



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-79906999-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-79906999-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FRESENIUS KABI S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada FRESOFOL 1 % MCT – FRESOFOL 2 % MCT / PROPOFOL, Forma farmacéutica y concentración: EMULSION INYECTABLE, PROPOFOL 1 % - PROPOFOL 2 %; aprobado por Certificado N° 54.426.

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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma FRESENIUS KABI S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FRESOFOL 1 % MCT – FRESOFOL 2 % MCT / PROPOFOL, Forma farmacéutica y

concentración: EMULSION INYECTABLE, PROPOFOL 1 % - PROPOFOL 2 %; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: FRESOFOL 1%: IF-2022-12771148-APN-DERM#ANMAT – FRESOFOL 2%: IF-2022-12771238-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.426, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-79906999-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.03.08 09:58:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.08 09:58:24 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

FRESOFOL 2% MCT

PROPOFOL 2%

Emulsión Inyectable I.V.

Venta bajo receta archivada
Industria Austriaca

FÓRMULA

Cada 100 ml de emulsión contiene:

2 g de propofol. Excipientes: aceite de soja, triglicéridos de cadena media, fosfolípidos de huevo purificado, glicerol, ácido oleico, hidróxido de sodio, agua para inyectables c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anestésico. Código ATC N01AX10.

INDICACIONES

Fresofol 2% MCT es un anestésico intravenoso general de corta duración, indicado para:

- La inducción y el mantenimiento de la anestesia general en adultos, adolescentes y niños > 3 años.
- La sedación para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, sólo o en combinación con anestesia local o regional en adultos, adolescentes y niños > 3 años.
- La sedación de pacientes con respiración asistida > 16 años de edad en Unidad de Cuidados Intensivos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un agente para anestesia general de corta acción y de inicio rápido. Dependiendo de la velocidad de inyección, el tiempo de inducción de la anestesia será entre 30 y 40 segundos. La duración de acción después de la administración de un bolo único es corta y dura de 4 a 6 minutos, dependiendo del metabolismo y eliminación.

- FARMACOCINÉTICA

-Absorción

El propofol se une a las proteínas plasmáticas en un 98%.

Luego de la administración intravenosa, la farmacocinética del propofol puede describirse mediante un modelo de 3 compartimientos.

-Distribución/Biotransformación/Eliminación

El propofol se distribuye ampliamente y se elimina rápidamente del cuerpo (aclaramiento corporal total: 1,5 – 2 litros/minuto). El aclaramiento se produce por procesos metabólicos, principalmente en el hígado, donde es dependiente del flujo sanguíneo, para formar conjugados inactivos de propofol y su correspondiente quinol, que se excretan en la orina.

Luego de una dosis única de 3 mg/kg por vía intravenosa, el aclaramiento de propofol/kg de peso corporal se incrementa con la edad de la siguiente manera: el aclaramiento medio fue considerablemente más bajo en los neonatos < 1 mes de edad (n=25) (20 ml/kg/min) en comparación con niños mayores (n=36, rango de edad de 4 meses – 7 años). Además, la variabilidad inter-individual fue considerable en los neonatos (rango 3,7 a 78 ml/kg/min). Debido a estos datos de prueba limitados que indican una gran variabilidad, no hay recomendaciones de dosis para administrar a este grupo de edad.

El aclaramiento medio de propofol en niños mayores después de administrarles un solo bolo de 3 mg/kg fue 37,5ml/min/kg (4-24 meses) (n=8), 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) en comparación con 23,6 ml/min/kg en adultos (n=6).

Debido a los datos disponibles limitados, no se recomienda el uso de la Infusión Controlada Dirigida (TCI) en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Datos preclínicos de seguridad (ensayos en animales)

Estudios publicados en animales (incluidos los primates) a dosis que dan como resultado una anestesia ligera a moderada demuestran que el uso de agentes anestésicos (considerado **efecto de clase** para anestésicos y sedantes en general) durante el período de rápido crecimiento cerebral o sinaptogénesis produce una pérdida de células en el cerebro en desarrollo que puede asociarse con deficiencias cognitivas prolongadas. La importancia clínica de estos hallazgos no clínicos no se conoce.

En base a las comparaciones entre especies animales, se cree que la ventana de vulnerabilidad a estos cambios se correlaciona con las exposiciones en el tercer trimestre de embarazo hasta los primeros meses de vida del recién nacido, pero puede extenderse hasta aproximadamente los 3 años de edad en los humanos. En primates recién nacidos, la exposición a 3 horas de un régimen anestésico que produjo un plano quirúrgico ligero de anestesia no aumentó la pérdida de células neuronales; sin embargo, los regímenes de tratamiento de 5 horas o más aumentaron la pérdida de células neuronales. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos preclínicos, y los profesionales sanitarios deben sopesar los beneficios de la anestesia adecuada en niños pequeños menores de 3 años y mujeres embarazadas que requieren procedimientos frente a los riesgos potenciales sugeridos por los datos preclínicos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Fresofol 2% MCT solo deberá ser administrado en hospitales o unidades de terapia adecuadamente equipadas, por médicos entrenados en anestesia o a cargo de pacientes en cuidados intensivos.

Las funciones circulatorias y respiratorias deberán ser continuamente monitorizadas (ej. ECG, oximetría de pulso) y se deberá disponer en todo momento, de instalaciones para el mantenimiento de las vías respiratorias, respiración asistida y otros instrumentos de reanimación.

Para la sedación durante procedimientos diagnósticos e intervenciones quirúrgicas, Fresofol 2% MCT no debe ser administrado por la misma persona que realiza la intervención o la técnica de diagnóstico.

La dosis de Fresofol 2% MCT debe ser individualizada basándose en la respuesta del paciente y de la pre-medicación utilizada.

Generalmente se requieren agentes analgésicos suplementarios además de Fresofol 2% MCT.

Posología

Anestesia general en adultos:

-Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Fresofol 2% MCT debe ser titulado (aproximadamente 20-40 mg de propofol cada 10 segundos) en función de la respuesta del paciente, hasta que aparezcan los signos clínicos del inicio de la anestesia.

La mayoría de los pacientes adultos menores de 55 años requieren por lo general de 1,5 a 2,5 mg de propofol/kg.

En pacientes mayores de 55 años y pacientes con grados ASA III y IV, en especial aquellos con alteraciones de la función cardíaca, los requerimientos generalmente serán menores y la dosis total de Fresofol 2% MCT deberá reducirse a un mínimo de 1 mg de propofol / kg de peso corporal. Deberá utilizarse una velocidad de administración menor de Fresofol 2% MCT (aproximadamente 1 ml de Fresofol 2% MCT (20 mg de propofol) cada 10 segundos).

-Mantenimiento de la anestesia:

Se puede mantener la anestesia administrando Fresofol 2% MCT mediante infusión continua.

IF-2022-09366173-APN-DTD#JGM

Para el mantenimiento de la anestesia generalmente deben darse dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg /hora. Una dosis de mantenimiento reducida de aproximadamente 4 mg propofol/kg/hora puede ser suficiente durante procedimientos quirúrgicos menos estresantes como ser una cirugía mínimamente invasiva.

En pacientes ancianos, pacientes con condiciones generales inestables, pacientes con función cardíaca deteriorada o con hipovolemia, y en pacientes con grados ASA III y IV, la dosis de Fresofol 2% MCT puede disminuirse aún más, dependiendo de la severidad del estado del paciente y de la técnica anestésica empleada.

Anestesia general en niños mayores a 3 años de edad:

-Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Fresofol 2% MCT deberá ser titulado lentamente hasta que aparezcan los signos clínicos del inicio de la anestesia. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la edad y/o al peso corporal.

La mayoría de los pacientes mayores de 8 años de edad requerirán dosis de aproximadamente 2,5 mg /kg de Fresofol 2% MCT para la inducción de la anestesia. En edades inferiores, se podrán requerir dosis mayores (2,5 - 4 mg/kg peso corporal).

-Mantenimiento de la anestesia:

Se puede mantener la anestesia a la profundidad requerida administrando Fresofol 2% MCT mediante infusión. La velocidad de administración requerida varía considerablemente entre pacientes, pero habitualmente velocidades de 9 a 15 mg/kg/h obtienen una anestesia satisfactoria. Niños de edades inferiores, podrían requerir dosis mayores.

Se recomiendan dosis más bajas para pacientes grado ASA III y IV (ver advertencias).

Sedación en procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en adultos:

Para proporcionar sedación durante las intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, la dosis y la velocidad de administración deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. La mayoría de los pacientes requerirán dosis de 0,5 a 1 mg de propofol /kg peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación deberá llevarse a cabo mediante titulación de la infusión de Fresofol 2% MCT al nivel de sedación deseado. La mayoría de los pacientes requerirán una velocidad de infusión de entre 1,5 a 4,5 mg de propofol /kg peso corporal/h. Si se requiere un incremento rápido de la profundidad de la sedación, la infusión puede suplementarse mediante la administración en bolo de 10 a 20 mg de propofol (0,5-1 ml de Fresofol 2% MCT).

En pacientes mayores de 55 años y pacientes con grados ASA III y IV puede ser necesario reducir la dosis y la velocidad de administración de Fresofol 2% MCT.

Sedación para procedimientos diagnósticos e intervenciones quirúrgicas en niños mayores de 3 años de edad:

La dosis y velocidad de administración deberán ajustarse en función de la profundidad de sedación requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requiere 1-2 mg/kg peso corporal de propofol para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación debe llevarse a cabo mediante la titulación de infusión de Fresofol 2% MCT al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requerirá dosis de 1,5 - 9 mg/kg/h de propofol.

