



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3384

BUENOS AIRES, 05 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006049-13-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DIPRIVAN 2% / PROPOFOL, forma farmacéutica y concentración: EMULSIÓN INYECTABLE 1000 mg/50 ml, autorizado por el Certificado N° 38.629.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 137 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **3384**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 25 a 60, desglosando de fojas 25 a 36, para la Especialidad Medicinal denominada DIPRIVAN 2% / PROPOFOL, forma farmacéutica y concentración: EMULSIÓN INYECTABLE 1000 mg/50 ml, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

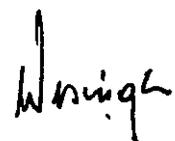
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.629 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006049-13-7

DISPOSICIÓN N° **3384**

nc


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

DIPRIVAN® 2%
PROPOFOL

Emulsión inyectable – Vía Intravenosa

Industria Italiana

Venta bajo receta archivada

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

COMPOSICIÓN:

Cada frasco ampolla de 50 ml contiene: Propofol 1000 mg. Excipientes: Aceite de soja; Fosfátido de huevo purificado; Edetato disódico; Glicerol; Hidróxido de sodio; Agua para inyección c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: N01AX10.

Anestésico general.

INDICACIONES:

DIPRIVAN® 2% es un anestésico general intravenoso de corta duración indicado para:

- Inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños mayores de 3 años de edad.
- Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos, solo o en combinación con anestesia local o regional en adultos y niños mayores de 3 años de edad.
- Sedación de pacientes ventilados mayores de 16 años de edad que reciben cuidados intensivos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades Farmacodinámicas:

El Propofol (2,6-diisopropilfenol) es un anestésico general de acción corta con un inicio de acción rápido, de aproximadamente 30 segundos. Generalmente la recuperación de la anestesia es rápida. El mecanismo de acción, como el de todos los anestésicos generales, no se ha interpretado completamente. Aunque, se considera que el Propofol produce efectos sedativos/anestésicos por la modulación positiva de la función inhibitoria del neurotransmisor GABA a través de los receptores GABA_A de canal de unión.

En general, cuando se administra **DIPRIVAN® 2%** para la inducción y el mantenimiento de la anestesia, se observan disminuciones de la presión arterial media y ligeras modificaciones de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, normalmente, los parámetros hemodinámicos permanecen relativamente estables durante el mantenimiento y la frecuencia de alteraciones hemodinámicas previstas es baja.

Aunque se puede producir depresión ventilatoria después de la administración de **DIPRIVAN® 2%**, los efectos son cualitativamente similares a los de otros agentes anestésicos intravenosos y pueden manejarse en la práctica clínica fácilmente.

GEL ID: [PAIN.000-229-999]

Página 1 de 12



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Gj

DIPRIVAN® 2% reduce el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneal y el metabolismo cerebral. La reducción en la presión intracraneal es mayor en pacientes con una elevada presión intracraneal inicial. La recuperación de la anestesia es generalmente rápida y con lucidez con una baja incidencia en cefaleas, náuseas y vómitos post-quirúrgicos. En general, las náuseas y vómitos post-quirúrgicos después de la anestesia con **DIPRIVAN® 2%** son menores que después de la anestesia con agentes inhalados. Existen pruebas de que esto podría relacionarse con un efecto antiemético potencial de Propofol.

DIPRIVAN® 2% en concentraciones que pueden presentarse clínicamente, no inhibe la síntesis de hormonas corticoadrenales.

Estudios limitados sobre la duración de la anestesia en base a Propofol en niños indica que la seguridad y eficacia no cambia hasta una duración de 4 horas. Evidencia bibliográfica sobre el uso en niños documenta el uso para procedimientos prolongados sin cambios en la seguridad y eficacia.

Propiedades farmacocinéticas:

La disminución de las concentraciones de Propofol después de una dosis en bolo o después de la terminación de una infusión puede describirse por medio de un modelo abierto de tres compartimientos con rápida distribución (vida media de 2-4 minutos), eliminación rápida (vida media 30-60 minutos) y una fase final más lenta, representativa de la redistribución de Propofol desde los tejidos escasamente perfundidos.

