



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº

5647

BUENOS AIRES, 27 SEP 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013341-12-5 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 / PROPOFOL, forma farmacéutica y concentración: EMULSIÓN INYECTABLE, 200 mg/20 ml; 500 mg/50 ml, autorizado por el Certificado Nº 38.629.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 113 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

[Handwritten initials]



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº

5647

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 29 a 67, desglosando de fojas 29 a 41, para la Especialidad Medicinal denominada DIPRIVAN / PROPOFOL, forma farmacéutica y concentración: EMULSIÓN INYECTABLE, 200 mg/20 ml; 500 mg/50 ml, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 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 Nº 1-0047-0000-013341-12-5

DISPOSICIÓN Nº

nc

5647


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.

G



PROYECTO DE PROSPECTO

DIPRIVAN®
PROPOFOL 1%
Emulsión Inyectable

Industria Italiana

Venta bajo receta archivada

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

COMPOSICION

Cada ampolla de 20 ml contiene

Propofol 200 mg. Excipientes: Aceite de soja; Fosfátido de huevo purificado; Edetato disódico; Glicerol; Hidróxido de sodio c.s.p. pH requerido; Agua para inyección c.s.p.

Cada frasco ampolla de 50 ml contiene

Propofol 500 mg. Excipientes: Aceite de soja; Fosfátido de huevo purificado; Edetato disódico; Glicerol; Hidróxido de sodio c.s.p. pH requerido; Agua para inyección c.s.p.

Cada jeringa prellenada de 50 ml con conector, contiene

Propofol 500 mg. Excipientes: Aceite de soja; Fosfátido de huevo purificado; Edetato disódico; Glicerol; Hidróxido de sodio c.s.p. pH requerido; Agua para inyección c.s.p.

ACCION TERAPÉUTICA

Código ATC: N01AX10.

Anestésico general.

INDICACIONES

DIPRIVAN® 1% es un anestésico general intravenoso de corta duración para:

- Inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños >1 mes de edad.
- Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos, solo o en combinación con anestesia local o regional en adultos y niños >1 mes de edad.
- Sedación de pacientes ventilados >16 años de edad que reciben cuidados intensivos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

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, al igual que el de todos los anestésicos generales, no se ha interpretado completamente.

Sin embargo, se cree que propofol produce efectos sedativos / anestésicos por la modulación positiva de la función inhibidora del neurotransmisor GABA a través de los receptores GABA_A de canal de unión.


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

CH



En general, cuando se administra **DIPRIVAN**[®] 1% para la inducción y el mantenimiento de la anestesia, se observan disminuciones de la presión arterial media y ligeras modificaciones de la frecuencia cardiaca. 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**[®] 1%, los efectos son cualitativamente similares a los de otros agentes anestésicos intravenosos y pueden manejarse en la práctica clínica fácilmente.

DIPRIVAN[®] 1% 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, náusea y vómitos post-quirúrgicos.

En general, las náuseas y vómitos post-quirúrgicos después de la anestesia con **DIPRIVAN**[®] 1% 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[®] 1% 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 finalización de una infusión puede describirse por medio de un modelo abierto de tres compartimientos con rápida distribución (vida media de 2 a 4 minutos), eliminación rápida (vida media 30 a 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 a 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**[®] 1% 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**[®] 1%.

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 <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=8), 38,7 ml/min/kg (11-43 meses)

4

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

5 6 7 7



(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).

El propofol es una droga de la cual se ha obtenido una gran experiencia clínica. La información relevante para el prescriptor es provista en las distintas secciones de este prospecto.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Generalmente se requieren analgésicos suplementarios, junto con **DIPRIVAN®**.

Inducción de Anestesia General

Adultos

En pacientes no premedicados y premedicados, se recomienda que **DIPRIVAN®** 1% se titule (aproximadamente 4 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®** 1%. La dosis total requerida puede reducirse disminuyendo la velocidad de administración (2 a 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 2 ml [20 mg] cada 10 segundos).

Ancianos

El requerimiento de dosis en ancianos se reduce para inducción de anestesia con **DIPRIVAN®** 1%. 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®** 1% para inducción de anestesia en niños menores de 1 mes.

Cuando se emplea para la inducción de anestesia en niños, se recomienda administrar **DIPRIVAN®** 1% 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®** 1% para inducción de anestesia. El requerimiento puede ser mayor en niños menores de 1 mes (2,5-4 mg/kg peso corporal). Se recomienda dosis menores en niños de grados ASA 3 y 4.

