

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

| | |
|--|--|
| Nombre del producto: | DIPRIVAN 2 % |
| Forma farmacéutica: | Emulsión para inyección e infusión IV |
| Fortaleza: | 20 mg/mL |
| Presentación: | Estuche por una jeringa prellenada de vidrio incoloro con 50 mL con diprifusor. |
| Titular del Registro Sanitario, país: | ASPEN LABS S.A. DE C.V., Ciudad de México, México. CORDEN PHARMA S.P.A, Caponago, Italia. Producto terminado |
| Fabricante, país: | ASTRAZENECA U.K. LIMITED, Cheshire, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Acondicionador |
| Número de Registro Sanitario: | M-19-008-N01 |
| Fecha de Inscripción: | 18 de febrero de 2019 |
| Composición: | |
| Cada mL contiene: | |
| Propofol | 20,0 mg |
| Aceite de soya refinado | 100 mg |
| Fosfatido de huevo purificado | |
| Glicerol | |
| Hidróxido de sodio | 22,5 mg |
| Edetato disódico | |
| Agua para inyección | |
| Plazo de validez: | 24 meses |
| Condiciones de almacenamiento: | Almacenar por debajo de 25 °C. No congelar. |

Indicaciones terapéuticas:

DIPRIVAN es un anestésico intravenoso general de acción corta, indicado para, Diprivan 10 mg/ml:

La inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños mayores de un mes de edad.

La sedación para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, solo o en combinación con anestesia local o regional en adultos y niños mayores de un mes de edad.

La sedación de pacientes mayores de 16 años de edad sometidos a ventilación asistida en la unidad de cuidados intensivos.

Diprivan 20 mg/ml:

La inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños mayores de 3 años de edad.

La sedación para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, solo o en combinación con anestesia local o regional en adultos y niños mayores de 3 años de edad.

La sedación de pacientes mayores de 16 años de edad sometidos a ventilación asistida en la unidad de cuidados intensivos.

Contraindicaciones:

Diprivan no debe ser administrado:

En pacientes con hipersensibilidad conocida al Propofol, a la soja, al cacahuete o a alguno de los excipientes de Diprivan.

En pacientes de 16 años o menores de esta edad para la sedación en cuidados intensivos (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo", en la sección Advertencias y Precauciones.).

Para la sedación de niños menores de 3 años con infecciones virales de vías respiratorias que reciben cuidados intensivos.

Para la sedación de niños de todas las edades con tos ferina o epiglotitis que reciben cuidados intensivos

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Diprivan deberá ser administrado por personal especializado en anestesia y/o cuidados intensivos. Los pacientes serán continuamente monitorizados y se deberá disponer, en todo momento, de instalaciones para el mantenimiento de una vía respiratoria libre, ventilación artificial, suministro de oxígeno y equipo de reanimación. Diprivan no deberá ser administrado por la persona que vaya a llevar a cabo la técnica diagnóstica o la intervención quirúrgica.

Se han notificado casos de abuso y dependencia de Diprivan, en su mayoría por profesionales sanitarios. Al igual que con otros anestésicos generales, la administración de Diprivan sin control de la función respiratoria puede dar lugar a complicaciones respiratorias mortales.

Cuando Diprivan es administrado para la sedación en intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, los pacientes deberán ser monitorizados de forma continua para detectar los primeros signos de hipotensión, obstrucción respiratoria y desaturación de oxígeno.

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

Al igual que con otros agentes sedantes, cuando se utiliza Diprivan para la sedación durante procedimientos quirúrgicos, pueden tener lugar movimientos involuntarios del paciente. Durante procedimientos que requieren inmovilidad, estos movimientos pueden ser peligrosos para el lugar de la operación. Después del uso de Diprivan, el paciente deberá ser supervisado durante un período adecuado de tiempo, para asegurar una recuperación total. Muy raramente, el empleo de Diprivan puede asociarse al desarrollo de un período de inconsciencia post-quirúrgica, la cual se puede acompañar de un aumento en el tono

muscular. Esto puede estar precedido o no por un período de vigilia. Aunque la recuperación es espontánea, se deberán aplicar los cuidados apropiados de un paciente inconsciente.

Por lo general, las alteraciones inducidas por uso de Diprivan no son detectables a partir de las 12 horas. Los efectos de Diprivan, el procedimiento, la medicación concomitante, la edad y la condición del paciente, deben tomarse en cuenta al aconsejar a los pacientes acerca de:

La conveniencia de salir acompañados del lugar de administración.

El momento de reanudar tareas especializadas o peligrosas, como conducir.

El uso de otros agentes que puedan producir sedación (por ejemplo, benzodiazepinas, opiáceos, alcohol).

Como con otros agentes anestésicos intravenosos, debe tenerse especial cuidado en pacientes con alteraciones cardíacas, respiratorias, renales o hepáticas o en pacientes debilitados o hipovolémicos. El aclaramiento del propofol depende del flujo sanguíneo, por lo tanto, la medicación concomitante que disminuya el gasto cardíaco reducirá también el aclaramiento del propofol.