El Propofol se distribuye ampliamente y se elimina rápidamente del organismo (depuración total del organismo de 1,5-2 litros/minuto). La depuración se produce por medio de procesos metabólicos, principalmente en el hígado, que forman conjugados inactivos de Propofol y su correspondiente quinol, que se excretan en la orina.

Cuando se utiliza **DIPRIVAN® 2%** para mantener la anestesia, las concentraciones sanguíneas se aproximan de manera asintótica al valor de estado de estabilidad correspondiente a la velocidad de administración utilizada. La farmacocinética es lineal en cuanto al rango recomendado de velocidad de infusión para **DIPRIVAN® 2%**.

Después de una dosis única de 3 mg/kg por vía intravenosa, la depuración/kg de peso corporal de Propofol aumentó con la edad de la siguiente manera: la depuración media fue considerablemente menor en recién nacidos menores de 1 mes de edad (n=25) (20 ml/kg/min) comparado con niños mayores (n=36, rango de edad 4 meses-7 años). Además la variabilidad intraindividual fue considerable en recién nacidos (rango 3,7-78 ml/kg/min). Debido a estos datos limitados de ensayo que indican una gran variabilidad, no se pueden dar recomendaciones sobre dosis para este grupo etario.

La depuración media de Propofol en niños mayores después de un bolo único de 3 mg/kg fue de 37,5 ml/min/kg (4-24 meses) (n=38), 38,7 ml/min/kg (11-43 meses) (n=6), 48 ml/min/kg (1-3 años) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4-7 años) (n=10) comparado con 23,6 ml/min/kg en adultos (n=6).

Datos pre-clínicos de seguridad:

El Propofol es un fármaco del cual se obtuvo una amplia experiencia clínica.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Inducción de anestesia general:

GEL ID: [PAIN.000-229-999]

Página 2 de 12



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Cy

Adultos:

DIPRIVAN[®] 2% puede utilizarse para inducir anestesia por infusión.

No se recomienda la administración de **DIPRIVAN**[®] 2% por inyección en bolo.

DIPRIVAN[®] 2% puede utilizarse para inducir anestesia por infusión pero solamente en aquellos pacientes que recibirán **DIPRIVAN**[®] 2% para mantenimiento de anestesia.

En pacientes no premedicados y premedicados, se recomienda que **DIPRIVAN**[®] 2% se titule (aproximadamente 2 ml [40 mg] cada 10 segundos en un adulto sano promedio por medio de inyección en bolo o infusión) contra la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos indiquen el principio de la anestesia. Es probable que la mayoría de los pacientes adultos menores de 55 años requieran 1,5 a 2,5 mg/kg de **DIPRIVAN**[®] 2%. La dosis total requerida puede reducirse disminuyendo la velocidad de administración (1-2,5 ml/min [20 a 50 mg/min]). En los pacientes mayores de 55 años, el requerimiento será generalmente inferior. Se debe utilizar la velocidad de administración más baja en pacientes de grados ASA 3 y 4 (aproximadamente 1 ml [20 mg] cada 10 segundos).

Ancianos:

El requerimiento de dosis en ancianos se reduce para inducción de anestesia con **DIPRIVAN**[®] 2%. La reducción debe considerar el estado físico y la edad del paciente. La dosis reducida debe administrarse a una velocidad inferior y ajustarse en función de la respuesta.

Niños:

No se recomienda **DIPRIVAN**[®] 2% para inducción de anestesia en niños menores de 3 años de edad.

Cuando se emplea para la inducción de anestesia en niños, se recomienda administrar **DIPRIVAN**[®] 2% lentamente hasta que los signos clínicos indiquen el principio de la anestesia. La dosis debe ajustarse según la edad y/o peso corporal. Es probable que la mayoría de los pacientes mayores de 8 años requieran aproximadamente 2,5 mg/kg de **DIPRIVAN**[®] 2% para inducción de anestesia. El requerimiento puede ser mayor en niños menores a esta edad (2,5-4 mg/kg peso corporal).