Mantenimiento de Anestesia General

Adultos

Se puede mantener la anestesia administrando **DIPRIVAN®** 1% ya sea por infusión continua o por medio de inyecciones en bolo repetidas para prevenir signos clínicos de anestesia suave. La recuperación de la anestesia es generalmente rápida y es por lo tanto importante mantener la administración de **DIPRIVAN®** 1% hasta el final del procedimiento.

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

Inyecciones en bolo repetidas: Puede administrarse un incremento de 25 mg (2,5 ml) a 50 mg (5,0 ml) de acuerdo con la necesidad clínica si se utiliza una técnica de inyección en bolo repetida.

G



Ancianos

Cuando se utiliza **DIPRIVAN**[®] 1% para el mantenimiento de la anestesia, la velocidad de infusión o "concentración objetivo (target)" 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**[®] 1% para el mantenimiento de anestesia en niños menores de 1 mes de edad.

Se puede mantener la anestesia administrando **DIPRIVAN**[®] 1% por infusión para mantener la anestesia profunda requerida. La velocidad de administración requerida varía considerablemente entre pacientes, pero velocidades de aproximadamente 9 a 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.

Sedación Durante Terapia Intensiva

Adultos

Se aconseja administrar **DIPRIVAN**[®] 1% por infusión continua para la sedación durante el 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**[®] 1% (Ver Advertencias y Precauciones). No está indicado **DIPRIVAN**[®] 1% para la sedación en terapia intensiva de pacientes de 16 años o menores (Ver Contraindicaciones).

Se puede diluir **DIPRIVAN**[®] 1% con dextrosa 5% (Ver "Dilución y Co-Administración" en el cuadro a continuación).

Se recomienda realizar un monitoreo de los niveles sanguíneos de lípidos en caso que se administre **DIPRIVAN**[®] 1% a pacientes que puedan presentar un riesgo particular de sobrecarga de lípidos. Se debe ajustar la administración de **DIPRIVAN**[®] 1% si el monitoreo indica un aclaramiento lipídico inadecuado 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**[®] 1%; 1,0 ml de **DIPRIVAN**[®] 1% contiene aproximadamente 0,1 g de lípidos.

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**[®] 1% 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

Está contraindicado **DIPRIVAN**[®] 1% para la sedación de niños ventilados de 16 años o menores que reciben cuidado intensivo.

Sedación para Procedimientos Quirúrgicos y de Diagnóstico

Adultos

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

4

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



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

El mantenimiento de la sedación puede acompañarse del ajuste de infusión de **DIPRIVAN**[®] 1% al nivel deseado de sedación – la mayoría de los pacientes requerirán 1,5 a 4,5 mg/kg/h. Además de la infusión, la administración en bolo de 10 a 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**[®] 1% para sedación, la velocidad de infusión o "concentración target" 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 1% para procedimientos quirúrgicos o diagnósticos en niños menores de 1 mes.

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 1% para la aparición de la sedación. El mantenimiento de la sedación puede acompañarse del ajuste de infusión de Diprivan 1% al nivel de sedación deseado. La mayoría de los pacientes requieren 1,5-9 mg/kg/h de Diprivan 1%. Se puede complementar la infusión con administración en bolo de hasta 1 mg/kg peso corporal si se requiere una aumento rápido de la profundidad de la sedación.

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

Administración

DIPRIVAN[®] 1% no posee propiedades analgésicas y por lo tanto se requieren generalmente agentes analgésicos complementarios además de **DIPRIVAN**[®] 1%.

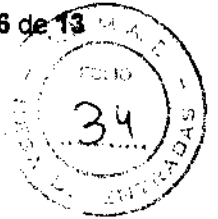
Para infusión, **DIPRIVAN**[®] 1% puede utilizarse sin diluir en frascos de vidrio, jeringas de plástico o diluido con dextrosa 5% (Infusión intravenosa BP) solamente, en bolsas de infusión de PVC o frascos de vidrio para infusión. Las diluciones, que no deben exceder 1 en 5 (2 mg de propofol por ml) deben prepararse de manera aséptica inmediatamente antes de la administración y deben utilizarse dentro de las 6 horas a partir de la preparación.