Diprivan carece de actividad vagolítica; no obstante, ha sido asociado con informes de bradicardia (ocasionalmente profunda) y asistolia. Deberá ser considerada la administración intravenosa de un agente anticolinérgico antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia, en especial en situaciones en las que es probable que predomine el tono vagal o cuando Diprivan es utilizado conjuntamente con otros agentes que habitualmente producen bradicardia.

El uso de propofol 20 mg/ml no está recomendado con la terapia electroconvulsiva. Cuando propofol se administra a un paciente epiléptico, puede haber riesgo de convulsiones. Antes de la anestesia de un paciente epiléptico, deberá controlarse que el paciente haya recibido tratamiento antiepiléptico. Aunque algunos 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.

Se establecerán las precauciones apropiadas en pacientes con trastornos del metabolismo graso y en otras situaciones, en las cuales deben emplearse con prudencia las emulsiones lipídicas.

Los beneficios y riesgos del procedimiento propuesto deben considerarse antes de continuar con el uso repetido o prolongado (> 3 horas) de propofol en niños pequeños (<3 años) y en mujeres embarazadas, ya que ha habido reportes de neurotoxicidad en estudios preclínicos, lo cual puede potencialmente conducir a trastornos del neurodesarrollo en los niños (ver Sección Datos preclínicos y seguridad).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Diprivan en niños recién nacidos ya que esta población de pacientes no ha sido plenamente investigada. Los datos farmacocinéticos (ver sección de Farmacocinética) indican que el aclaramiento se reduce considerablemente en los recién nacidos con una variabilidad entre individuos muy alta. Si se administraran las dosis recomendadas para niños de más edad, podría tener lugar una sobredosis relativa dando lugar a una depresión cardiovascular grave.

No se recomienda la administración de Diprivan 20 mg/ml en niños menores de 3 años de edad, ya que es difícil ajustar esta dosis en niños pequeños debido a los volúmenes extremadamente pequeños que se necesitan.

No debe administrarse propofol a pacientes de 16 años o menores de esta edad para la sedación en cuidados intensivos, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en este grupo de edad (ver sección Contraindicaciones.). Como con otros agentes anestésicos intravenosos, debe tenerse especial cuidado en pacientes con alteraciones cardíacas, respiratorias, renales o hepáticas o en pacientes debilitados o hipovolémicos. El

aclareamiento del propofol depende del flujo sanguíneo, por lo tanto, la medicación concomitante que disminuya el gasto cardíaco reducirá también el aclareamiento del propofol.

Consejos referentes a la gestión en la Unidad de Cuidados Intensivos

El uso de perfusiones de emulsión de propofol para la sedación en cuidados intensivos se ha asociado con un conjunto de alteraciones metabólicas y fallos orgánicos sistémicos que pueden provocar la muerte. Se han notificado casos de combinaciones de los siguientes efectos: acidosis metabólica, rhabdomiólisis, hiperkalemia, hepatomegalia, insuficiencia renal, hiperlipidemia, arritmia cardíaca, ECG tipo Brugada (elevación del segmento ST y curva T invertida) e insuficiencia cardíaca de rápida evolución que por lo general no responde a tratamiento de soporte con inotrópicos. Las combinaciones de estos acontecimientos se han denominado como "síndrome de infusión de propofol". Estos acontecimientos se han observado mayoritariamente en pacientes con lesiones cefálicas graves y en niños con infecciones del tracto respiratorio que han recibido dosis superiores a las recomendadas en adultos para la sedación en unidades de cuidados intensivos.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de estos eventos parecen ser los siguientes: disminución del oxígeno suministrado a los tejidos; lesiones neurológicas graves y/o sepsis; dosis elevadas de uno o varios de los siguientes agentes farmacológicos – vasoconstrictores, esteroides, fármacos inotrópicos y/o propofol (por lo general a dosis de propofol mayores de 4 mg/kg/h durante más de 48 horas).

El equipo médico deberá permanecer alerta ante estos acontecimientos y considerar una disminución de la dosis o la interrupción de la administración de Propofol ante los primeros signos de aparición de los síntomas referidos anteriormente. Todos los agentes sedantes y terapéuticos utilizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), deben ser ajustados para mantener el suministro de oxígeno óptimo y los parámetros hemodinámicos. Se deberá proporcionar tratamiento apropiado a los pacientes con presión intracraneal elevada (PIC), con el fin de mantener la presión de infusión cerebral durante estas modificaciones del tratamiento. Se recuerda a los profesionales sanitarios que, si es posible, no se debe superar la dosis de 4 mg/kg/h.

Se establecerán las precauciones apropiadas en pacientes con trastornos del metabolismo graso y en otras situaciones, en las cuales deben emplearse con prudencia las emulsiones lipídicas. Si se administra Diprivan en pacientes que pueden presentar riesgo de sobrecarga lipídica, se recomienda realizar una monitorización de los niveles sanguíneos de lípidos. La administración de Diprivan deberá ser ajustada adecuadamente, si la monitorización realizada indica que existe un aclareamiento lipídico inadecuado. Si el paciente está recibiendo concomitantemente otro lípido intravenoso, se deberá realizar una reducción de la cantidad de éste, en función del lípido administrado como parte de la formulación de Diprivan, teniendo en cuenta que 1,0 ml de Diprivan contiene 0,1 g de grasa.