Se recomienda dosis menores en niños de grados ASA 3 y 4 (ver también Advertencias y precauciones).

Mantenimiento de anestesia general:

Se puede mantener la anestesia administrando **DIPRIVAN**[®] 2% por infusión continua para prevenir signos clínicos de anestesia suave. No se recomienda la administración de **DIPRIVAN**[®] 2% por inyección en bolo. La recuperación de la anestesia es generalmente rápida y por lo tanto es importante mantener la administración de **DIPRIVAN**[®] 2% hasta el final del procedimiento.

Adultos:

La velocidad de administración requerida varía considerablemente entre pacientes, pero velocidades de aproximadamente 4-12 mg/kg/h generalmente mantienen una anestesia satisfactoria.

Ancianos:

Cuando se utiliza **DIPRIVAN**[®] 2% para el mantenimiento de la anestesia, la velocidad de infusión también debe reducirse. Los pacientes con grados de ASA 3 y 4 requerirán mayores reducciones en la dosis y en la velocidad de la misma. No debe utilizarse la administración

rápida en bolo (única o repetida) en ancianos ya que puede producir depresión cardiorrespiratoria.

Niños:

No se recomienda **DIPRIVAN**® 2% para mantenimiento de anestesia en niños menores de 3 años de edad.

Se puede mantener la anestesia administrando **DIPRIVAN**® 2% por infusión para mantener la anestesia profunda requerida. La velocidad de administración requerida varía considerablemente entre pacientes, pero velocidades de aproximadamente 9-15 mg/kg/h generalmente alcanzan una anestesia satisfactoria. En niños pequeños, el requerimiento de dosis puede ser más elevado.

Se recomienda dosis más bajas en pacientes con grados de ASA 3 y 4 (ver *Advertencias y precauciones*).

Sedación durante cuidado intensivo:

Adultos:

Se aconseja administrar **DIPRIVAN**® 2% por infusión continua para la sedación durante cuidado intensivo. Se debe determinar la velocidad de infusión en cuanto a la sedación profunda deseada. Se puede obtener una sedación suficiente en la mayoría de los pacientes con una dosis de 0,3-4 mg/kg/h de **DIPRIVAN**® 2% (Ver *Advertencias y precauciones*). No está indicado **DIPRIVAN**® 2% para la sedación en cuidado intensivo de pacientes de 16 años o menores (ver *Contraindicaciones*).

Se recomienda realizar un monitoreo de los niveles de lípidos en sangre en caso que se administre **DIPRIVAN**® 2% a pacientes que puedan presentar un riesgo particular de sobrecarga de lípidos.

Se debe ajustar la administración de **DIPRIVAN**® 2% si el monitoreo indica una depuración lipídica inadecuada del organismo. Si el paciente está recibiendo otros lípidos intravenosos de manera concomitante, se debe realizar una reducción de la cantidad en función de la cantidad de lípido administrado como parte de la formulación de **DIPRIVAN**® 2%; 1,0 ml de **DIPRIVAN**® 2% contiene aproximadamente 0,1 g de lípido.

Si la duración de la sedación excede los 3 días, se debe monitorear los lípidos en todos los pacientes.

Ancianos:

Se debe reducir la velocidad de infusión cuando se utiliza **DIPRIVAN**® 2% para sedación. Los pacientes con grados ASA 3 y 4 requerirán mayores reducciones en la dosis y en la velocidad de la misma. No debe utilizarse administración rápida en bolo (única o repetida) en ancianos ya que puede producir depresión cardiorrespiratoria.

Niños

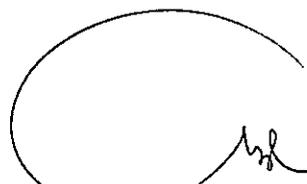
DIPRIVAN® 2% está contraindicado para sedación de niños ventilados menores de 16 años de edad que reciben cuidado intensivo.