En pacientes grado ASA III y IV podrá requerirse reducir la dosis.

Sedación en unidad de cuidados intensivos en pacientes mayores de 16 años de edad:

Se recomienda la administración de Fresofol 2% MCT por infusión continua cuando se utilice para sedación de pacientes ventilados en cuidados intensivos. La dosis será ajustada de acuerdo con la profundidad de la sedación requerida. Usualmente, se obtiene una sedación satisfactoria con velocidades de administración comprendidas entre 0,3 a

4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se recomiendan velocidades de infusión mayores que 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h (ver advertencias). No se recomienda la administración de propofol mediante un sistema de Infusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en cuidados intensivos.

Duración de la administración

La duración de la administración no debe exceder los 7 días.

Modo de administración

Para uso intravenoso. Para un único uso. Toda la emulsión restante debe descartarse. El producto se debe agitar antes de su uso. Si se observan 2 capas luego de la agitación, la emulsión no deberá ser utilizada. Usar sólo preparaciones homogéneas y envases no dañados.

Fresofol 2% MCT puede utilizarse sin diluir por infusión intravenosa continua. Fresofol 2% MCT no debe administrarse en bolo repetido para el mantenimiento de la anestesia. Se permite la co-administración de Fresofol 2% MCT con una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) o solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml o solución inyectable de cloruro de sodio 1,8 mg/ml (0,18%) o solución inyectable de glucosa 40 mg/ml (4%), mediante un conector en Y cerca del sitio de inyección.

Fresofol 2% MCT no debe mezclarse con otras soluciones para inyectables o infusiones o medicamentos.

Cuando se perfunde Fresofol 2% MCT, se recomienda usar siempre equipos tales como buretas, contador de gotas, bombas de jeringa (incluyendo TCI) o bombas de infusión volumétrica, para el control de la velocidad de infusión.

Previo al uso, la membrana de goma del vial debe limpiarse utilizando un pulverizador de alcohol o un hisopo humedecido en alcohol. Luego de su uso, los envases pinchados deberán desecharse.

Fresofol 2% MCT es una emulsión lipídica sin conservantes antimicrobianos por lo cual puede contaminarse rápidamente.

La emulsión debe extraerse asépticamente con una jeringa estéril y la administración debe iniciarse inmediatamente luego de romper el cierre hermético del vial. La administración debe comenzarse sin demoras.

La asepsia debe mantenerse tanto para Fresofol 2% MCT como para el equipo de infusión durante todo el período de infusión. La co-administración de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de infusión de Fresofol 2% MCT puede realizarse cerca del lugar de la cánula usando un conector en Y o una válvula de tres vías.

Fresofol 2% MCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico.

Fresofol 2% MCT y cualquier equipo de infusión que contiene Fresofol 2% MCT son de un solo uso en un único paciente. Luego de su uso, la solución restante de Fresofol 2% MCT deberá desecharse.

Al igual que otras emulsiones grasas, la infusión de Fresofol 2% MCT sin diluir a través de un equipo de infusión, no deberá exceder un período de 12 horas. Pasadas las 12 horas, tanto el equipo de infusión como lo que quede del producto, deberá ser descartado o reemplazado si fuera necesario.

Para reducir el dolor en el sitio de inyección, puede inyectarse lidocaína inmediatamente antes del uso de Fresofol 2% MCT.

Los relajantes musculares como el atracurium y mivacurium solo deberán administrarse después del lavado del sitio de infusión utilizado para Fresofol 2% MCT.

Si Fresofol 2% MCT es administrado en una vena por medio de bombas de infusión eléctricas, se deberá asegurar una apropiada compatibilidad.

Infusión Controlada Dirigida – Administración de Fresofol 2% MCT por medio de bombas:

La administración de Fresofol 2% MCT mediante un Sistema de Infusión Controlada Dirigida está restringida a la inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos. No se recomienda su empleo para sedación de pacientes en cuidados intensivos ni para la sedación en intervenciones quirúrgicas y procedimientos diagnósticos.

Fresofol 2% MCT puede ser administrado por un Sistema de Infusión Controlada Dirigida incorporando el software de Target Controlled Infusion (TCI) apropiado. Los usuarios deben estar familiarizados con el manual de instrucciones de la bomba de infusión y con la administración de Fresofol 2% MCT mediante TCI.

El sistema permite que el anestesista o intensivista, alcance la profundidad de la anestesia deseada y controle la velocidad de inducción, introduciendo y ajustando las concentraciones plasmáticas diana (predecibles) y/o efectos secundarios de propofol. Deben considerarse las diferentes modalidades de los distintos sistemas de bombas de infusión, es decir, el sistema TCI podría considerar que la concentración inicial de propofol en sangre en el paciente es cero, por lo que, para aquellos pacientes que han recibido propofol previamente puede ser necesario seleccionarles una menor concentración inicial diana al comenzar con TCI. De manera similar, la reanudación inmediata de TCI no es recomendable si la bomba ha sido apagada.

A continuación, se ofrece una guía sobre las concentraciones diana de propofol. En base a la variabilidad entre pacientes en la farmacocinética y farmacodinamia de propofol, ya sea en pacientes premedicados o no, la concentración diana de propofol se debe titular en función de la respuesta del paciente con el fin de obtener la profundidad de anestesia requerida.

Inducción y mantenimiento de la anestesia general durante la Infusión Controlada Dirigida

En pacientes adultos menores de 55 años de edad, habitualmente se puede inducir la anestesia con concentraciones diana de propofol que oscilen entre 4 a 8 microgramos/ml. Se recomienda una dosis diana inicial de 4 microgramos/ml en pacientes pre-medicados, y en pacientes sin pre-medicación de 6 microgramos/ml. El tiempo de inducción con estas dosis diana oscila generalmente entre 60-120 segundos. Dosis mayores permitirán una inducción más rápida de la anestesia, pero se pueden asociar con una depresión hemodinámica y respiratoria más pronunciada.

Se empleará una concentración diana inicial menor en pacientes mayores de 55 años de edad y en pacientes grado ASA III y IV, luego, se podrá incrementar en fracciones de 0,5 a 1,0 microgramos/ml a intervalos de 1 minuto para obtener una inducción gradual de la anestesia.

Generalmente se requerirá una analgesia suplementaria, y la extensión a la que se reduzcan las concentraciones diana para el mantenimiento de la anestesia estará influida por la cantidad de analgesia administrada en forma concomitante. Las concentraciones diana de propofol de aproximadamente 3 a 6 microgramos/ml mantienen habitualmente una anestesia satisfactoria.

La concentración predecible de propofol en el momento de despertar es generalmente de 1,0 a 2,0 microgramos/ml, y estará influida por la cantidad de analgesia administrada durante el mantenimiento.

Sedación durante cuidados intensivos (no se recomienda sistema Infusión Controlada Dirigida)

Generalmente se requerirá ajustar la concentración diana de propofol en sangre en el rango de 0,2 – 2,0 microgramos/ml. La administración debe iniciarse ajustándose a una baja concentración la cual deberá titularse en función de la respuesta del paciente para lograr la profundidad de sedación deseada.

CONTRAINDICACIONES

Fresofol 2% MCT se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al propofol o a cualquiera de sus excipientes.

Fresofol 2% MCT contiene aceite de soja y no deberá ser utilizado por pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja.

Fresofol 2% MCT no deberá utilizarse en pacientes de 16 años o menores de esta edad para la sedación en cuidados intensivos.

ADVERTENCIAS

Propofol deberá ser administrado por médicos entrenados en anestesia (o, cuando se considere apropiado, por médicos entrenados en el cuidado de pacientes en cuidados intensivos).

IF-2022-09366173-APN-DTD#JGM

Se deberá monitorear constantemente a los pacientes, y los instrumentos para el mantenimiento de las vías respiratorias, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y otros instrumentos de reanimación deben estar disponibles en todo momento. Propofol no deberá administrarse por la misma persona que realiza el procedimiento diagnóstico o quirúrgico.

Se ha informado abuso y dependencia del propofol, predominantemente por parte de los profesionales de la salud. Al igual que con otras anestésicas, la administración de propofol sin los cuidados respiratorios podrían terminar con complicaciones respiratorias fatales.

Cuando propofol sea administrado para una sedación consciente, para procedimientos de diagnóstico o quirúrgicos, los pacientes deberán ser monitoreados continuamente para la detección temprana de signos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

Al igual que con otros agentes sedantes, cuando se utiliza propofol para la sedación durante los procedimientos operativos, pueden producirse movimientos involuntarios en los pacientes. Durante los procedimientos que requieran inmovilidad, estos movimientos pueden ser peligrosos en el lugar de la operación.

Se necesitará un período de tiempo adecuado, previo al alta del paciente, para asegurar la completa recuperación luego del uso de propofol. Muy raramente el uso de propofol puede estar asociado con el desarrollo de un periodo de pérdida de conciencia post-operatorio que puede ir acompañado de un aumento del tono muscular. La aparición de este período puede o no estar precedido por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se deberá administrar el cuidado apropiado de un paciente inconsciente.

Generalmente, el deterioro inducido por propofol no se detecta pasadas 12 horas. Los efectos de propofol, el procedimiento, la medicación concomitante, la edad y la condición del paciente deberán considerarse cuando se le aconseje al paciente sobre:

- La conveniencia de estar acompañado al dejar el lugar de la administración;
- El momento de reanudación de tareas calificadas o de riesgo tales como conducir;
- El uso de otros agentes que pudieran sedar (ej. benzodiazepinas, opiáceos, alcohol).