Se recomienda que al utilizar **DIPRIVAN**[®] 1% diluido, el volumen de Dextrosa 5% removido de la bolsa de infusión durante el proceso de dilución se reemplace completamente por **DIPRIVAN**[®] 1% emulsión. (Ver Dilución y Co-administración en la tabla siguiente).

La dilución puede utilizarse con varias técnicas de control de la infusión, pero un equipo de administración solo no evitará el riesgo de una infusión accidental descontrolada de grandes volúmenes de **DIPRIVAN**[®] 1% diluido. La línea de infusión debe incluir una bureta, un cuentagotas o una bomba volumétrica. Debe considerarse el riesgo de infusión descontrolada al decidir la cantidad máxima de **DIPRIVAN**[®] 1% en la bureta.

Cuando se utiliza **DIPRIVAN**[®] 1% sin diluir 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.

DIPRIVAN[®] 1% puede administrarse por medio de una Y cerca del sitio de inyección de 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.

La jeringa precargada de vidrio (PFS) posee una menor resistencia a la fricción que las jeringas desechables de plástico y funciona de forma más sencilla. Por tanto, si se administra **DIPRIVAN**[®] 1% mediante una jeringa precargada mantenida en la mano, no se debe abrir la vía entre la jeringa y el paciente si no se está atento a dicha administración.

Cuando se emplee la presentación en jeringa precargada en una bomba de jeringa, se debe asegurar que exista una compatibilidad apropiada. En particular, dicha bomba deberá ser diseñada para evitar el efecto sifón y deberá contar con una alarma de oclusión a una presión no superior a 1000 mm Hg. Si se emplea una bomba programable o equivalente que cuente con opciones para el uso de diferentes jeringas, elegir entonces los modelos "PLASTIPAK B-D" 50/60 ml cuando se utilicen las jeringas precargadas de **DIPRIVAN**[®] 1%.

DIPRIVAN[®] 1% puede mezclarse con una inyección de alfentanil. Se puede premezclar Diprivan 1% con una inyección que contenga 500 µg/ml de alfentanilo en una proporción de 20:1 a 50:1 v/v. Las mezclas se deben realizar mediante una técnica estéril y emplearse en el plazo de 6 horas tras su preparación.

Para reducir el dolor que causa la inyección inicial, **DIPRIVAN**[®] 1% puede mezclarse con Lidocaína Inyectable 0,5% ó 1% libre de conservantes; (Ver Dilución y Co-Administración en la tabla siguiente).

Se proporciona a continuación una guía sobre las concentraciones target de propofol. En vista de la variabilidad entre pacientes en cuando a la farmacocinética y farmacodinamia de propofol, en pacientes premedicados y no premedicados la concentración target de propofol debe ajustarse en función de la respuesta del paciente para alcanzar la profundidad de la anestesia requerida.

Inducción y Mantenimiento de la Anestesia General

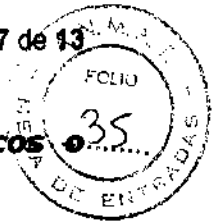
En pacientes adultos menores de 55 años, la anestesia generalmente se puede inducir con concentraciones target de propofol en el orden de 4 a 8 µg/ml. Se recomienda una concentración target inicial de 4 µg/ml en pacientes premedicados y se recomienda una concentración target inicial de 6 µg/ml en pacientes no premedicados. El tiempo de inducción con estos targets es generalmente entre 60 a 120 segundos. Blancos más altos permitirán una inducción de anestesia más rápida pero pueden asociarse con una depresión hemodinámica y respiratoria pronunciada. En pacientes mayores de 55 años y en pacientes grados ASA 3 y 4 se debe utilizar una concentración target inicial más baja. La concentración target puede aumentarse de 0,5 a 1,0 µg/ml a intervalos de 1 minuto para alcanzar una inducción gradual de anestesia.

Generalmente se necesitará una analgesia complementaria y el grado de reducción de las concentraciones para el mantenimiento de la anestesia dependerá de la cantidad de analgesia administrada en forma concomitante. Las concentraciones target de propofol del orden de 3 a 6 µg/ml mantienen generalmente una anestesia satisfactoria.

La concentración prevista de propofol al despertar es generalmente del orden de 1,0 a 2,0 µg/ml y dependerá de la cantidad de analgesia administrada durante el mantenimiento.