Sedación para procedimientos quirúrgicos y diagnósticos:

Adultos:

Para proporcionar sedación para procedimientos quirúrgicos o de diagnóstico, la velocidad de administración debe individualizarse y ajustarse a la respuesta clínica.

La mayoría de los pacientes requerirán 0,5-1 mg/kg durante 1-5 minutos para la aparición de la sedación.



9

El mantenimiento de la sedación puede acompañarse del ajuste de infusión de **DIPRIVAN**® 2% al nivel deseado de sedación – la mayoría de los pacientes requerirán 1,5-4,5 mg/kg/h. Además de la infusión, la administración en bolo de 10-20 mg puede utilizarse si se requiere una rápida reducción de profundidad de la sedación. Podrá ser necesario reducir la velocidad de administración y la dosificación en pacientes con grados ASA 3 y 4.

Ancianos:

Cuando se utiliza **DIPRIVAN**® 2% para sedación, la velocidad de infusión o “concentración objetivo” también debe reducirse. Los pacientes con grados de ASA 3 y 4 requerirán mayores reducciones en la dosis y en la velocidad de la misma. No debe utilizarse la administración rápida en bolo (única o repetida) en ancianos ya que puede producir depresión cardiorrespiratoria.

Niños:

No se recomienda **DIPRIVAN**® 2% para procedimientos quirúrgicos o diagnósticos en niños menores de 3 años.

En niños mayores de 3 años de edad, se debe ajustar la dosis y la administración de acuerdo con la profundidad de anestesia requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren 1-2 mg/kg peso corporal de **DIPRIVAN**® 2% para la aparición de la sedación. El mantenimiento de la sedación puede acompañarse del ajuste de infusión de **DIPRIVAN**® 2% al nivel de sedación deseado. La mayoría de los pacientes requieren 1,5-9 mg/kg/h de **DIPRIVAN**® 2%.

En pacientes con grados de ASA 3 y 4 se requerirán dosis menores.

Modo de Administración:

DIPRIVAN® 2% no posee propiedades analgésicas y, por lo tanto, se requieren generalmente agentes analgésicos complementarios además de **DIPRIVAN**® 2%.

DIPRIVAN® ha sido utilizado en asociación con anestesia espinal y epidural y con premedicamentos, fármacos bloqueantes neuromusculares, agentes de inhalación o agentes analgésicos comúnmente utilizados; no se observó incompatibilidad farmacológica. Pueden requerirse dosis reducidas de **DIPRIVAN**® 2% donde se utiliza anestesia general como adyuvante de técnicas anestésicas regionales.

DIPRIVAN® 2% no debe ser diluido.

Cuando se utiliza **DIPRIVAN**® 2% para mantener la anestesia, se recomienda que el equipo como bombas de jeringa o bombas volumétricas de infusión sea utilizado siempre para controlar la velocidad de la infusión.

Agitar el envase antes de utilizar. El contenido sobrante debe desecharse luego de su uso.

No debe mezclarse **DIPRIVAN**® 2% antes de la administración con soluciones para inyección o infusión. Sin embargo, **DIPRIVAN**® 2% puede coadministrarse por medio de un conector y cerca del sitio de inyección con lo siguiente:

- Dextrosa 5% Infusión intravenosa B.P.
- Cloruro de sodio 0,9% Infusión intravenosa B.P.
- Dextrosa 4% con Cloruro de Sodio 0,18% Infusión intravenosa B.P.

Los agentes bloqueadores neuromusculares atracurio y mivacurio no deben administrarse a través de la misma línea intravenosa que **DIPRIVAN**® 2% sin enjuagarla previamente.

CONTRAINDICACIONES:

G

DIPRIVAN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Propofol o a alguno de los excipientes.

DIPRIVAN® 2% está contraindicado para sedación en cuidado intensivo de pacientes de 16 años o menores (Ver *Advertencias y precauciones*).