Ataques epileptiformes tardíos podrán ocurrir aún en pacientes no epilépticos, el período de retraso varía de unas pocas horas a varios días.

Grupos de pacientes especiales

-Insuficiencia cardiaca, circulatoria o pulmonar e hipovolemia

Al igual que con otros agentes anestésicos intravenosos, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca, respiratoria, renal o hepática o en hipovolémicos o pacientes debilitados.

El aclaramiento de propofol en sangre es dependiente del flujo sanguíneo, por lo tanto, la medicación concomitante que reduzca el gasto cardíaco también reducirá el aclaramiento de propofol.

Antes de la administración de propofol deberán compensarse las insuficiencias cardíacas, circulatorias o pulmonares y la hipovolemia.

Propofol no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada u otras enfermedades graves del miocardio, excepto cuando se toman precauciones extremas y se realiza monitorización intensiva.

A causa de las altas dosis necesarias en pacientes con sobrepeso severo, se deberá tener en cuenta el riesgo de efectos hemodinámicos sobre el sistema cardiovascular.

El propofol carece de actividad vagolítica y se ha asociado con reportes de bradicardia (ocasionalmente profunda) y también asistolia. Se deberá considerar la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones en las que es probable que el tono vagal sea predominante o cuando se use propofol junto con otros agentes que puedan causar bradicardia.

-Epilepsia

Cuando propofol se administra a pacientes epilépticos, podría haber riesgo de convulsión.

IF-2022-09366173-APN-DTD#JGM

En pacientes epilépticos, podrían ocurrir ataques epileptiformes tardíos, el período de demora podría abarcar de unas pocas horas a varios días. Antes de la anestesia a un paciente epiléptico, deberá controlarse que el paciente haya recibido tratamiento antiepiléptico. Aunque varios estudios han demostrado la eficacia en el tratamiento de estados epilépticos, la administración de propofol en pacientes epilépticos también puede aumentar el riesgo de crisis. El uso de propofol no está recomendado junto con terapia electro-convulsiva.

-Pacientes con desórdenes de metabolismo de lípidos

Deberá tenerse especial cuidado en pacientes con trastornos del metabolismo de lípidos y en otras condiciones donde las emulsiones lipídicas deban ser utilizadas con precaución.

-Pacientes con presión intracraneal elevada

Deberá tenerse un especial cuidado en pacientes con presión intracraneal alta y una presión media arterial baja puesto que existe un riesgo de un descenso significativo de la presión de perfusión intracerebral.

-Niños pequeños (< 3 años) y mujeres embarazadas

Deben considerarse los riesgos y beneficios antes de proceder con el uso repetido o prolongado (> 3 horas) de propofol en niños pequeños (<3 años) y en mujeres embarazadas, ya que ha habido informes de neurotoxicidad en estudios preclínicos (ver Características farmacológicas-Farmacocinética-Datos preclínicos de seguridad (ensayos en animales)).

Población Pediátrica

El uso de propofol no está recomendado en neonatos, ya que esta población no ha sido completamente investigada. Los datos farmacocinéticos indican que el aclaramiento de propofol está considerablemente reducido en neonatos y tiene una variabilidad interindividual muy alta. Una sobredosis relativa puede ocurrir al administrar la dosis recomendada para niños mayores, resultando esto en depresión cardiovascular severa. Fresofol 2% MCT no se recomienda en anestesia general en niños menores de 3 años de edad dado que la concentración de 20 mg/ml es difícil de titular adecuadamente en niños pequeños debido a los volúmenes extremadamente pequeños que se necesitan. El uso de Fresofol 1% MCT (10 mg/ml) debe considerarse en niños entre 1 mes y 3 años de edad si se espera una dosis inferior a por ejemplo 100 mg/h. No se ha demostrado la seguridad y eficacia de propofol para la sedación en terapia intensiva en pacientes de 16 años o menos, con lo cual el propofol no debe utilizarse en estos pacientes.

Aviso de advertencia con respecto al manejo de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

El uso de infusiones de emulsión de propofol para sedación en UCI se ha asociado con una constelación de trastornos metabólicos y fallas del sistema de órganos que podrían resultar en muerte. Se han recibido informes de combinaciones de: acidosis metabólica, rhabdomiolisis, hiperkalemia, hepatomegalia, insuficiencia renal, hiperlipidemia, arritmia cardíaca, ECG tipo Síndrome de Brugada (segmento ST elevado, onda T invertida) e insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva que usualmente no responde al tratamiento de soporte inotrópico. Las combinaciones de estos eventos han sido referidas como síndrome de infusión de propofol. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes con injurias severas del cráneo y en niños con infecciones en el tracto respiratorio que recibieron dosis superiores a las aconsejadas en adultos para la sedación en la unidad de cuidados intensivos.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de estos eventos parecen ser: disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, lesiones neurológicas serias y/o sepsis, altas dosis de uno o más de los siguientes agentes farmacológicos: vasoconstrictores, esteroides, inotrópicos y/o propofol (usualmente con dosis mayores a 4mg/kg/h durante más de 48 horas).

El médico deberá estar atento a estos eventos en pacientes con los factores de riesgo mencionados anteriormente y suspender inmediatamente la administración de propofol

IF-2022-09366173-APN-DTD#JGM

ante la aparición de los signos descritos anteriormente. Se deberán titular todos los agentes terapéuticos o sedantes utilizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para mantener el óptimo aporte de oxígeno y los parámetros hemodinámicos. Los pacientes con presión intracraneal aumentada deberán recibir tratamiento adecuado para soportar la presión de perfusión cerebral de la infusión durante estas modificaciones del tratamiento. Se recuerda al médico que prescriba que, si es posible, no se exceda la dosis de 4 mg/kg/h de propofol.

Deberá tenerse especial cuidado en pacientes con trastornos del metabolismo de lípidos y en otras condiciones donde las emulsiones lipídicas deban ser utilizadas con precaución.

Se recomienda que los niveles de lípidos en sangre sean monitoreados si se administra propofol a pacientes que tienen un especial riesgo de sobrecarga de grasa. La administración de propofol se debe ajustar de manera apropiada si el monitoreo indica que la grasa no está siendo adecuadamente eliminada del cuerpo. Si el paciente está recibiendo otro lípido intravenoso simultáneamente, se deberá reducir la cantidad administrada considerando que la cantidad de lípidos infundidos aportados por la formulación de propofol es: 1,00 ml de Fresofol 2% MCT contiene aproximadamente 0,1 g de grasa.

Precauciones adicionales

Se deberá tener precaución al tratar con pacientes con enfermedad mitocondrial. Estos pacientes pueden ser susceptibles a exacerbaciones de su enfermedad cuando se someten a anestesia, cirugía y cuidados intensivos. Se recomienda el mantenimiento de la normotermia, la provisión de carbohidratos y una buena hidratación en estos pacientes. Los signos iniciales de exacerbación de la enfermedad mitocondrial y del "Síndrome de infusión de propofol" pueden ser similares.

Fresofol 2% MCT no contiene conservantes antimicrobianos y puede favorecer el crecimiento de microorganismos.

Cuando el propofol deba ser extraído, se deberá hacer de forma aséptica a una jeringa estéril y a un equipo de infusión, inmediatamente después de romper el cierre hermético del vial. La administración debe iniciarse sin demora. Es necesario mantener la asepsia para el propofol y para el equipo de infusión a lo largo del período de infusión. Cualquier fluido que se añada a una línea de propofol debe administrarse cerca de la cánula.

Propofol no debe administrarse por medio de un filtro microbiológico.

Propofol y toda jeringa que contenga propofol son para un único uso y para un solo paciente. De acuerdo a las pautas establecidas para otras emulsiones lipídicas, una infusión única de propofol no debe exceder las 12 horas. Al finalizar el procedimiento o a las 12 horas, lo que primero suceda, tanto el recipiente con propofol como la línea de infusión se deben desechar y reemplazar de manera apropiada.

Dolor en el sitio de inyección

Para reducir el dolor en el sitio de inyección durante la inducción de la anestesia con Fresofol 2% MCT, puede inyectarse lidocaína antes de la emulsión de propofol. La lidocaína intravenosa no debe utilizarse en pacientes con porfiria aguda hereditaria.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23mg) de sodio por cada 100 ml, es esencialmente "libre de sodio".

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

El propofol ha sido usado en asociación con anestesia espinal y epidural, con premedicación usada habitualmente, agentes bloqueantes neuromusculares, agentes inhalatorios, agentes analgésicos, con las cuales no se han encontrado incompatibilidades farmacológicas. Pueden ser requeridas dosis inferiores de propofol cuando se administra para anestesia general o sedación como adyuvante a las técnicas de anestesia regional. Se ha reportado hipotensión profunda luego de la inducción de anestesia con propofol en pacientes tratados con rifampicina.

Se ha reportado que el uso concomitante de benzodicepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolongan la anestesia y disminuyen el ritmo respiratorio.

Se ha observado una necesidad de disminuir la dosis de propofol en pacientes que están recibiendo midazolam. La administración conjunta de propofol con midazolam es probable que produzca una intensificación de la sedación y la depresión respiratoria. Cuando se usan concomitantemente, se debe considerar la disminución de la dosis de propofol.

