редко  (< 1/10 000) | Панкреатит |
| Гепатобилиарные расстройства | Частота неизвестна (9) | Гепатомегалия (5), гипопротеинемия, гипербилирубинемия,  повышение уровня трансаминаз, повышение печеночных ферментов |
| Скелетно-мышечные эффекты, соединительная ткань | Очень редко  (< 1/10 000) | Рабдомиолиз (3),(5) |
| Со стороны почек и мочевыводящей системы | Очень редко  (< 1/10 000) | Обесцвечивание мочи после продолжительного применения, гепаторенальный синдром, азотемия |
| - | Частота неизвестна (9) | Почечная недостаточность (5) |
| Со стороны репродуктивной системы: | Очень редко  (< 1/10 000) | Сексуальное растормаживание |
| Общие реакции и реакции в месте введения | Очень часто (> 1/10) | Боль в месте введения при индукции (4) |
|  | Очень редко | Некроз ткани (10)  после случайного внесосудистого введения |
|  | Частота неизвестна (9) | Локальная боль, опухание после случайного внесосудистого введения |
| Процедурные осложнения | Очень редко  (< 1/10 000) | Послеоперационная лихорадка |

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

2) Гипотензия может вызвать необходимость внутривенного введения жидкости и уменьшения скорости введения Авефола.

3) Докладывалось об очень редких случаях рабдомиолиза при применении пропофола в дозах более, чем 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 Авефола с 1% лидокаином.

5) Комбинация таких осложнений, указана в «синдроме инфузии пропофола», может быть у тяжело больных пациентов, которые часто имеют несколько факторов риска для развития осложнений.

6) Тип ЭКГ, характерный для синдрома Бругада - повышение ST-сегмента и инвертирование зубца Т на ЭКГ.

7) Быстро прогрессирующая сердечная недостаточность у взрослых ( в некоторых случаях с фатальным исходом). Сердечная недостаточность была обычно устойчива к инотропному поддерживающему лечению.

8) Лекарственное злоупотребление преимущественно врачами.

9) Неизвестные, так как не могли быть подсчитаны с помощью доступных клинических данных.

10) Сообщалось о некрозе при нарушении жизнеспособности ткани.

Сообщалось о случаях дистонии/дискинезии.

Локальная боль, появление которой возможно в индукционной фазе анестезии Авефолом 1%, может быть снижена при одновременном введении с лидокаином (см. раздел «Способ применения и дозы») в большие вены предплечья и локтевой ямки. Тромбозы и флебиты встречаются редко. Непреднамеренные клинические случаи экстравазации и наблюдения на животных показали минимальные реакции со стороны тканей. Внутриартериальные инъекции на животных не вызывали локальное повреждение ткани.

*В случае выявления побочных явлений, которые не указаны в инструкции по применению, пациент должен обратиться к лечащему врачу.*

**Противопоказания**

* повышенная чувствительность к активному и вспомогательным
* компонентам препарата
* Авефол 1% содержит соевое масло и не применяется у пациентов с
* повышенной чувствительностью к арахису или сое
* детский возраст до 3-х лет (индукция и поддержание общей анестезии)
* седация пациентов в возрасте до 16 лет, находящихся на искусственной
* вентиляции легких во время интенсивной терапии
* седация пациентов в возрасте до 16 лет, во время проведения хирургических и диагностических процедур.

Для обеспечения седативного эффекта во время интенсивной терапии противопоказан при следующих заболеваниях для детей всех возрастных групп: круп или эпиглоттит.   
*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 гиповолемией, нарушениями липидного обмена или у ослабленных больных.