DIPRIVAN® 2% contiene aceite de soja y no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

DIPRIVAN® 2% debe ser administrado por profesionales entrenados en anestesia (o, en su caso, por médicos entrenados en el cuidado de pacientes en Cuidado Intensivo).

Se deben monitorear constantemente a los pacientes y deben estar disponibles en todo momento equipos para el mantenimiento de las vías respiratorias del paciente, ventilación artificial, oxigenación y otros equipos de reanimación. **DIPRIVAN®** 2% no debe ser administrado por la persona que realiza el procedimiento diagnóstico o quirúrgico.

Se reportó abuso de **DIPRIVAN®** 2%, predominantemente por profesionales de la salud. Al igual que otros anestésicos generales, la administración de **DIPRIVAN®** 2% sin el cuidado de las vías respiratorias puede resultar en complicaciones respiratorias fatales.

Cuando se administra **DIPRIVAN®** 2% para la sedación consciente, para procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico debe controlarse continuamente la aparición de signos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y la desaturación de oxígeno.

Durante la inducción de la anestesia, puede producirse hipotensión o apnea transitoria dependiendo de la dosis y uso de premedicamentos y otros agentes.

Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de soluciones intravenosas y la reducción de la velocidad de la administración de **DIPRIVAN®** 2% durante el período de mantenimiento anestésico.

Al igual que con otros agentes de sedación, cuando se utiliza **DIPRIVAN®** 2% para sedación durante procedimientos quirúrgicos, se pueden presentar movimientos involuntarios. Durante procedimientos que requieren inmovilidad, estos movimientos pueden ser peligrosos para el sitio quirúrgico.

Antes de dar el alta al paciente es necesario un período adecuado para asegurar la recuperación completa después del uso de **DIPRIVAN®** 2%. Muy raramente, el uso de **DIPRIVAN®** 2% puede asociarse con el desarrollo de un período de inconsciencia post-quirúrgica, que puede acompañarse de un aumento en el tono muscular. Esto puede o no estar precedido de un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, debe administrarse el cuidado adecuado para un paciente inconsciente.

La discapacidad inducida por **DIPRIVAN®** 2% no se detecta generalmente hasta después de 12 horas. Los efectos de **DIPRIVAN®** 2%, el procedimiento, la medicación concomitante, la edad y condición del paciente deben ser considerados cuando se aconseja al paciente sobre:

- La conveniencia de estar acompañado al abandonar el lugar de administración.
- El momento para recomenzar con tareas peligrosas como conducir.
- El uso de otros agentes que puedan sedar (ej. benzodiazepinas, opiáceos, alcohol).

Al igual que con otros anestésicos intravenosos, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o hepática o en pacientes hipovolémicos, ancianos

o debilitados. La depuración de **DIPRIVAN® 2%** depende del flujo sanguíneo, por lo tanto, la medicación concomitante que reduce el gasto cardíaco también reducirá la depuración de **DIPRIVAN® 2%**.

DIPRIVAN® 2% carece de actividad vagolítica y se asoció con reportes de bradicardia (ocasionalmente profunda) y también asistolia. Se debe considerar la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción, o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones donde predomine el tono vagal o cuando se utiliza **DIPRIVAN® 2%** conjuntamente con otros agentes que probablemente causen bradicardia.

Existe el riesgo de convulsión cuando se administra **DIPRIVAN® 2%** a un paciente epiléptico. Se debe tener especial precaución en pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos y en otras condiciones donde las emulsiones lipídicas deben utilizarse con cuidado (ver *Posología y modo de administración*).

Se recomienda realizar un monitoreo de los niveles lipídicos en sangre en caso que se administre **DIPRIVAN® 2%** a pacientes que puedan presentar un riesgo particular de sobrecarga de lípidos. Se debe ajustar adecuadamente la administración de **DIPRIVAN® 2%** si el monitoreo indica una depuración lipídica inadecuada del organismo. Si el paciente está recibiendo otros lípidos intravenosos de manera concomitante, se debe realizar una reducción de la cantidad en función de la cantidad de lípido administrado como parte de la formulación de **DIPRIVAN® 2%**; 1,0 ml de **DIPRIVAN®** contiene aproximadamente 0,1 g de lípido.