Precauciones adicionales

Se debe tener precaución en pacientes con patología mitocondrial. En estos pacientes podría producirse exacerbación de su patología cuando son sometidos a anestesia, a cirugía y a cuidados intensivos. En estos pacientes se recomienda el mantenimiento de normotermia, el aporte de carbohidratos y una buena hidratación. La presentación temprana de exacerbación de la patología mitocondrial y del "síndrome de infusión de propofol" podría ser similar.

Antes de someter a un paciente a un procedimiento quirúrgico o de otro tipo que requiera la administración de cualquier tipo de anestesia, es importante preguntarle si le han diagnosticado predisposición hereditaria de padecer porfiria aguda.

Diprivan no contiene conservantes antimicrobianos y el vehículo puede favorecer el crecimiento de microorganismos. EDTA es un quelante de los iones metálicos, incluyendo zinc. Se deberá considerar la necesidad de un suplemento de zinc durante la administración

prolongada de Diprivan, especialmente en pacientes predispuestos a deficiencia de zinc tales como aquellos con quemaduras, diarrea y/o sepsis grave.

La extracción de Diprivan deberá realizarse asépticamente con jeringa estéril o equipo de administración, inmediatamente después de romper la ampolla o desprecintar el vial, debiéndose iniciar la administración sin demora. Las condiciones asépticas deben ser mantenidas durante todo el período de infusión, tanto para Diprivan como para el equipo de infusión. La adición de cualquier fluido de infusión a la línea de Diprivan debe realizarse próxima a la cánula, no debiendo ser administrado este fármaco utilizando un filtro microbiano.

Los envases deben agitarse antes de su uso.

Diprivan y cualquier ampolla, vial o jeringa conteniendo dicho fármaco son para un solo uso en un único paciente.

De igual forma que en la administración de otras emulsiones lipídicas, una infusión única de Diprivan no debe exceder las 12 horas. Al final del periodo de utilización o a las 12 horas, tan pronto como sea posible, tanto la porción sobrante de Diprivan como la línea de infusión deben ser desechadas y sustituidas adecuadamente. Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio. Contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene aceite de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

Este medicamento contiene glicerol, lo cual puede provocar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Efectos indeseables:

La inducción y el mantenimiento de la anestesia o sedación con propofol suele ser suave y con evidencia mínima de excitación. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son efectos secundarios farmacológicamente predecibles de los agentes anestésicos/sedantes, tales como la hipotensión. La naturaleza, gravedad y la incidencia de acontecimientos adversos observados en pacientes tratados con propofol puede estar relacionada con el estado de los pacientes y con los procedimientos quirúrgicos o terapéuticos a los que están sometidos estos.

Específicamente, se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen a continuación:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras: ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla de reacciones adversas

| Clasificación de Frecuencia órganos del sistema | Reacción adversa |
|--|--|
| <i>Trastornos del sistema inmunológico:</i> Muy raras ($< 1/10.000$) | Reacción anafiláctica que puede incluir angioedema, broncoespasmo, eritema |

e
hipotensión

| | | |
|---|--|--|
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i> | Frecuencia no conocida (9) | Acidosis metabólica (5), hiperkalemia (5), hiperlipidemia (5) |
| <i>Trastornos psiquiátricos:</i> | Frecuencia no conocida (9) | Euforia, abuso del fármaco y dependencia (8) |
| <i>Trastornos del sistema nervioso:</i> | Frecuentes ($\geq 1/100$, a $< 1/10$) | Cefalea durante la fase de recuperación |
| Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) | | Movimientos epileptiformes, incluyendo opistótonos y convulsiones durante la inducción, mantenimiento y recuperación |
| Muy raras ($< 1/10.000$) | | Inconsciencia postquirúrgica |
| Frecuencia no conocida (9) | | Movimientos involuntarios |
| <i>Trastornos cardíacos:</i> | Frecuentes ($\geq 1/100$, a $< 1/10$) | Bradicardia (1) |
| Muy raras ($< 1/10.000$) | | Edema pulmonar |
| Frecuencia no conocida (9) | | Arritmia cardíaca (5), insuficiencia cardíaca (5), (7) |
| <i>Trastornos vasculares:</i> | Frecuentes ($\geq 1/100$, a $< 1/10$) | Hipotensión (2) |
| Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | | Trombosis y flebitis |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:</i> | Frecuentes ($\geq 1/100$, a $< 1/10$) | Apnea transitoria durante la inducción |

| | |
|---|---|
| Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) | Tos durante el mantenimiento |
| Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) | Tos durante la inducción |
| Frecuencia no conocida (9) | Depresión respiratoria (dosis-dependiente) |
| <i>Trastornos gastrointestinales:</i> | Frecuentes ($\geq 1/100$, a $< 1/10$) Náuseas y vómitos durante la fase de recuperación |
| Muy raras ($< 1/10.000$) | Pancreatitis |
| <i>Trastornos hepatobiliares:</i> | Frecuencia no conocida (9) Hepatomegalia (5) |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i> | Frecuencia no conocida (9) Rabdomiólisis (3), (5) |
| <i>Trastornos renales y urinarios:</i> | Muy raras ($< 1/10.000$) Decoloración en la orina después de la administración prolongada |
| Frecuencia no conocida (9) | Insuficiencia renal (5) |
| <i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama:</i> | Muy raras ($< 1/10.000$) Desinhibición sexual |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i> | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Dolor local durante la fase de inducción (4) |
| Muy raras ($< 1/10.000$) | Necrosis tisular (10) tras la administración extravasación accidental |
| Frecuencia no conocida (9) | Dolor local, hinchazón, tras la administración extravasación accidental |