Luego de premedicación adicional con opioides, los efectos sedativos del propofol pueden intensificarse y prolongarse y puede haber mayor incidencia y duración de la apnea. Debe tenerse en consideración que el uso concomitante de propofol con premedicación, agentes inhalatorios o analgésicos puede potenciar el efecto anestésico y los efectos secundarios cardiovasculares.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso central (por ej.: alcohol, anestésicos generales, analgésicos narcóticos) resultará en la intensificación de sus efectos sedantes. Cuando Fresofol 2% MCT se combina con depresores centrales administrados parenteralmente, puede ocurrir depresión severa cardiovascular y respiratoria.

Luego de la administración de fentanilo, los niveles sanguíneos de propofol pueden aumentar temporariamente con un incremento de la aparición de apnea.

Puede producirse bradicardia y paro cardíaco luego del tratamiento con suxametonium o neostigmina.

Se ha reportado leucoencefalopatía luego de la administración de emulsiones lipídicas tales como Fresofol 2% MCT en pacientes que recibían ciclosporina.

Se ha observado que es necesario disminuir la dosis de propofol cuando se administra a pacientes en tratamiento con valproato. Cuando se utilizan concomitantemente, puede ser considerada una reducción de la dosis de propofol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

No se han observado efectos teratogénicos.

Embarazo

La seguridad de propofol durante el embarazo no ha sido establecida. El propofol no debería ser utilizado en mujeres embarazadas a no ser que sea absolutamente necesario. El propofol atraviesa la placenta y puede causar depresión neonatal. Sin embargo, propofol puede utilizarse durante un aborto inducido.

Deben evitarse las dosis elevadas (de más de 2,5 mg propofol/ kg de peso corporal para inducción o 6 mg propofol/ kg de peso corporal/ h para el mantenimiento de la anestesia).

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Estudios desarrollados en mujeres en periodo de lactancia mostraron que el propofol se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Por lo tanto, las madres no deberían amamantar a sus hijos durante 24 horas después de la administración de propofol. Se debe desechar la leche materna producida durante este período.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Se debe advertir a los pacientes que se pueden presentar dificultades en ciertas tareas, como conducir y utilizar maquinaria, durante algún tiempo luego del uso de propofol.

Luego de la administración de Fresofol 2% MCT, el paciente debe permanecer bajo observación durante un periodo apropiado de tiempo. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan vehículos, que no operen máquinas y que no realicen tareas

potencialmente peligrosas. No se debe permitir que el paciente se retire a su hogar sin acompañamiento, y se le debe indicar que evite el consumo de alcohol.

Generalmente, los trastornos inducidos por propofol no se detectan una vez transcurridas más de 12 horas.

REACCIONES ADVERSAS

La inducción y el mantenimiento de la anestesia o sedación con propofol son generalmente suaves con mínima evidencia de excitación. Las reacciones adversas más comunes reportadas son aquellas farmacológicamente predecibles para agentes anestésicos/sedativos, como la hipotensión. La naturaleza, gravedad e incidencia de los efectos adversos observados en pacientes que reciben propofol pueden estar relacionadas con la condición de los mismos y con los procedimientos quirúrgicos o terapéuticos que se están llevando a cabo.

Órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones del Sistema Inmune	Muy Raras (< 1:10.000)	<i>Anafilaxis, que puede incluir angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensión.</i>
Alteraciones metabólicas y nutricionales	Frecuencia desconocida (9)	<i>Acidosis metabólica (5), hipekcalemia (5), hiperlipidemia (5)</i>
Alteraciones siquiátricas	Frecuencia desconocida (9)	<i>Euforia, desinhibición sexual. Abuso de drogas y droga-dependencia (8)</i>
Alteraciones del sistema nervioso	Frecuentes (< 1:10, ≥ 1:100)	<i>Dolor de cabeza durante la fase de recuperación</i>
	Raros (< 1:1000, ≥ 1:10.000)	<i>Movimientos epileptiformes incluyendo convulsiones y opistótonos durante la inducción, mantenimiento y recuperación. Vértigo, temblores y sensaciones de frío durante el periodo de recuperación.</i>
	Muy raros (< 1:10.000)	<i>Casos de inconciencia postoperatoria</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Movimientos involuntarios</i>
Alteraciones cardiacas	Frecuentes (< 1:10, ≥ 1:100)	<i>Bradicardia (1) y taquicardia durante inducción</i>
	Muy raros (< 1:10.000)	<i>Edema pulmonar</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Arritmia cardíaca (5), falla cardíaca (5) (7)</i>
Alteraciones vasculares	Frecuentes (< 1:10, ≥ 1:100)	<i>Hipotensión (2)</i>
	Poco frecuentes (<1:100, ≥ 1:1000)	<i>Trombosis y flebitis</i>
Alteraciones respiratorias,	Frecuentes (<1:10, ≥	<i>Durante inducción apnea</i>

IF-2022-09366173-APN-DTD#IGM

Página 26 de 43

torácicas y mediastínicas	1:100)	<i>transitoria, tos, hipo.</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Depresión respiratoria (dosis dependiente)</i>
Alteraciones gastrointestinales	Frecuente (< 1:10, ≥ 1:100)	<i>Náuseas o vómitos durante el periodo de recuperación.</i>
	Muy raros (< 1:10.000)	<i>Pancreatitis.</i>
Alteraciones hepatobiliares	Frecuencia desconocida (9)	<i>Hepatomegalia (5)</i>
Alteraciones musculoesqueléticas o del tejido conectivo	Frecuencia desconocida (9)	<i>Rabdomiolisis (3) (5)</i>
Alteraciones renales y urinarias	Muy Raros (< 1:10.000)	<i>Decoloración de la orina después de una administración prolongada</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Insuficiencia Renal (5)</i>
Alteraciones del aparato reproductor y mama	Frecuencia desconocida (9)	<i>Priapismo</i>
Alteraciones generales y del sitio de administración	Muy frecuentes (> 1:10)	<i>Dolor local durante la inducción (4)</i>
	Muy raros (<1:10.000)	<i>Necrosis en los tejidos (10) luego de la administración extravascular accidental.</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Dolor local, hinchazón luego de la administración extravascular accidental.</i>
Investigaciones	Frecuencia desconocida (9)	<i>ECG tipo Brugada (5) (6)</i>
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Muy raros (<1:10.000)	<i>Fiebre postoperatoria</i>

(1) Las bradicardias graves son raras. Ha habido reportes aislados de progresión a asistolia.

(2) Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de fluidos intravenosos y una disminución en la velocidad de administración de propofol.

(3) Muy raramente se han reportado casos de rabdomiolisis en los que propofol ha sido administrado a dosis mayores a 4 mg/kg/h para la sedación en la unidad de cuidados intensivos.

(4) Puede minimizarse utilizando las venas más grandes del antebrazo y fosa antecubital y/o mediante inyección de lidocaína inmediatamente antes del uso de Fresofol 2% MCT.

(5) Las combinaciones de estos efectos, reportados como "Síndrome de infusión de propofol", pueden ser vistos en pacientes gravemente enfermos que generalmente tienen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de estos eventos (ver advertencias).

(6) ECG de tipo Síndrome de Brugada – segmento ST elevado N° 2022-093664734-AN-DIE-CGM

(7) Insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva (en algunos casos con resultados fatales) en adultos. La insuficiencia cardíaca en esos casos, generalmente, no respondió al tratamiento inotrópico de soporte.

⁽⁸⁾Abuso y dependencia del propofol, mayormente por parte de profesionales de la salud.

⁽⁹⁾No conocido ya que no se puede determinar con los datos disponibles.

⁽¹⁰⁾Se ha reportado necrosis donde la viabilidad del tejido se ha deteriorado.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación accidental podría causar depresión cardiorrespiratoria. La depresión respiratoria debe ser tratada por ventilación artificial con oxígeno. La depresión cardiovascular puede requerir bajar la cabeza del paciente y, en casos severos, administrarle expansores plasmáticos y agentes vasopresores.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas:(011)4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 1 vial con 50 ml de emulsión.

Envase conteniendo 10 viales con 50 ml de emulsión.

Conservar por debajo de 25° C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 54426

Elaborado por:

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstraße 36,

A-8055, Graz

Austria

Importado y comercializado por:

Fresenius Kabi S.A.

Cabildo 2677 Piso 10 – Buenos Aires

1428 -Argentina

Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica

Fecha de última revisión:

Nota: El contenido del prospecto es idéntico para el producto fabricado en Suecia donde deberá leerse:

Industria Sueca

Fabricado por:

Fresenius Kabi AB

Rapskatan 7

S-75174 Uppsala

Suecia

IF-2022-09366173-APN-DTD#JGM

Página 28 de 45



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-79906999 - FRESENIUS - Prospectos 2% - Certificado N54.426

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.09 17:16:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.09 17:16:47 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

FRESOFOL 1% MCT

PROPOFOL 1%

Emulsión Inyectable I.V.

Venta bajo receta archivada

Industria Austriaca

FÓRMULA

Cada 100 ml de emulsión contiene:

1 g de propofol. Excipientes: aceite de soja, triglicéridos de cadena media, fosfolípidos de huevo purificado, glicerol, ácido oleico, hidróxido de sodio, agua para inyectables c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anestésico. Código ATC N01AX10.

INDICACIONES

Fresofol 1% MCT es un anestésico intravenoso general de corta duración, indicado para:

- La inducción y el mantenimiento de la anestesia general en adultos, adolescentes y niños > 1mes.
- La sedación para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, sólo o en combinación con anestesia local o regional en adultos, adolescentes y niños > 1 mes.
- La sedación de pacientes con respiración asistida > 16 años de edad en Unidad de Cuidados Intensivos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El propofol (2,6-diisopropilfenol) es un agente para anestesia general de corta acción y de inicio rápido. Dependiendo de la velocidad de inyección, el tiempo de inducción de la anestesia será entre 30 y 40 segundos. La duración de acción después de la administración de un bolo único es corta y dura de 4 a 6 minutos, dependiendo del metabolismo y eliminación.