Sedación durante cuidado intensivo

Generalmente, se requerirán concentraciones target de propofol en sangre del orden de 0,2 a 2,0 µg/ml. La administración debe comenzar con una dosis target baja y debe ajustarse en función de la respuesta del paciente para alcanzar el grado de sedación deseado.



Dilución y Co-Administración de DIPRIVAN® 1% con otros Fármacos Soluciones para Infusión (Ver Precauciones Adicionales).

Técnica de Co-Administración	Aditivo o Diluyente	Preparación	Precauciones
Pre-mezcla	Dextrosa 5% Infusión Intravenosa	Mezclar 1 parte de DIPRIVAN® 1% con hasta 4 partes de Dextrosa 5% Infusión Intravenosa B.P en bolsas de PVC o frascos de vidrio para infusión. Cuando se diluye en bolsas de PVC, se recomienda que la bolsa esté llena y que la dilución se prepare extrayendo un volumen de la solución de infusión reemplazándolo por un volumen equivalente de DIPRIVAN® 1%.	Preparar la mezcla asépticamente inmediatamente antes de la administración. La mezcla permanece estable hasta 6 horas.
	Clorhidrato de lidocaína inyectable (0.5% ó 1% sin conservantes)	Mezclar 20 partes de DIPRIVAN® hasta con 1 parte de 0.5% ó 1% de clorhidrato de lidocaína inyectable	Preparar la mezcla asépticamente inmediatamente antes de la administración. Uso para inducción solamente.
	Alfentanilo inyectable (500 µg/ml)	Mezclar DIPRIVAN® 1% con alfentanilo inyectable en una proporción de 20:1 a 50:1 p/p	Preparar la mezcla asépticamente; utilizar dentro de las 6 horas de preparación
Co-administración por medio de un conector Y	Dextrosa 5% Infusión intravenosa	Co-administración por medio de conector Y	Colocar el conector Y cerca del sitio de inyección
	Cloruro de sodio 0,9% infusión intravenosa	Igual que arriba	Igual que arriba
	Dextrosa 4% y cloruro de sodio 0.18% infusión intravenosa	Igual que arriba	Igual que arriba

CONTRAINDICACIONES

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

DIPRIVAN® 1% está contraindicado para sedación en cuidado intensivo de pacientes de 16 años o menores (Ver Advertencias y Precauciones).

DIPRIVAN® 1% contiene aceite de soja y no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad al maní o a la soja.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

DIPRIVAN® 1% debe ser administrado por profesionales entrenados en anestesia o, en su caso, por médicos entrenados en el cuidado de pacientes en Terapia

CLAUDIA BRUNO MACHADO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261

5647



Intensiva. 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® 1%** no debe ser administrado por la persona que realiza el procedimiento quirúrgico o de diagnóstico.

Se reportó abuso de **DIPRIVAN® 1%**, predominantemente por profesionales de la salud. Al igual que otros anestésicos generales, la administración de **DIPRIVAN® 1%** sin el cuidado de las vías respiratorias puede resultar en complicaciones respiratorias fatales.

Cuando se administra **DIPRIVAN® 1%** 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.

Al igual que con otros agentes de sedación, cuando se utiliza **DIPRIVAN®** para sedación durante procedimientos quirúrgicos, el paciente puede 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® 1%**. Muy raramente, el uso de **DIPRIVAN® 1%** 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® 1%** no se detecta generalmente hasta después de 12 horas. Los efectos de **DIPRIVAN® 1%**, 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® 1%** depende del flujo sanguíneo, por lo tanto, la medicación concomitante que la depuración de **DIPRIVAN® 1%**.

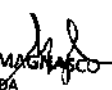
DIPRIVAN® 1% carece de actividad vagolítica y se asoció con reportes de bradicardia (ocasionalmente profundo) y también asistolia. Se debe considerar la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción, o durante el mantenimiento de la anestesia, especialmente en situaciones donde predomine el tono vagal o cuando se utiliza **DIPRIVAN® 1%** conjuntamente con otros agentes que probablemente causen bradicardia.

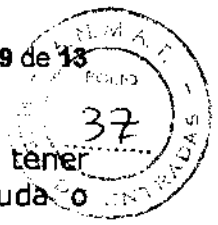
Al igual que con otros anestésico intravenosos y agentes de sedación, se debe instruir a los pacientes a no consumir alcohol antes y durante por lo menos 8 horas después de la administración de **DIPRIVAN® 1%**.