Exploraciones complementarias: Frecuencia no conocida ECG tipo Brugada (5), (6) (9)

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Muy raras (<1/10.000) Fiebre postquirúrgica

complicaciones de procedimientos terapéuticos:

- 1) Las bradicardias graves son raras. Se han registrado casos aislados de progresión a asístole.
- (2) Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de fluidos intravenosos y una reducción de la velocidad de administración de Diprivan.
- (3) Se han notificado casos raros de rabdomiolisis, cuando se ha administrado propofol en dosis superiores a 4mg/kg/h para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
- (4) Puede minimizarse utilizando venas gruesas del antebrazo o de la fosa antecubital. En el caso de Diprivan 10 mg/ml, el dolor local también puede minimizarse con la co-administración de lidocaína.
- (5) La combinación de estos eventos, conocidos como “síndrome de infusión de propofol”, se pueden observar en pacientes gravemente enfermos que a menudo presentan múltiples factores de riesgo para el desarrollo de estos acontecimientos (ver Advertencias).
- (6) ECG tipo Brugada– elevación del segmento ST y curva T invertida.
- (7) Insuficiencia cardíaca de rápida evolución (en ocasiones mortal) en adultos. La insuficiencia cardíaca en general no suele responder a tratamiento de soporte con inotrópicos.
- (8) Abuso del fármaco y dependencia, principalmente por profesionales sanitarios.
- (9) No se conoce, ya que no puede estimarse a partir de los datos de los ensayos clínicos disponibles.
- (10) Se ha notificado necrosis con alteración de la viabilidad del tejido.

Posología y modo de administración:

Generalmente se utilizan agentes analgésicos conjuntamente con Diprivan. Diprivan puede usarse en asociación con anestésicos administrados por vía espinal y epidural y con medicamentos utilizados de forma habitual en la premedicación: bloqueantes neuromusculares, agentes inhalatorios y analgésicos. No se ha observado incompatibilidad farmacológica. Pueden ser requeridas dosis inferiores de Diprivan cuando se administra para anestesia general como adyuvante a las técnicas de anestesia regional (ver sección Interacciones).

Posología

La dosis de propofol se debe ajustar individualmente en función de la respuesta del paciente. Diprivan 20 mg/ml no debe administrarse mediante inyección en bolus.

Adultos

Inducción de la anestesia general:

Diprivan 10 mg/ml puede emplearse para inducir la anestesia por inyección lenta en bolus o infusión.

Diprivan 20 mg/ml deberá administrarse por infusión para inducir la anestesia y sólo en aquellos pacientes en los que se utilice Diprivan 20 mg/ml para el mantenimiento de la misma.

En pacientes premedicados y no premedicados, se recomienda que Diprivan sea dosificado según la respuesta del paciente, hasta que aparezcan los signos clínicos del inicio de la anestesia, siendo la dosis por inyección en bolus o infusión en adulto sano: 40 mg de propofol cada 10 segundos, aproximadamente.

En la mayoría de los pacientes adultos con menos de 55 años, serán necesarios de 1,5 a 2,5 mg/kg de Diprivan. La dosis total requerida puede reducirse utilizando velocidades de administración menores (20- 50 mg/minuto). Pacientes con edad superior a 55 años, generalmente requerirán dosis inferiores para la inducción de la anestesia. En pacientes de grado ASA III y IV Diprivan deberá administrarse a velocidades menores (aproximadamente 20 mg cada 10 segundos).

Mantenimiento de la anestesia general:

Se puede mantener la anestesia hasta conseguir la profundidad requerida, administrando Diprivan 20mg/ml, por infusión continua (Diprivan 10 mg/ml y Diprivan 20 mg/ml) o por inyección en bolus repetidos (sólo Diprivan 10 mg/ml).

Infusión continua:

Cuando se utiliza en infusión continua, puede administrarse Diprivan 10 mg/ml ó 20 mg/ml. La velocidad de administración varía de uno a otro paciente, pero usualmente se alcanzará un mantenimiento satisfactorio de la anestesia con dosis entre 4 y 12 mg/kg/h.

Inyección en bolus repetidos:

Alternativamente, si se utiliza la técnica de inyección en bolus repetidos, se recomienda emplear solamente Diprivan 10 mg/ml, pudiendo administrarse en cada bolus una dosis de 25 mg (2,5 ml) hasta 50 mg (5 ml) de acuerdo con las necesidades clínicas. Esta técnica no está recomendada para Diprivan 20 mg/ml.

Sedación en cuidados intensivos:

Cuando se utiliza Diprivan para sedación de pacientes ventilados mecánicamente en cuidados intensivos, es recomendable su administración por infusión continua. La velocidad de dicha infusión será ajustada de acuerdo con la profundidad de la sedación requerida; no obstante, velocidades de administración comprendidas entre 0,3 a 4,0 mg/kg/h deben obtener una sedación satisfactoria. La administración de DIPRIVAN para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en pacientes adultos no debe exceder los 4 mg/kg/hora, a menos que los beneficios para el paciente superen los riesgos. (Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo", en la sección Advertencias.).