**Лекарственные взаимодействия**

Авефол не следует смешивать перед применением с какими-либо иными инъекционными или инфузионными растворами, за исключением 5% раствора глюкозы. Не следует вводить пропофол и препараты крови, плазму через одну систему для переливаний. При одновременном применении Авефола с миорелаксантами, ингаляционными анестетиками, анальгетиками усиливается действие анестезии, а также угнетающее действие на дыхание, гипотензивный эффект. При одновременном применении Авефола и опиоидных анальгетиков повышается риск угнетения дыхания. После введения фентанила уровень пропофола в плазме крови может временно повышаться. При одновременном применении Авефола с суксаметонием или неостигмином может возникнуть брадикардия и остановка сердца. У пациентов, получающих циклоспорин, при введении липидсодержащих эмульсий, подобных пропофолу, в некоторых случаях наблюдалась лейкоэнцефалопатия. Более низкие дозы Авефола могут потребоваться в тех случаях, когда общая анестезия используется в качестве дополнения к применяемым методам регионарной анестезии. Сообщалось о выраженной гипертензии при применении пропофола для анестезии у пациентов, получавших рифампицин.

**Особые указания**

Авефол 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, кислородного обогащения, а также другие реанимационные средства должны быть постоянно готовы к использованию. Авефол не должен вводиться лицом, выполняющим диагностическую или хирургическую процедуру.

Было сообщено о лекарственном злоупотреблении пропофолом, преимущественно врачами. Как и с другими общими анестетиками, применение пропофола без поддержания свободной проходимости дыхательных путей может привести к смертельным респираторным осложнениям.

При использовании Авефола во время хирургических или диагностических процедур для обеспечения седативного эффекта с сохранением сознания необходимо постоянное наблюдение за пациентом для выявления ранних признаков гипотензии, обструкции дыхательных путей и недостаточного насыщения крови кислородом.

Как и при применении других седативных препаратов, при введении Авефола 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 Авефола 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.

Ухудшение состояния, вызванное Авефолом, в основном не проявляется в течение 12 часов. Эффекты пропофола, процедуры, совместно применяемые препараты, возраст и состояние пациента должны учитываться при:

* необходимости в сопровождении при изменении места проведения процедуры введения препарата
* определении срока возможности возобновления пациентом потенциально опасных работ, таких как вождение транспорта
* использовании других препаратов, которые могут оказать снотворный эффект (таких как бензодиазепины, опиаты, алкоголь)

Как и при применении других внутривенных анестезирующих средств, особый контроль и осторожность при введении необходимы у пациентов с сердечной, легочной, почечной или печеночной недостаточностью, а также с гиповолемией и ослабленных пациентов.

Клиренс пропофола зависит от кровотока, поэтому, одновременное применение лекарственных средств, уменьшающих минутный объем сердца приводит к снижению клиренса пропофола.

Авефол обладает слабой ваголитической активностью, и его применение связывают со случаями брадикардии (которая порой носит серьезный характер), а также с асистолией. Целесообразно внутривенное введение антихолинергического средства перед индукцией анестезии или же в период ее поддержания, особенно в тех случаях, когда имеется вероятность преобладания вагусного тонуса, или когда Авефол применяют в сочетании с другими средствами, которые могут стать причиной брадикардии. В случае, если Авефол вводят больному, страдающему эпилепсией, имеется риск возникновения судорог.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с повышенным внутричерепным давлением и низким артериальным давлением из-за риска снижения внутримозгового перфузионного давления.

Препарат содержит яичный лецитин, из которого в результате растворения образуется лизолецитин, обладающий гемолитическими свойствами в условиях in vitro. В клинических условиях при соблюдении рекомендуемых доз, риск развития гемолиза остается низким. Однако у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью при низкой концентрации альбумина этот риск возрастает, и поэтому следует регулярно проверять соответствующие показатели.

Как и с другими внутривенными анестетиками и седативными препаратами пациенты должны быть проинструктированы не употреблять алкоголь до и после истечения 8 часов после применения Авефола.

При болюсном применении во время оперативных процедур с крайней осторожностью следует применять у пациентов с острой легочной недостаточностью или угнетением дыхания.