Se debe utilizar **DIPRIVAN® 1%** con precaución cuando se utiliza para la sedación de pacientes que se someten a algunos procedimientos donde los movimientos espontáneos son particularmente indeseables, como la cirugía oftálmica.

Al igual que con otros agentes intravenosos de sedación, cuando se administra **DIPRIVAN® 1%** junto con depresores del sistema nervioso central, como analgésicos potentes, se debe considerar que el efecto sedativo puede intensificarse al igual que la posibilidad de depresión respiratoria o cardiovascular severas.

4


CLAUDIA BRUNO MAGAÑA
APODERADA
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A



Durante la administración en bolo para procedimientos quirúrgicos, se debe tener una precaución extrema en los pacientes con insuficiencia pulmonar aguda o depresión respiratoria.

El uso concomitante de depresores del sistema nervioso central, ej. Alcohol, anestésicos generales, analgésicos narcóticos resultarán en una acentuación de los efectos de sedación. Cuando se combina **DIPRIVAN**[®] 1% con los fármacos depresores centralmente administrados por vía parenteral, puede producir depresión respiratoria y cardiovascular severa. Se recomienda que **DIPRIVAN**[®] 1% se administre después del analgésico y se debe ajustar la dosis cuidadosamente a la respuesta del paciente (Ver Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción).

Durante la inducción de anestesia, puede producirse hipotensión y apnea transitoria dependiendo de la dosis y el uso de pre-medicamentos y otros agentes.

Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de soluciones intravenosas y la reducción de la velocidad de la administración de **DIPRIVAN**[®] 1% durante el período de mantenimiento anestésico.

Antes de dar el alta al paciente es necesario un período adecuado para asegurar la recuperación completa después de la anestesia general. Muy raramente, el uso de **DIPRIVAN**[®] 1% 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. Existe el riesgo de convulsión cuando se administra **DIPRIVAN**[®] 1% a un paciente epiléptico.

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.

El riesgo de hiperactividad vagal relativa puede verse incrementada porque **DIPRIVAN**[®] 1% carece de actividad vagolítica; se ha asociado con reportes de bradicardia (ocasionalmente profunda) y 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**[®] 1% conjuntamente con otros agentes que probablemente causen bradicardia.

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.

No se recomienda el uso con el tratamiento electroconvulsivo.

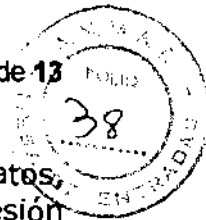
Al igual que con otros anestésicos, puede producirse desinhibición sexual durante la recuperación.

No se recomienda **DIPRIVAN**[®] 1% para anestesia general en niños menores de 1 mes de edad. No se ha demostrado la seguridad y eficacia de **DIPRIVAN**[®] 1% 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.

No se recomienda **DIPRIVAN**[®] 1% para uso en neonatos para inducción o mantenimiento de anestesia. Los datos de uso "fuera de prospecto" indican que si

CLAUDIA BRUNO MAGRASSO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. Nº 12261
AstraZeneca S.A.

4



se aplica el régimen de dosis pediátrica (1 mes a 16 años de edad) en neonatos, puede producirse una sobredosis relativa que puede resultar en depresión cardiovascular.

Se han recibido reportes muy raros de eventos de acidosis metabólica, rabdomiólisis, hipercalcemia y/o insuficiencia cardíaca progresiva rápida (en algunos casos con resultado fatal) en adultos que fueron tratados durante más de 58 horas con dosis superiores a 5 mg/kg/h. Esto excede la dosis máxima de 4 mg/kg/h actualmente recomendada para sedación en la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes afectados eran principalmente (pero no solamente) pacientes con lesiones serias en la cabeza con presión intracraneal (PIC) elevada. La insuficiencia cardíaca en tales casos generalmente no tuvo respuesta en cuanto al tratamiento inotrópico de respaldo. Se recomienda a los médicos tratantes de ser posible no exceder la dosificación de 4 mg/kg/h. Los que prescriben deben estar alertas en cuanto a estas posibles reacciones adversas y considerar la reducción de dosis de **DIPRIVAN**[®] 1% o el cambio a un sedante alternativo ante el primer signo de aparición de síntomas. Los pacientes con PIC elevada deben recibir tratamiento apropiado para soporte de la presión cerebral de perfusión durante estas modificaciones del tratamiento.