Sedación para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas:

La velocidad de administración de Diprivan para obtener sedación en intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas, deberán ser establecidas individual y gradualmente de acuerdo con la respuesta clínica del paciente.

La mayoría de los pacientes requerirán dosis de 0,5 a 1 mg/kg durante 1 a 5 minutos para iniciar la sedación. El mantenimiento de la sedación puede obtenerse regulando la administración de la infusión de Diprivan en función del nivel de sedación deseado; la mayoría de los pacientes requieren una velocidad de infusión entre 1,5 y 4,5 mg/kg/h. En adición a la infusión, si se requiere un incremento rápido en la profundidad de la sedación, se puede administrar por inyección en bolus de 10 a 20 mg. En pacientes mayores de 55 años y en aquellos con grado ASA III y IV puede ser necesario reducir la velocidad de administración y posología.

Población pediátrica

Inducción de la anestesia general (con Diprivan 10 mg/ml en niños mayores de un mes de edad):

Para la inducción de la anestesia, Diprivan debe administrarse lentamente hasta que aparezcan signos clínicos que muestren la aparición de la anestesia. La dosis debe ajustarse según la edad y/o el peso corporal. La mayoría de los pacientes mayores de 8 años de edad necesitan aproximadamente 2,5 mg/kg de peso corporal de Diprivan 10 mg/ml para la inducción de la anestesia. Niños de edades inferiores, especialmente entre 1 mes y 3 años de edad, pueden requerir dosis mayores (2,5-4 mg/kg de peso corporal). Se recomiendan dosis más bajas para pacientes grado ASA III Y IV (ver también sección Advertencias)

Inducción de la anestesia general (con Diprivan 20 mg/ml en niños mayores de 3 años de edad):

Para la inducción de la anestesia, Diprivan debe administrarse lentamente hasta que aparezcan signos clínicos que muestren la aparición de la anestesia. La dosis debe ajustarse según la edad y/o el peso corporal. La mayoría de los pacientes mayores de 8 años de edad requieren aproximadamente dosis de 2,5 mg/kg de peso corporal de Diprivan 20 mg/ml para la inducción de la anestesia. Niños de edades inferiores, pueden requerir dosis mayores (2,5-4 mg/kg de peso corporal). Se recomiendan dosis más bajas para pacientes grado ASA III y IV (ver también sección Advertencia).

Mantenimiento de la anestesia general (con Diprivan 10 mg/ml en niños de más de un mes de edad):

Se puede mantener la anestesia administrando Diprivan mediante infusión o inyecciones en bolus repetidos para mantener la profundidad requerida de la anestesia. La velocidad de administración requerida varía considerablemente entre pacientes, pero habitualmente velocidades en el rango de 9-15 mg/kg /h obtienen una anestesia satisfactoria. En los niños de menor edad, especialmente entre 1 mes y 3 años de edad, pueden requerirse dosis mayores. Se recomiendan dosis más bajas para pacientes grado ASA III y IV (ver también sección Advertencia).

Mantenimiento de la anestesia general (con Diprivan 20 mg/ml en niños de más de 3 años de edad):

Se puede mantener la anestesia administrando Diprivan mediante infusión para mantener la profundidad requerida de la anestesia. La velocidad de administración requerida varía considerablemente entre pacientes, pero habitualmente velocidades en el rango de 9-15 mg/kg/h obtienen una anestesia satisfactoria. En los niños de menor edad, pueden requerirse dosis mayores.

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

Sedación en cuidados intensivos: El uso de Diprivan está contraindicado para sedación de pacientes de 16 años de edad o menores en cuidados intensivos (ver sección Contraindicaciones). Cuando se utiliza para proporcionar sedación a pacientes pediátricos que reciben ventilación mecánica y que son sometidos a cuidados intensivos, se recomienda administrar DIPRIVAN mediante infusión continua. La profundidad de la sedación debe supervisarse regularmente y la tasa de infusión debe ajustarse al mínimo requerido para lograr y mantener un nivel satisfactorio de sedación. La dosis máxima de propofol para la sedación pediátrica en la UCI debe ser de 4 mg/kg/hr. Si 4 mg/kg/h no proporcionan una sedación adecuada, debe considerarse la adición de otros agentes. El propofol no debe utilizarse durante más de 48 horas en pacientes pediátricos.

Las tasas de dosis de DIPRIVAN para la sedación en la UCI en pacientes pediátricos no deben exceder esta guía a menos que los beneficios para el paciente superen los riesgos (consulte la Sección 4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso). Los niños

corren un riesgo particular de sobrecarga de lípidos[‡]. Por lo tanto, los lípidos séricos deben supervisarse continuamente en niños que reciben DIPRIVAN (consulte la Sección Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Generalmente se requieren agentes analgésicos suplementarios además de DIPRIVAN.

Después de la infusión de DIPRIVAN, la interrupción debe ser gradual para minimizar el riesgo de síntomas de retiro.