No se recomienda su uso con tratamiento electroconvulsivo.

Al igual que con otros anestésicos, puede producirse desinhibición sexual durante la recuperación.

No se recomienda el uso de **DIPRIVAN®** en neonatos debido a que esta población de pacientes no ha sido investigada completamente. Los datos farmacocinéticos (ver *Características farmacológicas*) indican que la depuración se reduce considerablemente en neonatos y tiene una muy elevada variabilidad inter-individuo. Se puede producir una sobredosis relativa al administrar dosis recomendadas para niños mayores y pueden resultar en depresión cardiovascular severa.

No se recomienda **DIPRIVAN® 2%** para uso en niños menores de 3 años de edad debido a la dificultad de titular pequeños volúmenes.

Asesoramiento sobre el tratamiento en Unidad de Cuidados Intensivos:

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de **DIPRIVAN® 2%** para sedación (de fondo) en niños menores de 16 años de edad. Aunque no se ha establecido una relación causal, se han reportado reacciones adversas severas con sedación (de fondo) en pacientes menores de 16 años de edad (incluyendo casos con resultado fatal) durante el uso no autorizado. En particular, estos efectos reportaron eventos de acidosis metabólica, hiperlipidemia, rabdomiólisis y/o insuficiencia cardíaca. Estos efectos se observaron más frecuentemente en niños con infecciones del tracto respiratorio que reciben dosis en exceso respecto de la recomendada en adultos para sedación en la unidad de cuidados intensivos.

Se recibieron reportes de combinaciones de lo siguiente: acidosis metabólica, rabdomiólisis, hipercalemia, hepatomegalia, insuficiencia renal, hiperlipidemia, arritmia cardíaca, ECG tipo Brugada (segmento ST elevado y onda T invertida) y insuficiencia cardíaca de progresión

rápida generalmente sin respuesta al tratamiento inotrópico de apoyo (en algunos casos con desenlace fatal) en adultos. Las combinaciones de estos eventos se han referido como Síndrome de Infusión de Propofol.

Lo siguiente parecen ser factores de riesgo mayores para el desarrollo de estos eventos: suministro disminuido de oxígeno a los tejidos, lesión neurológica grave y/o sepsia, dosis elevadas de uno o más de los siguientes agentes farmacológicos – vasoconstrictores, esteroides, inotropos y/o **DIPRIVAN® 2%** (generalmente después de una dosificación prolongada a velocidades de dosis superiores a 4 mg/kg/h).

Los médicos deben estar atentos a estos eventos y considerar la reducción de la dosis de **DIPRIVAN® 2%** o el cambio a un sedante alternativo a la primera señal de aparición de síntomas. Todos los agentes sedantes o terapéuticos utilizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), incluyendo **DIPRIVAN® 2%** deben ajustarse para mantener un suministro de oxígeno y parámetros hemodinámicos óptimos. Los pacientes con presión intra-craneal elevada (PIC) deben recibir un tratamiento apropiado para soportar la presión de perfusión cerebral durante estas modificaciones del tratamiento. Se les recuerda a los médicos tratantes no exceder la dosis de 4 mg/kg/h si es posible.

DIPRIVAN® 2% contiene 0,0018 mmol de sodio por ml.

Precauciones adicionales:

DIPRIVAN® no contiene conservantes antimicrobianos y favorece el crecimiento de microorganismos.

El EDTA es un quelante de iones metálicos, incluido el zinc, y reduce el índice de crecimiento microbiano. Debe considerarse la necesidad de administrar suplementos de zinc durante el tratamiento prolongado con **DIPRIVAN® 2%**, sobre todo en los pacientes predispuestos a una deficiencia de zinc, como aquellos con quemaduras, diarrea y/o sepsis grave.