Совместное использование с депрессантами центральной нервной системы, например, алкоголем, общими анестетиками, наркотическими анальгетиками приводит к усилению их седативного эффекта. При комбинации Авефола с другими центральными депрессантами, применяемыми парентерально, может возникнуть тяжёлая респираторная и кардиоваскулярная недостаточность. В таких случаях доза препарата должна тщательно титроваться.

При индукции анальгезии, могут возникнуть гипотензия и кратковременная остановка дыхания, зависящие от дозы и использования премедикантов или других средств.

Изредка при гипотензии может потребоваться внутривенное вливание жидкостей и сокращение скорости введения Авефола в течение периода поддержания анальгезии.

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

Рекомендуется проводить мониторинг уровня липидов в крови в случаях, когда Авефол назначают пациентам, которые подвержены особому риску накопления липидов. В том случае, если мониторинг свидетельствует о недостаточном выведении жиров из организма, введение Авефола следует скорректировать надлежащим образом. При одновременном внутривенном введении больному другого липидного средства его дозу следует уменьшить, принимая в расчет количество липида, вводимого в составе Авефола: 1.0 мл Авефола содержит примерно 0.1 г жира.

Авефол 1% содержит 0.0018 ммоль/мл натрия, что следует учитывать у пациентов, находящихся на натрий-контролируемой диете.

В редких случаях после длительного применения препарата происходит изменение цвета мочи.

При проведении электрошоковой терапии использовать Авефол не рекомендуется.

Как и при применении других внутривенных анестетиков, может наблюдаться сексуальная дисфункция в период восстановления.

Авефол не рекомендуют применять у новорожденных младенцев, так как пациенты этой группы не были полностью изучены. Фармакокинетические данные указывают, что клиренс значительно уменьшается у новорожденных и имеет очень высокую индивидуальную изменчивость. Относительная передозировка может происходить при применении доз, рекомендуемых для детей старшего возраста, и привести к тяжелым кардиоваскулярным нарушениям.

Авефол не рекомендован для использования детям младше 3 лет из-за сложности титрации малых объемов.

Эффективность и безопасность Авефола для седации у детей младше 16 лет не доказаны. Хотя причинно-следственная связь не установлена, при нелицензионном применении были сообщения о серьезных побочных проявлениях у пациентов младше 16 лет (включая летальные случаи).

В особенности такие эффекты касаются случаев метаболического ацидоза, гиперлипидемии, рабдомиолиза и/или сердечной недостаточности. Эти эффекты были самыми часто встречаемыми у детей с инфекциями дыхательных путей, после введения доз пропофола, превышающих рекомендуемые дозы для взрослых для седации в отделении интенсивной терапии.

Были получены сведения о метаболическом ацидозе, рабдомиолизе, гиперкалиемии, гепатомегалии, почечной недостаточности, гиперлипидемии, сердечной аритмии, типе ЭКГ, характерным для синдрома Бругада е быстро прогрессирующей сердечной недостаточности обычно резистентной к инотропному поддерживающему лечению (в некоторых случаях с летальным исходом) у взрослых. Комбинация этих явлений называется «синдромом инфузии пропофола».

Следующие факторы риска являются основными для их развития: снижение доставки кислорода к тканям; серьезные неврологические травмы и/или сепсис; высокие дозы одного или более следующих средств – вазоконстрикторы, стероиды, инотропные средства и/или препарата Авефол (обычно происходят при увеличении дозы более чем 4 мг/кг/ч в течение более 48 часов).

Следует быть готовым к таким осложнениям и рассмотреть уменьшение дозы Авефола или перейти на альтернативную седацию при появлении первых симптомов. Все седативные и терапевтические препараты используемые в отделении интенсивной терапии, включая Авефол, должны титроваться для поддержания оптимального снабжения тканей кислородом и гемодинамических параметров. Пациентам с повышенным внутричерепным давлением следует назначить адекватное лечение, чтобы улучшить перфузионное давление головного мозга.   
Специалистам, назначающим препарат, рекомендуется не превышать дозу  4 мг/кг/ч.