DIPRIVAN consiste en una emulsión para inyección o infusión que tiene un alto contenido de lípidos. Sedación para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas (con Diprivan 10 mg/ml en niños mayores de un mes de edad): La dosis y velocidad de administración deben ajustarse de acuerdo con la profundidad requerida de la sedación y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren de 1-2 mg/kg de peso corporal de Diprivan para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación se consigue ajustando la infusión de Diprivan hasta alcanzar la profundidad de sedación requerida. La mayoría de los pacientes requieren de 1.5-9 mg/kg/h de Diprivan. Si fuera necesario un aumento rápido de la profundidad de la sedación, la infusión puede ser complementada mediante la administración en bolus de hasta 1 mg/kg de peso corporal. Pacientes grado ASA III y IV pueden requerir dosis menores.

Sedación para intervenciones quirúrgicas y técnicas diagnósticas (con Diprivan 20 mg/ml en niños mayores de 3 años de edad): La dosis y velocidad de administración deben ajustarse de acuerdo con la profundidad requerida de la sedación y la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos requieren de 1-2 mg/kg de peso corporal de Diprivan para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación se consigue ajustando la infusión de Diprivan hasta alcanzar la profundidad de sedación requerida. La mayoría de los pacientes requieren de 1.5-9 mg/kg/h de Diprivan. Pacientes grado ASA III y IV pueden requerir dosis menores.

Diprivan (tanto 10 mg/ml como 20 mg/ml) no está recomendado en niños menores de 1 mes de edad (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, el requerimiento de dosis para la inducción de la anestesia con Diprivan se reduce; dicha reducción deberá tener en cuenta el estado físico y edad del paciente. La dosis reducida deberá administrarse a una velocidad más lenta y ajustarse frente a la respuesta. Cuando se emplea Diprivan para el mantenimiento de la anestesia o sedación, deberá también reducirse la velocidad de infusión o "concentración diana". Los pacientes grados ASA III y IV requerirán reducciones adicionales de la dosis y de la velocidad de administración. En pacientes de edad avanzada, no se recomienda emplear la administración rápida en bolus (única o repetida) de Diprivan, ya que podría inducir depresión cardiorrespiratoria.

Forma de administración

Vía intravenosa.

No debe administrarse Diprivan 20 mg/ml por inyección en bolus ya que puede provocar depresión cardiorrespiratoria.

Diprivan 1% mg/ml y Diprivan 2% mg/ml pueden ser utilizados por infusión sin diluir en jeringas de plástico o en frascos de vidrio para infusión. Cuando estos fármacos se empleen sin diluir para mantener la anestesia, se recomienda utilizar siempre, para controlar la velocidad de infusión, bombas de jeringas o bombas volumétricas de infusión. Diprivan 10 mg/ml puede mezclarse con Dextrosa al 5% para infusión intravenosa, en bolsas de infusión de PVC o frascos de vidrio para infusión. Las diluciones obtenidas no deberán exceder de 1 en 5 (2 mg de Propofol/ml), debiendo ser preparadas de forma aséptica e inmediatamente

antes de su administración, siendo la mezcla estable hasta 6 horas después de su preparación.

La dilución de Diprivan 10 mg/ml puede ser utilizada con diferentes técnicas de control de la infusión, ya que el solo empleo de un sistema de infusión estándar, no evita el riesgo de una infusión accidental, no controlada, de grandes volúmenes de Diprivan diluido. Por tanto, se debe incluir en la línea de infusión: una bureta, un contador de gotas o una bomba de infusión. Debe tenerse en cuenta el riesgo de una infusión incontrolada, cuando se decida la cantidad máxima de la dilución en la bureta.

Diprivan puede administrarse utilizando una pieza en "Y" próxima al lugar de inyección, con infusiones de: Dextrosa al 5% para infusión intravenosa, Cloruro Sódico al 0,9% para infusión intravenosa o Dextrosa al 4% con Cloruro Sódico al 0,18% para infusión intravenosa.

Diprivan 10 mg/ml se puede pre-mezclar con una inyección que contenga 500 µg/ml de alfentanilo ("Limifen", Janssen Pharmaceuticals Ltd.) 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.

Con el fin de reducir al mínimo el dolor local que pudiera producirse por la administración de Diprivan, se recomienda utilizar venas gruesas del antebrazo y de la fosa antecubital. Asimismo, y sólo para Diprivan 10 mg/ml en inducción, puede realizarse co-administración con lidocaína inyectable (en una jeringa de plástico), en una proporción de 20 partes de Diprivan 10 mg/ml con 1 parte de lidocaína inyectable al 0,5 ó al 1%, preparado inmediatamente antes de su administración (ver "Reacciones adversas", en la sección 4.8.).

Ver el resumen incluido en la Tabla 1 a en la sección 6.6 sobre dilución y co-administración de Diprivan 10 mg/ml con otros fármacos o fluidos de infusión. Ver también la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Los relajantes musculares atracurium y mivacurium no deben ser administrados en la misma línea intravenosa que Diprivan sin realizar un lavado previo (ver sección Incompatibilidades).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Diprivan puede usarse en asociación con anestésicos administrados por vía espinal y epidural y con medicamentos utilizados de forma habitual en la premedicación: bloqueantes neuromusculares, agentes inhalatorios y analgésicos y con anestesia raquídea y epidural. No se ha observado incompatibilidad farmacológica. No obstante, como algunos de estos medicamentos actúan a nivel central y pueden desarrollar efectos depresivos respiratorios y circulatorios, Diprivan debe administrarse con precaución cuando se utiliza en asociación con esta premedicación.