Cuando **DIPRIVAN® 2%** se va a aspirar, debe introducirse asépticamente en una jeringa estéril o en el equipo de administración inmediatamente después de abrir la ampolla o romper el precinto del vial. La administración debe comenzar sin demora. Se debe mantener la asepsia tanto para **DIPRIVAN® 2%** como para el equipo de infusión durante el período de infusión. Cualquier solución que se agregue a la línea de **DIPRIVAN® 2%** debe administrarse cerca del sitio de la cánula. No se debe administrar **DIPRIVAN® 2%** a través de un filtro microbiológico.

DIPRIVAN® 2% y cualquier jeringa que contenga **DIPRIVAN® 2%** son para una sola utilización en un solo paciente. Según las directrices establecidas para otras emulsiones lipídicas, una sola infusión de Propofol no debe superar las 12 horas. Al final del procedimiento o a las 12 horas, lo que ocurra primero, tanto el depósito de Propofol como la línea de infusión deben desecharse y reemplazarse según proceda.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Ver *Posología y Modo de Administración*.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo: estudios teratológicos en ratas y conejos no mostraron efectos teratogénicos.

No se ha establecido la seguridad de **DIPRIVAN® 2%** durante el embarazo. **DIPRIVAN® 2%** no debería utilizarse durante el embarazo salvo que sea absolutamente necesario. **DIPRIVAN® 2%** atraviesa la placenta y puede causar depresión neonatal. Sin embargo, **DIPRIVAN® 2%** puede utilizarse durante un aborto inducido.

Obstetricia: **DIPRIVAN® 2%** atraviesa la placenta y puede causar depresión neonatal. No debe utilizarse para anestesia obstétrica.

Lactancia: Estudios en mujeres en periodo de lactancia mostraron que pequeñas cantidades de **DIPRIVAN® 2%** se excretan en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante 24 horas después de la administración de **DIPRIVAN® 2%**. Se deben desechar la leche producida durante este período.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas:

Se debe advertir a los pacientes que la capacidad para realizar tareas específicas, tales como conducir un vehículo u operar máquinas, puede estar alterada por algún tiempo después de la anestesia general.

La discapacidad inducida por **DIPRIVAN® 2%** no se detecta generalmente hasta después de 12 horas (*Advertencias y precauciones*).

REACCIONES ADVERSAS:

General:

Generalmente, la inducción de la anestesia es suave con signos mínimos de excitación.

Las reacciones adversas durante la inducción, mantenimiento y recuperación ocurren con poca frecuencia.

Las reacciones adversas señaladas con mayor frecuencia consisten en los efectos secundarios previsibles por la farmacología de los anestésicos, como la hipotensión. La naturaleza, gravedad e incidencia de las reacciones adversas observadas en pacientes administrados con **DIPRIVAN® 2%** pueden estar relacionadas con la condición de los receptores y los procedimientos quirúrgicos o terapéuticos a lo que son sometidos.

Tabla de reacciones adversas farmacológicas

Clase de órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos no deseados
<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Muy rara ($<1/10000$)	Anafilaxis – puede incluir angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensión
<i>Trastorno de metabolismo y nutricional</i>	Frecuencia desconocida (9)	Acidosis metabólica (5), hipercalcemia (5), hiperlipidemia (5)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuencia desconocida (9)	Estado de ánimo eufórico, abuso de fármaco (8)
<i>Trastorno de sistema</i>	Común	Cefalea durante la fase de