- FARMACOCINÉTICA

-Absorción

El propofol se une a las proteínas plasmáticas en un 98%.

Luego de la administración intravenosa, la farmacocinética del propofol puede describirse mediante un modelo de 3 compartimientos.

-Distribución/Biotransformación/Eliminación

El propofol se distribuye ampliamente y se elimina rápidamente del cuerpo (aclaramiento corporal total: 1,5 – 2 litros/minuto). El aclaramiento se produce por procesos metabólicos, principalmente en el hígado, donde es dependiente del flujo sanguíneo, para formar conjugados inactivos de propofol y su correspondiente quinol, que se excretan en la orina.

Luego de una dosis única de 3 mg/kg por vía intravenosa, el aclaramiento de propofol/kg de peso corporal se incrementa con la edad de la siguiente manera: el aclaramiento medio fue considerablemente más bajo en los neonatos < 1 mes de edad (n=25) (20 ml/kg/min) en comparación con niños mayores (n=36, rango de edad de 4 meses – 7 años). Además, la variabilidad inter-individual fue considerable en los neonatos (rango 3,7 a 78 ml/kg/min). Debido a estos datos de prueba limitados que indican una gran variabilidad, no hay recomendaciones de dosis para administrar a este grupo de edad.

El aclaramiento medio de propofol en niños mayores después de administrarles un solo bolo de 3 mg/kg fue 37,5ml/min/kg (4-24 meses) (n=8) 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) en comparación con 23,6 ml/min/kg en adultos (n=6).

Debido a los datos disponibles limitados, no se recomienda el uso de la Infusión Controlada Dirigida (TCI) en pacientes pediátricos menores de 2 años.

IF-2022-09366173-APN-DTD#JGM

Datos preclínicos de seguridad (ensayos en animales)

Estudios publicados en animales (incluidos los primates) a dosis que dan como resultado una anestesia ligera a moderada demuestran que el uso de agentes anestésicos (considerado **efecto de clase** para anestésicos y sedantes en general) durante el período de rápido crecimiento cerebral o sinaptogénesis produce una pérdida de células en el cerebro en desarrollo que puede asociarse con deficiencias cognitivas prolongadas. La importancia clínica de estos hallazgos no clínicos no se conoce.

En base a las comparaciones entre especies animales, se cree que la ventana de vulnerabilidad a estos cambios se correlaciona con las exposiciones en el tercer trimestre de embarazo hasta los primeros meses de vida del recién nacido, pero puede extenderse hasta aproximadamente los 3 años de edad en los humanos. En primates recién nacidos, la exposición a 3 horas de un régimen anestésico que produjo un plano quirúrgico ligero de anestesia no aumentó la pérdida de células neuronales; sin embargo, los regímenes de tratamiento de 5 horas o más aumentaron la pérdida de células neuronales. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos preclínicos, y los profesionales sanitarios deben sopesar los beneficios de la anestesia adecuada en niños pequeños menores de 3 años y mujeres embarazadas que requieren procedimientos frente a los riesgos potenciales sugeridos por los datos preclínicos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Fresofol 1% MCT solo deberá ser administrado en hospitales o unidades de terapia adecuadamente equipadas, por médicos entrenados en anestesia o a cargo de pacientes en cuidados intensivos.

Las funciones circulatorias y respiratorias deberán ser continuamente monitorizadas (ej. ECG, oximetría de pulso) y se deberá disponer en todo momento, de instalaciones para el mantenimiento de las vías respiratorias, respiración asistida y otros instrumentos de reanimación.

Para la sedación durante procedimientos diagnósticos e intervenciones quirúrgicas, Fresofol 1% MCT no debe ser administrado por la misma persona que realiza la intervención o la técnica de diagnóstico.

La dosis de Fresofol 1% MCT debe ser individualizada basándose en la respuesta del paciente y de la pre-medicación utilizada.

Generalmente se requieren agentes analgésicos suplementarios además de Fresofol 1% MCT.

Posología

Anestesia general en adultos:

-Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Fresofol 1% MCT debe ser titulado (aproximadamente 20-40 mg de propofol cada 10 segundos) en función de la respuesta del paciente, hasta que aparezcan los signos clínicos del inicio de la anestesia.

La mayoría de los adultos menores de 55 años requieren por lo general de 1,5 a 2,5 mg de propofol/kg.

En pacientes mayores de 55 años y pacientes con grados ASA III y IV, en especial aquellos con alteraciones de la función cardíaca, los requerimientos generalmente serán menores y la dosis total de Fresofol 1% MCT deberá reducirse a un mínimo de 1 mg de propofol / kg de peso corporal. Deberá utilizarse una velocidad de administración menor de Fresofol 1% MCT (aproximadamente 2 ml de Fresofol 1% MCT (20 mg de propofol) cada 10 segundos).

-Mantenimiento de la anestesia:

Se puede mantener la anestesia administrando Fresofol 1% MCT mediante infusión continua o por inyección en bolos repetidos. Para el mantenimiento de la anestesia generalmente deben darse dosis de 4 a 12 mg de propofol/kg/hora. Una dosis de mantenimiento reducida de aproximadamente 4 mg propofol/kg/hora puede ser

suficiente durante procedimientos quirúrgicos menos estresantes como ser una cirugía mínimamente invasiva.

En pacientes ancianos, pacientes con condiciones generales inestables, pacientes con función cardíaca deteriorada o con hipovolemia, y en pacientes con grados ASA III y IV, la dosis de Fresofol 1% MCT puede disminuirse aún más, dependiendo de la severidad del estado del paciente y de la técnica anestésica empleada.

Para el mantenimiento de la anestesia con Fresofol 1% MCT mediante sucesivas inyecciones en bolo, deberán administrarse dosis en incrementos de 25 a 50 mg de propofol (2,5-5 ml de Fresofol 1% MCT) según los requerimientos clínicos.

La administración rápida en bolo (única o repetida) de Fresofol 1% MCT no debe usarse en ancianos porque puede conducir a depresión cardiorrespiratoria.

Anestesia general en niños mayores a un mes de edad:

-Inducción de la anestesia:

Para la inducción de la anestesia, Fresofol 1% MCT deberá ser titulado lentamente hasta que aparezcan los signos clínicos del inicio de la anestesia. La dosis deberá ajustarse de acuerdo a la edad y/o al peso corporal.

La mayoría de los pacientes mayores de 8 años de edad requerirán dosis de aproximadamente 2,5 mg /kg de Fresofol 1% MCT para la inducción de la anestesia.

En edades inferiores, especialmente entre 1 mes y 3 años, se podrán requerir dosis mayores (2,5 - 4 mg/kg peso corporal).

-Mantenimiento de la anestesia:

Se puede mantener la anestesia a la profundidad requerida administrando Fresofol 1% MCT mediante infusión o por inyección en bolos repetidos. La velocidad de administración requerida varía considerablemente entre pacientes, pero habitualmente velocidades de 9 a 15 mg/kg/h obtienen una anestesia satisfactoria. Niños de edades inferiores, especialmente entre 1 mes y 3 años, podrían requerir dosis mayores.

Se recomiendan dosis más bajas para niños grado ASA III y IV (ver advertencias).

Sedación en procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en adultos:

Para proporcionar sedación durante las intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, la dosis y la velocidad de administración deberán ajustarse de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. La mayoría de los pacientes requerirán dosis de 0,5 a 1 mg de propofol /kg peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación.

El mantenimiento de la sedación deberá llevarse a cabo mediante titulación de la infusión de Fresofol 1% MCT al nivel de sedación deseado. La mayoría de los pacientes requerirán una velocidad de infusión de entre 1,5 a 4,5 mg de propofol /kg peso corporal/h. Si se requiere un incremento rápido de la profundidad de la sedación, la infusión puede suplementarse mediante la administración en bolo de 10 a 20 mg de propofol (1-2 ml de Fresofol 1% MCT).

En pacientes mayores de 55 años y pacientes con grados ASA III y IV puede ser necesario reducir la dosis y la velocidad de administración de Fresofol 1% MCT.

Sedación para procedimientos diagnósticos e intervenciones quirúrgicas en niños mayores de 1 mes de edad:

La dosis y velocidad de administración deberán ajustarse en función de la profundidad de sedación requerida y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requiere 1-2 mg/kg peso corporal de propofol para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación debe llevarse a cabo mediante la titulación de infusión de Fresofol 1% MCT al nivel deseado de sedación. La mayoría de los pacientes requerirá dosis de 1,5 - 9 mg/kg/h de propofol. Con Fresofol 1% MCT, la infusión puede suplementarse por medio de inyección en bolos de hasta 1 mg/kg peso corporal si se requiere un rápido aumento de la profundidad de sedación.

En pacientes grado ASA III y IV podrá requerirse reducir la dosis.

Sedación en unidad de cuidados intensivos en pacientes mayores de 16 años de edad:

Se recomienda la administración de Fresofol 1% MCT por infusión continua cuando se utilice para sedación de pacientes ventilados en cuidados intensivos. La dosis será ajustada de acuerdo con la profundidad de la sedación requerida. Usualmente, se obtiene una sedación satisfactoria con velocidades de administración comprendidas entre 0,3 a 4,0 mg propofol/kg peso corporal /h. No se recomiendan velocidades de infusión mayores que 4,0 mg propofol/kg peso corporal/h (ver advertencias).