Se ha notificado que el empleo concomitante de benzodiazepinas, agentes parasimpaticolíticos o anestésicos por inhalación prolonga la anestesia y reduce la frecuencia respiratoria.

Pueden ser requeridas dosis inferiores de Diprivan cuando se administra para anestesia general como adyuvante a las técnicas de anestesia regional. Se ha notificado hipotensión profunda después de la inducción de la anestesia con propofol en pacientes en tratamiento con rifampicina.

Después de la premedicación adicional con opiáceos, los efectos sedativos de propofol pueden intensificarse y prolongarse, y puede producirse un aumento de la incidencia y mayor duración de la apnea.

Puede ocurrir bradicardia y parada cardíaca después del tratamiento con suxametonio o neostigmina. Se ha comprobado la necesidad de dosis inferiores de propofol en pacientes a

los que se administra valproato. Cuando se administran de forma concomitante, se debe considerar una reducción de la dosis de propofol.

Se ha descrito leucoencefalopatía con la administración de emulsiones lipídicas tales como propofol en pacientes tratados con ciclosporinas.

Incompatibilidades

Diprivan no se deberá mezclar, antes de la administración, con inyecciones o fluidos de infusión, con la excepción de Diprivan 10 mg/ml, el cual se puede mezclar con Dextrosa al 5% para infusión intravenosa en bolsas de infusión de PVC o frascos de vidrio para infusión o con lidocaína o alfentanilo inyectables en jeringas de plástico.

Los bloqueantes neuromusculares, como atracurio y mivacurio, no deberán ser administrados en la misma línea intravenosa que Diprivan sin realizar un lavado previo.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del propofol durante el embarazo. Por tanto, no debe utilizarse propofol en mujeres embarazadas a menos que sea absolutamente necesario. Propofol atraviesa la placenta y puede causar depresión neonatal (ver también Datos preclínicos y de seguridad). Sin embargo, propofol puede ser utilizado durante un aborto inducido.

Lactancia

Estudios realizados en mujeres en periodo de lactancia han mostrado que propofol se excreta en pequeñas cantidades a través de la leche. Por tanto, las madres deberían dejar de amamantar durante 24 horas después de la administración de propofol. La leche materna producida durante ese periodo se debe desechar.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Después de la administración de Diprivan, los pacientes deben mantenerse en observación durante un periodo adecuado de tiempo. Diprivan puede influir sobre la conducción o utilización de máquinas, por verse disminuida la capacidad de reacción. Se debe advertir a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas hasta que desaparezcan los efectos de la anestesia y los efectos inmediatos de la cirugía. No se debe permitir al paciente que se vaya a su domicilio sin compañía y se le debe instruir para que evite el consumo de alcohol.

Por lo general, a partir de 12 horas los efectos inducidos por el propofol no son detectables (ver sección Advertencias).

Sobredosis:

La sobredosis accidental podría causar depresión cardiorespiratoria. La depresión respiratoria deberá ser tratada mediante ventilación artificial con oxígeno y la depresión cardiovascular requerirá bajar la cabeza del paciente y, si es grave, deberán emplearse expansores plasmáticos y agentes presores.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos generales Código ATC: N01A X10

Mecanismo de acción

Propofol (2,6-diisopropilfenol) es un agente anestésico de acción corta con un comienzo de acción rápido de aproximadamente 30 segundos y una recuperación de la anestesia normalmente también rápida. Como sucede con todos los anestésicos generales, no se conoce con exactitud el mecanismo de acción.

Efectos farmacodinámicos

En general, cuando se administra Diprivan para la inducción y mantenimiento de la anestesia, se observan ligeros cambios en la frecuencia cardíaca y disminución en la presión arterial media. Sin embargo, los parámetros hemodinámicos normalmente permanecen relativamente estables durante el mantenimiento de la anestesia y la incidencia de cambios hemodinámicos inesperados es baja. Aunque se puede producir depresión ventilatoria tras la administración de Diprivan, los efectos son cualitativamente similares a los de otros agentes anestésicos intravenosos y fácilmente tratables en la práctica clínica.

Diprivan reduce el flujo sanguíneo cerebral, la presión intracraneal y el metabolismo cerebral. La reducción de dicha presión es mayor en pacientes con un valor basal elevado de ésta.

Después de la anestesia, la recuperación es habitualmente rápida y consciente, con una baja incidencia de cefaleas, náuseas post-quirúrgicas y vómitos.

Diprivan, a las concentraciones probablemente presentes en la clínica, no inhibe la síntesis de las hormonas adrenocorticales.

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

Se dispone de un número de estudios limitado sobre la duración de la anestesia con propofol en niños. Estos estudios indican que la seguridad y la eficacia permanecen sin cambios durante 4 horas. Hay evidencia en la literatura sobre el uso en procedimientos de larga duración en niños, sin cambios en la seguridad o la eficacia.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El descenso de las concentraciones de Propofol después de una dosis en bolus o tras la finalización de una infusión se puede describir mediante un modelo abierto de tres compartimentos. La primera fase se caracteriza por una distribución muy rápida (vida media de 2-4 minutos) seguida de una eliminación rápida (vida media de 30-60 minutos) y una fase final más lenta, que corresponde a la redistribución de Propofol de los tejidos poco perfundidos.