Необходимо соблюдать осторожность при лечении больных с митохондриальной болезнью. Эти пациенты могут быть восприимчивы к обострению своей болезни при проведении анестезии, хирургических вмешательствах и во время лечения в отделении интенсивной терапии. Для таких больных рекомендуется поддержание нормотермии, обеспечение углеводами и хорошая гидратация. Ранние признаки обострения митохондриальной болезни и «синдрома инфузии пропофола» могут быть сходны.

Авефол не содержит антимикробных консервантов и может служить благоприятной средой для роста микроорганизмов. При заполнении Авефолом 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 Авефола, так и аппаратуры для введения. Любые инфузионные растворы, добавляемые в инфузионную линию в сочетании с Авефолом, следует вводить, как можно ближе к месту расположения канюли. Авефол нельзя вводить через микробиологический фильтр.

Перед применением препарат необходимо встряхивать.

Авефол и инфузионное оборудование для него могут использоваться только один раз и только на одного пациента.

Остатки содержимого флаконов или ампул после применения должны быть уничтожены.

При введении неразведенного Авефола рекомендуется использовать одну и ту же инфузионную систему не более 12 ч после вскрытия флакона или ампулы. После 12 ч систему нужно заменить.

Используйте только гомогенную эмульсию из неповрежденной упаковки.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

*Применение в период беременности и лактации*

Авефол не следует применять в период беременности. Небольшое количество пропофола попадает в грудное молоко. Считается, что это не представляет опасности для младенца, если мать приступает к грудному кормлению через 24 часа после введения Авефола. Молоко, продуцируемое в это время, не является пригодным для кормления.

*Акушерство*   
Авефол проникает через плацентарный барьер и его применение может быть связано с неонатальной депрессией. Его не следует применять в акушерстве в качестве анестезирующего средства.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Пациентов следует проинформировать о том, что общая анестезия в течение некоторого времени после ее проведения может ухудшать выполнение требующих навыков работ, таких как вождение машины или работу с техникой.

**Передозировка**

*Cимптомы:* угнетение дыхательной и сердечно-сосудистой функций.

*Лечение:* в случае угнетения дыхания следует проводить искусственную вентиляцию легких. При угнетении сердечно-сосудистой функции следует опустить головной конец кровати, ввести препараты, повышающие артериальное давление, плазмозамещающие растворы.

**Форма выпуска и упаковка**

По 20 мл препарата помещают в бесцветные стеклянные ампулы с самоклеющейся этикеткой. По 5 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

По 50 мл препарата помещают в бесцветные стеклянные флаконы с самоклеющейся этикеткой. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 2оС до 25ºC.

Не допускается замораживание препарата.

Хранить в недоступном для детей месте!

*В случае обнаружения какого-либо дефекта при визуальном осмотре применение препарата недопустимо.*

**Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

ООО «Донгкук Фармасьютикал Ко., Лтд», Республика Корея

33-19, Yongso 2-gil, Gwanghyewon-myeon,

Jincheon-gun, Chungcheongbuk-do

**Упаковщик**

ООО “Аверси-Рационал”, Грузия;

0198, г. Тбилиси, ул. Чирнахули, 14.

Теl.: +995 32 2 407 090/2 508 000;

Fax: +995 32 2 407 092/2 911 906

www.aversi.ge

**Владелец регистрационного удостоверения**

ООО “Аверси-Рационал”, Грузия;

0198, г. Тбилиси, ул. Чирнахули, 14.

Теl.: +995 32 2 407 090/2 508 000;

Fax: +995 32 2 407 092/2 911 906

www.aversi.ge

***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

ТОО «SaaPharma»

Республика Казахстан, г. Алматы, просп. Достык, д.38,

Ken Dala Business Center, офис 705.

Тел.: +7 (727) 345 10 12

Тел. 24/7: +7 701 922 60 63

e-mail: info@saapharma.kz