No se recomienda la administración de propofol mediante un sistema de Infusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en cuidados intensivos.

Duración de la administración

La duración de la administración no debe exceder los 7 días.

Modo de administración

Para uso intravenoso. Para un único uso. Toda la emulsión restante debe descartarse. El producto se debe agitar antes de su uso. Si se observan 2 capas luego de la agitación, la emulsión no deberá ser utilizada. Usar sólo preparaciones homogéneas y envases no dañados.

Fresofol 1% MCT puede utilizarse en infusión sin diluir o diluido.

Cuando se perfunde Fresofol 1% MCT, se recomienda usar siempre equipos tales como buretas, contadores de gotas, bombas de jeringa (incluyendo TCI) o bombas de infusión volumétrica, para el control de la velocidad de infusión.

Previo al uso, el cuello de la ampolla o la membrana de goma debe limpiarse utilizando un pulverizador de alcohol o un hisopo humedecido en alcohol. Luego de su uso, los envases pinchados deberán desecharse.

Fresofol 1% MCT es una emulsión lipídica sin conservantes antimicrobianos por lo cual puede contaminarse rápidamente.

La emulsión debe extraerse asépticamente con una jeringa estéril y la administración debe iniciarse inmediatamente luego de abrir la ampolla o de romper el cierre hermético del frasco ampolla. La administración debe comenzarse sin demoras.

La asepsia debe mantenerse tanto para Fresofol 1% MCT como para el equipo de infusión durante todo el período de infusión. La co-administración de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de infusión de Fresofol 1% MCT puede realizarse cerca del lugar de la cánula usando un conector en Y o una válvula de tres vías.

Fresofol 1% MCT no puede administrarse a través de un filtro microbiológico.

Fresofol 1% MCT y cualquier equipo de infusión que contiene Fresofol 1% MCT son de un solo uso en un único paciente. Luego de su uso, la solución restante de Fresofol 1% MCT deberá desecharse.

Infusión de Fresofol 1% MCT sin diluir: al igual que otras emulsiones grasas, la infusión de Fresofol 1% MCT sin diluir a través de un equipo de infusión, no deberá exceder un período de 12 horas. Pasadas las 12 horas, tanto el equipo de infusión como lo que quede del producto, deberá ser descartado o reemplazado si fuera necesario.

Infusión de Fresofol 1% MCT diluido: para la infusión de Fresofol 1% MCT diluido, deberán usarse buretas, contadores de gotas o bombas de infusión, para controlar la velocidad de infusión y para evitar el riesgo de una infusión accidental no controlada de grandes volúmenes Fresofol 1% MCT diluido. Este riesgo debe ser tenido en cuenta cuando se decida la máxima dilución en la bureta.

Para reducir el dolor en el sitio de inyección, puede inyectarse lidocaína inmediatamente antes del uso de Fresofol 1% MCT. Alternativamente, Fresofol 1% MCT puede mezclarse, inmediatamente antes de su uso, con una inyección de lidocaína sin conservantes (20 partes de Fresofol 1% MCT con hasta 1 parte de solución inyectable de lidocaína al 1%) bajo condiciones asépticas controladas y validadas. La mezcla deberá administrarse dentro de las 6 horas luego de la preparación.

Los relajantes musculares como el atracurium y mivacurium solo deberán administrarse después del lavado del sitio de infusión utilizado para Fresofol 1% MCT. Si Fresofol 1% MCT es administrado en una vena por medio de bombas de infusión eléctricas, se deberá asegurar una apropiada compatibilidad.

Infusión Controlada Dirigida – Administración de Fresofol 1% MCT por medio de bombas (sólo para jeringas de plástico de 20 ml 50 ml):

La administración de Fresofol 1% MCT mediante un Sistema de Infusión Controlada Dirigida está restringida a la inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos. No se recomienda su empleo para sedación de pacientes en cuidados intensivos ni para la sedación en intervenciones quirúrgicas y procedimientos diagnósticos. Fresofol 1% MCT puede ser administrado por un Sistema de Infusión Controlada Dirigida incorporando el software de Target Controlled Infusion (TCI) apropiado. Los usuarios deben estar familiarizados con el manual de instrucciones de la bomba de infusión y con la administración de Fresofol 1% MCT mediante TCI.

El sistema permite que el anestesista o intensivista, alcance la profundidad de la anestesia deseada y controle la velocidad de inducción, introduciendo y ajustando las concentraciones plasmáticas diana (predecibles) y/o efectos secundarios de propofol. Deben considerarse las diferentes modalidades de los distintos sistemas de bombas de infusión, es decir, el sistema TCI podría considerar que la concentración inicial de propofol en sangre en el paciente es cero, por lo que, para aquellos pacientes que han recibido propofol previamente puede ser necesario seleccionarles una menor concentración inicial diana al comenzar con TCI. De manera similar, la reanudación inmediata de TCI no es recomendable si la bomba ha sido apagada.

A continuación, se ofrece una guía sobre las concentraciones diana de propofol. En base a la variabilidad entre pacientes en la farmacocinética y farmacodinamia de propofol, ya sea en pacientes premedicados o no, la concentración diana de propofol se debe titular en función de la respuesta del paciente con el fin de obtener la profundidad de anestesia requerida.

Inducción y mantenimiento de la anestesia general durante la Infusión Controlada Dirigida.

En pacientes adultos menores de 55 años de edad, habitualmente se puede inducir la anestesia con concentraciones diana de propofol que oscilen entre 4 a 8 microgramos/ml. Se recomienda una dosis diana inicial de 4 microgramos/ml en pacientes pre-medicados, y en pacientes sin pre-medicación de 6 microgramos/ml. El tiempo de inducción con estas dosis diana oscila generalmente entre 60-120 segundos. Dosis mayores permitirán una inducción más rápida de la anestesia, pero se pueden asociar con una depresión hemodinámica y respiratoria más pronunciada.

Se empleará una concentración diana inicial menor en pacientes mayores de 55 años de edad y en pacientes grado ASA III y IV, luego, se podrá incrementar en fracciones de 0,5 a 1,0 microgramos/ml a intervalos de 1 minuto para obtener una inducción gradual de la anestesia.

Generalmente se requerirá una analgesia suplementaria, y la extensión a la que se reduzcan las concentraciones diana para el mantenimiento de la anestesia estará influida por la cantidad de analgesia administrada en forma concomitante. Las concentraciones diana de propofol de aproximadamente 3 a 6 microgramos/ml mantienen habitualmente una anestesia satisfactoria.

La concentración predecible de propofol en el momento de despertar es generalmente de 1,0 a 2,0 microgramos/ml, y estará influida por la cantidad de analgesia administrada durante el mantenimiento.

Sedación durante cuidados intensivos (no se recomienda sistema Infusión Controlada Dirigida)

Generalmente se requerirá ajustar la concentración diana de propofol en sangre en el rango de 0,2 – 2,0 microgramos/ml. La administración debe iniciarse ajustándose a una baja concentración la cual deberá titularse en función de la respuesta del paciente para lograr la profundidad de sedación deseada.

IF-2022-09366173-APN-DTD#JGM

Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Página 7 de 45

Fresofol 1% MCT solo debe mezclarse antes de la administración con las siguientes soluciones de inyección o infusión: solución de glucosa 50 mg/ml (5%) inyectable o solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) inyectable o solución de lidocaína 10 mg/ml (1%) libre de conservantes inyectable. La máxima dilución no debe exceder 1 parte de Fresofol 1% MCT con 4 partes de solución de glucosa 50 mg/ml (5%) inyectable o solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) inyectable (concentración mínima 2 mg propofol/ml). La mezcla debe prepararse asépticamente (en condiciones controladas y validadas) inmediatamente previo a la administración y debe administrarse dentro de las 6 horas siguientes a la preparación

La concentración final de propofol no debe estar por debajo de 2 mg/ml.

Se permite la co-administración de una solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%) o de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml o de solución inyectable de cloruro de sodio 1,8 mg/ml (0,18%) o de solución inyectable de glucosa 40 mg/ml (4%) con Fresofol 1% MCT mediante un conector en Y cerca del sitio de inyección.

Previo al uso, el cuello de la ampolla o la membrana de goma del vial, deben limpiarse utilizando un pulverizador de alcohol o un hisopo humedecido en alcohol. Luego de su uso, los envases pinchados deberán desecharse.

CONTRAINDICACIONES

Fresofol 1% MCT se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al propofol o a cualquiera de sus excipientes.

Fresofol 1% MCT contiene aceite de soja y no deberá ser utilizado por pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja.

Fresofol 1% MCT no deberá utilizarse en pacientes de 16 años o menores de esta edad para la sedación en cuidados intensivos.

ADVERTENCIAS

Propofol deberá ser administrado por médicos entrenados en anestesia (o, cuando se considere apropiado, por médicos entrenados en el cuidado de pacientes en cuidados intensivos).

Se deberá monitorear constantemente a los pacientes, y los instrumentos para el mantenimiento de las vías respiratorias, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y otros instrumentos de reanimación deben estar disponibles en todo momento. Propofol no deberá administrarse por la misma persona que realiza el procedimiento diagnóstico o quirúrgico. Se ha informado abuso y dependencia del propofol, predominantemente por parte de los profesionales de la salud. Al igual que con otras anestésicas, la administración de propofol sin los cuidados respiratorios podrían terminar con complicaciones respiratorias fatales.