DIPRIVAN[®] 1% contiene 0,018 mmol de sodio por ml.

EDTA es un quemador de iones metálicos, incluyendo el zinc. La necesidad de zinc suplementario debe considerarse durante la administración prolongada de **DIPRIVAN**[®] 1%, particularmente en pacientes con predisposición a deficiencia de zinc, tales como aquellos con quemaduras, diarrea y/o sepsis mayor.

Precauciones adicionales

DIPRIVAN[®] 1% no contiene conservantes antimicrobianos y favorece el crecimiento de microorganismos. Cuando **DIPRIVAN**[®] 1% 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**[®] 1% como para el equipo de infusión durante el período de infusión. Cualquier fármaco o solución que se agregue a la línea de **DIPRIVAN**[®] 1% debe administrarse cerca del sitio de la cánula. No se debe administrar **DIPRIVAN**[®] 1% a través de un filtro microbiológico.

DIPRIVAN[®] 1% y cualquier jeringa que contenga **DIPRIVAN**[®] 1% son para uso único en un solo paciente. Para uso en mantenimiento a largo plazo de anestesia o sedación en cuidados intensivos, se recomienda que la línea de infusión y el reservorio de **DIPRIVAN**[®] 1% sean desechados y reemplazados a intervalos regulares.

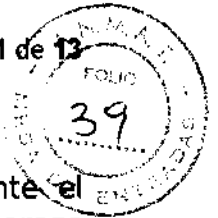
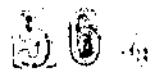
INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

DIPRIVAN[®] 1% ha sido utilizado en combinación con la anestesia espinal y epidural y con premedicación, bloqueadores neuromusculares, agentes inhalados y agentes analgésicos de uso habitual; no indicó incompatibilidad farmacológica. Pueden requerirse dosis bajas de **DIPRIVAN**[®] 1% cuando se utiliza la anestesia general como complemento de las técnicas anestésicas regionales.

La administración concomitante de otros depresores del SNC tales como fármacos de pre-medicación, agentes inhalatorios, agentes analgésicos, puede agregarse a los efectos sedativos, anestésicos y depresores cardiorrespiratorios del propofol (Ver Advertencias y Precauciones).


CLAUDIA BRUNI MAGNASCIO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

4



Embarazo y lactancia

Embarazo: No se ha establecido la seguridad de **DIPRIVAN® 1%** durante el embarazo. Por lo tanto, **DIPRIVAN® 1%** no debería utilizarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. Sin embargo, **DIPRIVAN® 1%** ha sido utilizado durante la terminación del embarazo en el primer trimestre.

Obstetricia: **DIPRIVAN® 1%** atraviesa la placenta y puede asociarse con depresión neonatal. No debe utilizarse para anestesia obstétrica salvo que sea claramente necesario.

Lactancia: No se ha establecido la seguridad para el lactante después de la administración de **DIPRIVAN® 1%** en madres que amamantan.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas

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.

REACCIONES ADVERSAS

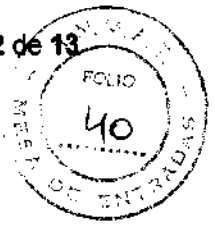
General

Generalmente, la inducción de la anestesia es suave con signos mínimos de excitación. Las reacciones adversas más comúnmente reportadas son las reacciones adversas farmacológicamente previsibles de un agente anestésico, tales como la hipotensión. Dada la naturaleza de la anestesia y de los pacientes en cuidados intensivos, los eventos reportados con la anestesia y el cuidado intensivo también pueden estar relacionados con los procedimientos realizados o el estado del receptor.

Muy frecuente (>1/10)	<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>	Dolor local en la inducción ⁽¹⁾
Frecuente (>1/100, <1/10)	<i>Trastorno vascular:</i>	Hipotensión ⁽²⁾
	<i>Trastornos cardiacos:</i>	Bradicardia ⁽³⁾
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i>	Apnea transitoria durante la inducción
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Náuseas y vómitos durante la fase de recuperación
	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Cefalea durante la fase de recuperación
Poco frecuente (<1/10000)	<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:</i>	Síntomas de abstinencia en niños ⁽⁴⁾
	<i>Trastornos vasculares:</i>	Enrojecimiento en niños ⁽⁴⁾
Rara (>1/10000, <1/1000)	<i>Trastornos vasculares:</i>	Trombosis y flebitis
Muy raras (<1/10000)	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Movimientos epileptiformes, incluyendo convulsiones y opistótonos durante inducción, mantenimiento y recuperación
	<i>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	Rabdomiólisis ⁽⁵⁾
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Pancreatitis
	<i>Lesiones, intoxicaciones y</i>	Fiebre post-quirúrgica