4

<i>nervioso</i>	(>1/100, <1/10)	recuperación
	Rara (>1/10000, <1/1000)	Movimientos epileptiformes, incluyendo convulsiones y opistótonos durante la inducción, el mantenimiento y la recuperación
	Muy rara (1/10000)	Inconciencia post-quirúrgica
	Frecuencia desconocida (9)	Movimientos involuntarios
<i>Trastornos cardiacos</i>	Común (<1/100, <1/10)	Bradicardia (1)
	Muy rara (<1/10000)	Edema pulmonar
	Frecuencia desconocida (9)	Arritmia cardíaca (5), insuficiencia cardíaca (5), (7)
<i>Trastornos vasculares</i>	Común (>1/100, <1/10)	Hipotensión (2)
	Poco frecuente (>1/1000, <1/100)	Trombosis y flebitis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Común (>1/100, <1/10)	Apnea transitoria durante inducción
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Común (>1/100, <1/10)	Náusea y vómito durante la fase de recuperación
	Muy rara (<1/10000)	Pancreatitis

Trastornos hepato biliares	Frecuencia desconocida (9)	Hepatomegalia (5)
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia desconocida (9)	Rabdomiólisis (3), (5)
Trastornos renales y urinarios	Muy rara (<1/10000)	Decoloración de la orina, después de una administración prolongada
	Frecuencia desconocida (9)	Insuficiencia renal (5)
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	Muy rara (<1/10000)	Desinhibición sexual
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común (>1/10)	Dolor local sobre inducción (4)
Investigaciones	Frecuencia desconocida (9)	ECG tipo Brugada (5), (6)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimiento	Muy rara (<1/10000)	Fiebre post-quirúrgica

1. Son raras las bradicardias serias. Se han reportado casos aislados de progresión a asistolia.
2. Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de soluciones intravenosas y la reducción de la velocidad de administración de **DIPRIVAN®**.
3. Se han reportado raramente casos de rabdomiólisis después de la administración de **DIPRIVAN®** a dosis mayores de 4 mg/kg/hora para sedación en terapia intensiva.
4. Puede minimizarse utilizando las venas más grandes del antebrazo y fosá antecubital. Con **DIPRIVAN®** 2% el dolor local también puede minimizarse mediante la co-administración de lidocaína.
5. Pueden observarse combinaciones de estos eventos, reportados como "Síndrome de Infusión de Propofol" en pacientes gravemente enfermos quienes a menudo presentan múltiples factores de riesgo para el desarrollo de eventos, ver *Advertencias y precauciones*.
6. ECG de tipo Brugada, segmento ST aumentado y onda T invertida en ECG.
7. Insuficiencia cardíaca de progresión rápida (en algunos casos con desenlace fatal) en adultos. La insuficiencia cardíaca en tales casos sin respuesta al tratamiento inotrópico de apoyo.
8. Abuso de fármaco, predominantemente por profesionales de la salud.
9. Desconocida debido a que no puede estimarse de los datos disponibles de ensayos clínicos.


 CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



Se reportó distonia/diskinesia.

Local:

El dolor local que puede producirse durante la fase de inducción puede minimizarse con el uso de las venas más grandes del antebrazo y fosa antecubital. La trombosis y la flebitis son raras. La extravasación clínica accidental y los estudios en animales demostraron una reacción mínima del tejido. La inyección intra-arterial en animales no incluyó efectos locales en el tejido.

SOBREDOSIS:

Es probable que una sobredosis accidental cause depresión cardiorrespiratoria. La depresión respiratoria debe ser tratada mediante la ventilación artificial con oxígeno. La depresión cardiovascular requerirá bajar la cabeza del paciente y, en caso de depresión severa, utilizar expansores plasmáticos y agentes presores.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla x 50 ml.

**CONSERVAR ENTRE 2°C Y 25°C, EN SU ENVASE ORIGINAL. NO CONGELAR.
MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.629

AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247.

Directora Técnica: Nélida De Benedetti- Farmacéutica.

Elaborado en: Corden Pharma SpA, Viale Dell'Industria 3, Caponago, I-20040- Italia.

Acondicionamiento Primario en: AstraZeneca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido.

Acondicionamiento Secundario en: AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

DIPRIVAN® es marca registrada del Grupo de Compañías AstraZeneca.

Fecha revisión:

Disposición ANMAT N°

G4