Cuando propofol sea administrado para una sedación consciente, para procedimientos de diagnóstico o quirúrgicos, los pacientes deberán ser monitoreados continuamente para la detección temprana de signos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

Al igual que con otros agentes sedantes, cuando se utiliza propofol para la sedación durante los procedimientos operativos, pueden producirse movimientos involuntarios en los pacientes. Durante los procedimientos que requieran inmovilidad, estos movimientos pueden ser peligrosos en el lugar de la operación.

Se necesitará un período de tiempo adecuado, previo al alta del paciente, para asegurar la completa recuperación luego del uso de propofol. Muy raramente el uso de propofol puede estar asociado con el desarrollo de un período de pérdida de conciencia post-operatorio que puede ir acompañado de un aumento del tono muscular. La aparición de este período puede o no estar precedido por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se deberá administrar el cuidado apropiado de un paciente inconsciente.

Generalmente, el deterioro inducido por propofol no se detecta pasadas 12 horas. Los efectos de propofol, el procedimiento, la medicación concomitante, la edad y la condición del paciente deberán considerarse cuando se le aconseje al paciente sobre.

-La conveniencia de estar acompañado al dejar el lugar de la administración;

-El momento de reanudación de tareas calificadas o de riesgo tales como conducir;

-El uso de otros agentes que pudieran sedar (ej. benzodiazepinas, opiáceos, alcohol). Ataques epileptiformes tardíos podrán ocurrir aún en pacientes no epilépticos, el período de retraso varía de unas pocas horas a varios días.

Grupos de pacientes especiales

-Insuficiencia cardiaca, circulatoria o pulmonar e hipovolemia

Al igual que con otros agentes anestésicos intravenosos, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca, respiratoria, renal o hepática o en hipovolémicos o pacientes debilitados.

El aclaramiento de propofol en sangre es dependiente del flujo sanguíneo, por lo tanto, la medicación concomitante que reduzca el gasto cardíaco también reducirá el aclaramiento de propofol.

Antes de la administración de propofol deberán compensarse las insuficiencias cardíacas, circulatorias o pulmonares y la hipovolemia.

Propofol no debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada u otras enfermedades graves del miocardio, excepto cuando se toman precauciones extremas y se realiza monitorización intensiva.

A causa de las altas dosis necesarias en pacientes con sobrepeso severo, se deberá tener en cuenta el riesgo de efectos hemodinámicos sobre el sistema cardiovascular.

El propofol carece de actividad vagolítica y se ha asociado con reportes de bradicardia (ocasionalmente profunda) y también asistolia. Se deberá considerar la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones en las que es probable que el tono vagal sea predominante o cuando se use propofol junto con otros agentes que puedan causar bradicardia.

-Epilepsia

Cuando propofol se administra a pacientes epilépticos, podría haber riesgo de convulsión. En pacientes epilépticos, podrían ocurrir ataques epileptiformes tardíos, el período de demora podría abarcar de unas pocas horas a varios días.

Antes de la anestesia a un paciente epiléptico, deberá controlarse que el paciente haya recibido tratamiento antiepiléptico. Aunque varios estudios han demostrado la eficacia en el tratamiento de estados epilépticos, la administración de propofol en pacientes epilépticos también puede aumentar el riesgo de crisis.

El uso de propofol no está recomendado junto con terapia electro-convulsiva.

-Pacientes con desórdenes de metabolismo de lípidos

Deberá tenerse especial cuidado en pacientes con trastornos del metabolismo de lípidos y en otras condiciones donde las emulsiones lipídicas deban ser utilizadas con precaución.

-Pacientes con presión intracraneal elevada

Deberá tenerse un especial cuidado en pacientes con presión intracraneal alta y una presión media arterial baja puesto que existe un riesgo de un descenso significativo de la presión de perfusión intracerebral.

-Niños pequeños (< 3 años) y mujeres embarazadas

Deben considerarse los riesgos y beneficios antes de proceder con el uso repetido o prolongado (> 3 horas) de propofol en niños pequeños (<3 años) y en mujeres embarazadas, ya que ha habido informes de neurotoxicidad en estudios preclínicos (ver Características farmacológicas-Farmacocinética-Datos preclínicos de seguridad (ensayos en animales)).

Población Pediátrica

El uso de propofol no está recomendado en neonatos, ya que esta población no ha sido completamente investigada. Los datos farmacocinéticos indican que el aclaramiento de propofol está considerablemente reducido en neonatos y tiene una variabilidad

interindividual muy alta. Una sobredosis relativa puede ocurrir al administrar la dosis recomendada para niños mayores, resultando esto en depresión cardiovascular severa. Fresofol 1% MCT no se recomienda en anestesia general en niños menores de 1 mes de edad.

El uso de Infusión Controlada Dirigida no se recomienda en niños menores de 2 años de edad debido a los datos disponibles limitados.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de propofol para la sedación en terapia intensiva en pacientes de 16 años o menos, con lo cual el propofol no debe utilizarse en estos pacientes.

Aviso de advertencia con respecto al manejo de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

El uso de infusiones de emulsión de propofol para sedación en UCI se ha asociado con una constelación de trastornos metabólicos y fallas del sistema de órganos que podrían resultar en muerte. Se han recibido informes de combinaciones de: acidosis metabólica, rabdomiolisis, hiperkalemia, hepatomegalia, insuficiencia renal, hiperlipidemia, arritmia cardíaca, ECG tipo Síndrome de Brugada (segmento ST elevado, onda T invertida) e insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva que usualmente no responde al tratamiento de soporte inotrópico. Las combinaciones de estos eventos han sido referidas como síndrome de infusión de propofol. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes con injurias severas de cráneo y en niños con infecciones en el tracto respiratorio que recibieron dosis superiores a las aconsejadas en adultos para la sedación en la unidad de cuidados intensivos.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de estos eventos parecen ser: disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, lesiones neurológicas serias y/o sepsis, altas dosis de uno o más de los siguientes agentes farmacológicos: vasoconstrictores, esteroides, inotrópicos y/o propofol (usualmente con dosis mayores a 4mg/kg/h durante más de 48 horas).

El médico deberá estar atento a estos eventos en pacientes con los factores de riesgo descritos anteriormente y suspender inmediatamente la administración de propofol ante la aparición de los signos descritos anteriormente. Se deberán titular todos los agentes terapéuticos o sedantes utilizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para mantener el aporte de oxígeno óptimo y los parámetros hemodinámicos. Los pacientes con presión intracraneal aumentada deberán recibir tratamiento adecuado para soportar la presión de perfusión cerebral de la infusión durante estas modificaciones del tratamiento.

Se recuerda al médico que prescriba que, si es posible, no se exceda la dosis de 4 mg/kg/h de propofol.

Deberá tenerse especial cuidado en pacientes con trastornos del metabolismo de lípidos y en otras condiciones donde las emulsiones lipídicas deban ser utilizadas con precaución.

Se recomienda que los niveles de lípidos en sangre sean monitoreados si se administra propofol a pacientes que tienen un especial riesgo de sobrecarga de grasa. La administración de propofol se debe ajustar de manera apropiada si el monitoreo indica que la grasa no está siendo adecuadamente eliminada del cuerpo. Si el paciente está recibiendo otro lípido intravenoso simultáneamente, se deberá reducir la cantidad administrada considerando que la cantidad de lípidos infundidos aportados por la formulación de propofol es: 1,00 ml de Fresofol 1% MCT contiene aproximadamente 0,1 g de grasa.

Precauciones adicionales

Se deberá tener precaución al tratar con pacientes con enfermedad mitocondrial. Estos pacientes pueden ser susceptibles a exacerbaciones de su enfermedad cuando se someten a anestesia, cirugía y cuidados intensivos. Se recomienda el mantenimiento de la normotermia, la provisión de carbohidratos y una buena hidratación en estos pacientes. Los signos iniciales de exacerbación de la enfermedad mitocondrial y del "Síndrome de infusión de propofol" pueden ser similares. IF-2022-09366173-APN-DTD#JGM
Fresofol 1% MCT no contiene conservantes antimicrobianos y puede favorecer el crecimiento de microorganismos.

Cuando el propofol deba ser extraído, se deberá hacer de forma aséptica a una jeringa estéril y a un equipo de infusión, inmediatamente después de romper el cierre hermético del vial. La administración debe iniciarse sin demora. Es necesario mantener la asepsia para el propofol y para el equipo de infusión a lo largo del período de infusión. Cualquier fluido que se añada a una línea de propofol debe administrarse cerca de la cánula. Propofol no debe administrarse por medio de un filtro microbiológico. Propofol y toda jeringa que contenga propofol son para un único uso y para un solo paciente. De acuerdo a las pautas establecidas para otras emulsiones lipídicas, una infusión única de propofol no debe exceder las 12 horas. Al finalizar el procedimiento o a las 12 horas, lo que primero suceda, tanto el recipiente con propofol como la línea de infusión se deben desechar y reemplazar de manera apropiada.

Dolor en el sitio de inyección

Para reducir el dolor en el sitio de inyección durante la inducción de la anestesia con Fresofol 1% MCT, puede inyectarse lidocaína antes de la emulsión de propofol. La lidocaína intravenosa no debe utilizarse en pacientes con porfiria aguda hereditaria.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23mg) de sodio por cada 100 ml, es esencialmente "libre de sodio".

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

El propofol ha sido usado en asociación con anestesia espinal y epidural, con premedicación usada habitualmente, agentes bloqueantes neuromusculares, agentes inhalatorios, agentes analgésicos, con los cuales no se han encontrado incompatibilidades farmacológicas. Pueden ser requeridas dosis inferiores de propofol cuando se administra para anestesia general o sedación como adyuvante a las técnicas de anestesia regional. Se ha reportado hipotensión profunda luego de la inducción de anestesia con propofol en pacientes tratados con rifampicina.