Propofol se distribuye ampliamente y se aclara rápidamente (aclaramiento total: 1,5-2 litros/minuto). El aclaramiento se efectúa mediante procesos metabólicos, principalmente en el hígado donde depende del flujo sanguíneo, formando conjugados inactivos de propofol y su correspondiente quinol, que se excretan en la orina.

Cuando se emplea Diprivan para mantener la anestesia, las concentraciones sanguíneas de Propofol se aproximan asintóticamente al valor de estado estable para la velocidad de administración dada. La farmacocinética es lineal sobre el rango recomendado de velocidades de infusión de Diprivan.

Población pediátrica

Después de una dosis única intravenosa de 3 mg/kg, el aclaramiento del propofol por kg de peso corporal aumenta con la edad de la siguiente manera: el aclaramiento promedio fue considerablemente menor en los recién nacidos menores de 1 mes de edad (n = 25) (20 ml/kg/min) comparado con niños de mayor edad (n = 36, rango de edad de 4 meses - 7 años). Además la variabilidad interindividual fue considerable en los recién nacidos (rango 3,7-78 ml/kg/min). Debido a estos datos limitados procedentes de ensayos clínicos, que indican una gran variabilidad, no pueden darse recomendaciones de dosis para este grupo de edad.

El promedio del aclaramiento del propofol en niños de mayor edad después de una dosis simple en bolus de 3 mg/kg fue de 37,5 mL/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=0) en comparación con los 23,6 ml/min/ kg en adultos (n=6).

Datos preclínicos sobre seguridad

Propofol es un fármaco del que se dispone de una amplia experiencia clínica. Toda la información relevante para el personal sanitario se proporciona en esta Ficha Técnica.

La extravasación clínica accidental y los estudios en animales, mostraron una reacción tisular mínima. La inyección intra-arterial en animales, no indujo efectos tisulares locales.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Siempre deben agitarse los envases antes de su uso.

Desechar cualquier porción de emulsión sobrante después de su uso.

Se debe mantener la asepsia tanto para el equipo de infusión como durante la manipulación de Diprivan (ver "Precauciones adicionales" en sección 4.4)).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Diprivan 10 mg/ml puede diluirse con los fluidos de infusión y mezclarse con los medicamentos que se indican en la Tabla 1 a continuación. Diprivan 20 mg/ml no debe diluirse, ni mezclarse con ningún otro medicamento.

TABLA 1

DILUCIÓN Y CO-ADMINISTRACIÓN DE DIPRIVAN CON OTROS FÁRMACOS O FLUIDOS DE INFUSIÓN

| | | Preparación | Precauciones |
|------------------------------|--|---|--|
| Técnica de co-administración | | | |
| | Aditivo o diluyente | | |
| Pre-mezcla | Dextrosa al 5% para infusión intravenosa | Mezclar 1 parte de Diprivan 10 mg/ml con hasta 4 partes de Dextrosa al 5% para infusión intravenosa tanto en bolsas de infusión de PVC como en frascos de vidrio para infusión. Cuando se diluya en bolsas de PVC, se recomienda que dicha bolsa esté llena y que la dilución se prepare retirando un volumen de fluido | Preparar aséptica e inmediatamente antes de su administración. La mezcla es estable durante un periodo de hasta 6 horas. |

de infusión que se reemplazará con un volumen igual de Diprivan 10 mg/ml.

| | | |
|--|---|--|
| Clorhidrato de Lidocaína inyectable (al 0,5% ó al 1% sin conservantes) | Mezclar 20 partes de Diprivan 10 mg/ml con hasta 1 parte de Clorhidrato de Lidocaína inyectable al 0,5% ó al 1% | Preparar la mezcla aséptica e inmediatamente antes de su administración. Usar solamente para la inducción. |
|--|---|--|

| | | |
|------------------------------------|--|---|
| Alfentanilo inyectable (500 µg/ml) | Mezclar Diprivan 10 mg/ml con Alfentanilo inyectable en una proporción de de 20:1 a 50:1 v/v | Preparar la mezcla asépticamente y usar en el plazo de 6 horas tras su preparación. |
|------------------------------------|--|---|

| | | | |
|--|--|---|---|
| Co-administración a través de un conector con una pieza en "Y" | Dextrosa al 5% para infusión intravenosa | Co-administrar a través de un conector con una pieza en "Y" | a Situar el conector con una pieza en "Y" próxima al lugar de inyección |
|--|--|---|---|

| | | |
|--|--------------------|--------------------|
| Cloruro Sódico al 0,9% para infusión intravenosa | Como anteriormente | Como anteriormente |
|--|--------------------|--------------------|

| | | |
|--|--------------------|--------------------|
| Dextrosa al 4% con Cloruro Sódico al 0,18% para infusión | Como anteriormente | Como anteriormente |
|--|--------------------|--------------------|

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 18 de febrero de 2019.