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

64



<i>complicaciones de procedimiento:</i>	
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	Decoloración de la orina, después de una administración prolongada
<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Anafilaxis - puede incluir angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensión
<i>Trastornos del sistema reproductivo y de la mama:</i>	Desinhibición sexual
<i>Trastornos cardiacos:</i>	Edema pulmonar
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Inconsciencia post-quirúrgica:

- (1) Puede minimizarse utilizando las venas más grandes del antebrazo y fosa antecubital. Con **DIPRIVAN®** 1% el dolor local también puede minimizarse mediante la co-administración de lidocaína.
- (2) Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de soluciones intravenosas y la reducción de la velocidad de administración de **DIPRIVAN®** 1%.
- (3) Son raras las bradicardias serias. Se han reportado casos aislados de progresión a asistolia.
- (4) Después de la suspensión abrupta de **DIPRIVAN®** 1% durante cuidados intensivos.
- (5) Se han reportado raramente casos de rabdomiólisis después de la administración de **DIPRIVAN®** 1% a dosis mayores de 4 mg/kg/hora para sedación en terapia intensiva.

Se ha reportado edema pulmonar, hipotensión, asistolia, bradicardia y convulsiones. En casos muy raros, se observó rabdomiólisis, acidosis metabólica, hipercalemia o insuficiencia cardíaca, algunas veces con resultados fatales cuando se administró propofol a dosis superiores a 4 mg/kg/h para sedación en la unidad de cuidados intensivos (Ver Advertencias y precaución).

Los reportes de uso fuera de lo indicado en el prospecto de **DIPRIVAN®** para la inducción de anestesia en neonatos indican que puede producirse depresión cardiorrespiratoria si se aplica el régimen de dosis pediátrica.

Local

El dolor local que puede producirse durante la fase de inducción de anestesia con **DIPRIVAN®** 1% puede minimizarse con la co-administración de lidocaína (Ver Posología y Modo de Administración) y por 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.

INCOMPATIBILIDADES

Los agentes bloqueadores neuromusculares atracurio y mivacurio no deben administrarse a través de la misma línea intravenosa que **DIPRIVAN®** 1% sin enjuagarla previamente.

SOBREDOSIS

Es probable que la sobredosis accidental cause depresión cardiorrespiratoria. Esta debe tratarse mediante ventilación artificial con oxígeno. La depresión cardiovascular, puede requerir el descenso de la cabeza del paciente y si fuera severa, la administración de expansores plasmáticos o agentes vasopresores.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

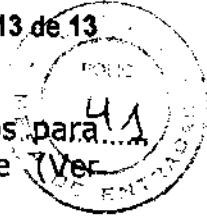
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANEJO

Agitar los envases antes de utilizarlos.

La parte sobrante de contenido después del uso debe desecharse.


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 ABODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA



DIPRIVAN® 1% no debe mezclarse antes de la administración con líquidos para inyección o infusión que no sean Dextrosa 5% o Lidocaína Inyectable (Ver Administración).

MODO DE CONSERVACION

DIPRIVAN® 1% debe conservarse entre 2°C y 25°C, en su envase original. No congelar.

PRESENTACIONES

2, 5 y 10 ampollas de 20 ml c/u para inyección intravenosa. Frasco ampolla x 50 ml y jeringa prellenada x 50 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

NO UTILICE MEDICAMENTOS, NI CAMBIE O ALTERE SU DOSIFICACION SIN CONSULTAR A SU MEDICO.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 38.629.

Elaborado en:

Viale Dell'Industria 3, Caponago, I-20040- Italia.

Acondicionado en:

Primario: Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido

Secundario: Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

AstraZeneca S.A.

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

Directora Técnica: Nélide De Benedetti- Farmacéutica.

DIPRIVAN® es marca registrada del Grupo de Compañías AstraZeneca

Fecha revisión: Junio 2012 (UK SmPC Rev. 19/01/2012)

Disposición ANMAT Nro.:

4


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