Se ha reportado que el uso concomitante de benzodiazepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos inhalatorios prolongan la anestesia y disminuyen el ritmo respiratorio.

Se ha observado una necesidad de disminuir la dosis de propofol en pacientes que están recibiendo midazolam. La administración conjunta de propofol con midazolam es probable que produzca una intensificación de la sedación y la depresión respiratoria. Cuando se usan concomitantemente, se debe considerar la disminución de la dosis de propofol.

Luego de premedicación adicional con opioides, los efectos sedativos del propofol pueden intensificarse y prolongarse y puede haber mayor incidencia y duración de la apnea. Debe tenerse en consideración que el uso concomitante de propofol con premedicación, agentes inhalatorios o analgésicos puede potenciar el efecto anestésico y los efectos secundarios cardiovasculares.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso central (por ej.: alcohol, anestésicos generales, analgésicos narcóticos) resultará en la intensificación de sus efectos sedantes. Cuando Fresofol 1% MCT se combina con depresores centrales administrados parenteralmente, puede ocurrir depresión severa cardiovascular y respiratoria.

Luego de la administración de fentanilo, los niveles sanguíneos de propofol pueden aumentar temporariamente con un incremento de aparición de apnea.

Puede producirse bradicardia y paro cardíaco luego del tratamiento con suxametonium o neostigmina.

Se ha reportado leucoencefalopatía luego de la administración de emulsiones lipídicas, tales como Fresofol 1% MCT en pacientes que recibían ciclosporina.

Se ha observado que es necesario disminuir la dosis de propofol cuando se administra a pacientes en tratamiento con valproato. Cuando se utilizan concomitantemente, puede ser considerada una reducción de la dosis de propofol.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

No se han observado efectos teratogénicos.

Embarazo

La seguridad de propofol durante el embarazo no ha sido establecida. El propofol no debería ser utilizado en mujeres embarazadas a no ser que sea absolutamente necesario. El propofol atraviesa la placenta y puede causar depresión neonatal. Sin embargo, propofol puede utilizarse durante un aborto inducido.

Deben evitarse las dosis elevadas (de más de 2,5 mg propofol/ kg de peso corporal para inducción o 6 mg propofol/ kg de peso corporal/ h para el mantenimiento de la anestesia).

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

Lactancia

Estudios desarrollados en mujeres en periodo de lactancia mostraron que el propofol se excreta en pequeñas cantidades en la leche. Por lo tanto, las madres no deberían amamantar durante 24 horas después de la administración de propofol. Se debe desechar la leche materna producida durante este período.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Se debe advertir a los pacientes que se pueden presentar dificultades en ciertas tareas, como conducir y utilizar maquinaria, durante algún tiempo luego del uso de propofol.

Luego de la administración de Fresofol 1% MCT, el paciente debe permanecer bajo observación durante un periodo apropiado de tiempo. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan vehículos, que no operen máquinas y que no realicen tareas potencialmente peligrosas. No se debe permitir que el paciente se retire a su hogar sin acompañamiento, y se le debe indicar que eviten el consumo de alcohol.

Generalmente, los trastornos inducidos por propofol no se detectan una vez transcurridas más de 12 horas.

REACCIONES ADVERSAS

La inducción y el mantenimiento de la anestesia o sedación con propofol son generalmente suaves con mínima evidencia de excitación. Las reacciones adversas más comunes reportadas son aquellas farmacológicamente predecibles para agentes anestésicos/sedativos, como la hipotensión. La naturaleza, gravedad e incidencia de los efectos adversos observados en pacientes que reciben propofol pueden estar relacionadas con la condición de los mismos y con los procedimientos quirúrgicos o terapéuticos que se están llevando a cabo.

Órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones del Sistema Inmune	Muy Raras (< 1:10.000)	<i>Anafilaxis, que puede incluir angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensión.</i>
Alteraciones metabólicas y nutricionales	Frecuencia desconocida (9)	<i>Acidosis metabólica (5), hiperkalemia (5), hiperlipidemia (5)</i>
Alteraciones siquiátricas	Frecuencia desconocida (9)	<i>Euforia, desinhibición sexual. Abuso de drogas y droga-dependencia (8)</i>

IF 2022-09366173-APN-DTD#JGM

Alteraciones del sistema nervioso	Frecuentes (< 1:10, ≥ 1:100)	<i>Dolor de cabeza durante la fase de recuperación</i>
	Raros (< 1:1000, ≥ 1:10.000)	<i>Movimientos epileptiformes incluyendo convulsiones y opistótonos durante la inducción, mantenimiento y recuperación. Vértigo, temblores y sensaciones de frío durante el periodo de recuperación.</i>
	Muy raros (< 1:10.000)	<i>Casos de inconciencia postoperatoria</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Movimientos involuntarios</i>
Alteraciones cardíacas	Frecuentes (< 1:10, ≥ 1:100)	<i>Bradicardia (1) y taquicardia durante inducción</i>
	Muy raros (< 1:10.000)	<i>Edema pulmonar</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Arritmia cardíaca (5), falla cardíaca (5) (7)</i>
Alteraciones vasculares	Frecuentes (< 1:10, ≥ 1:100)	<i>Hipotensión(2)</i>
	Poco frecuentes (<1:100, ≥ 1:1000)	<i>Trombosis y flebitis</i>
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Frecuentes (<1:10, ≥ 1:100)	<i>Durante inducción apnea transitoria, tos, hipo.</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Depresión respiratoria (dosis dependiente)</i>
Alteraciones gastrointestinales	Frecuente (< 1:10, ≥ 1:100)	<i>Náuseas o vómitos durante el periodo de recuperación.</i>
	Muy raros (< 1:10.000)	<i>Pancreatitis.</i>
Alteraciones hepatobiliares	Frecuencia desconocida (9)	<i>Hepatomegalia (5)</i>
Alteraciones musculoesqueléticas o del tejido conectivo	Frecuencia desconocida (9)	<i>Rabdomiolisis (3) (5)</i>
Alteraciones renales y urinarias	Muy Raros (< 1:10.000)	<i>Decoloración de la orina después de una administración prolongada</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Insuficiencia Renal (5)</i>
Alteraciones del aparato reproductor y mama	Frecuencia desconocida (9)	<i>Prurito</i>

Alteraciones generales y del sitio de administración	Muy frecuentes (> 1:10)	<i>Dolor local durante la inducción (4)</i>
	Muy raros (<1:10.000)	<i>Necrosis en los tejidos (10) luego de la administración extravascular accidental.</i>
	Frecuencia desconocida (9)	<i>Dolor local, hinchazón luego de la administración extravascular accidental.</i>
Investigaciones	Frecuencia desconocida (9)	<i>ECG tipo Brugada (5) (6)</i>
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Muy raros (<1:10.000)	<i>Fiebre postoperatoria</i>

(1) Las bradicardias graves son raras. Ha habido reportes aislados de progresión a asistolia.

(2) Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de fluidos intravenosos y una disminución en la velocidad de administración de propofol.

(3) Muy raramente se han reportado casos de rabdomiolisis en los que propofol ha sido administrado a dosis mayores a 4 mg/kg/h para la sedación en la unidad de cuidados intensivos.

(4) Puede minimizarse utilizando las venas más grandes del antebrazo y fosa antecubital. El dolor local por propofol 1% puede minimizarse con la coadministración de lidocaína.

(5) Las combinaciones de estos efectos, reportados como "Síndrome de infusión de propofol", pueden ser vistos en pacientes gravemente enfermos que generalmente tienen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de los efectos (ver advertencias).

(6) ECG de tipo Síndrome de Brugada – segmento ST elevado, onda T invertida

(7) Insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva (en algunos casos con resultados fatales) en adultos. La insuficiencia cardíaca en esos casos, generalmente, no respondió al tratamiento inotrópico de soporte.

(8) Abuso y dependencia del propofol, mayormente por parte de profesionales de la salud.

(9) No conocido ya que no se puede determinar con los datos disponibles.

(10) Se ha reportado necrosis donde la viabilidad del tejido se ha deteriorado.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosificación accidental podría causar depresión cardiorrespiratoria. La depresión respiratoria debe ser tratada por ventilación artificial con oxígeno. La depresión cardiovascular requerirá bajar la cabeza del paciente y, en casos severos, deberán emplearse expansores plasmáticos y agentes vasopresores.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo ampolla con 20 ml de emulsión x1, x 5 y x 10.

Envase conteniendo vial con 20 ml de emulsión x1, x5 y x10.

Envase conteniendo vial con 50 ml de emulsión x1, x10 y x15.

Envase conteniendo vial con 100 ml de emulsión x1, x10 y x15.

Conservar por debajo de 25° C. No congelar.

IF-2022-09366173-APN-DTD#JGM

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 54426

Elaborado por:
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
A-8055, Graz
Austria

Importado y comercializado por:
Fresenius Kabi S.A.
Cabildo 2677 Piso 10 – Buenos Aires
1428 -Argentina
Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica

Fecha de última revisión:

Nota: El contenido del prospecto es idéntico para el producto fabricado en Suecia donde deberá leerse:

Industria Sueca
Fabricado por:
Fresenius Kabi AB
Rapsgatan 7
S-75174 Uppsala
Suecia



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-79906999 - FRESENIUS - Prospectos 1% - Certificado N54.426.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.09 17:16:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.09 17:16:34 -03:00