

#### Sedación ICU:

Si PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable es transferido a una jeringa u otro envase antes de la administración, deben observarse los procedimientos descriptos en Anestesia general/Sedación MAC y el producto debe ser descartado y las líneas de administración cambiadas cada 6 horas.

#### CONTRAINDICACIONES:

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación y en los casos en que la anestesia general o la sedación están contraindicados.

#### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

##### PRECAUCIONES:

##### Generales

Debe utilizarse una baja dosis de inducción y una menor velocidad de administración de mantenimiento en pacientes ancianos, debilitados, ASA III o IV (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA - INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS). Los pacientes deben ser continuamente monitoreados para detectar síntomas tempranos de hipotensión y/o bradicardia significativos. El tratamiento puede incluir incremento en la velocidad de administración de fluidos intravenosos, elevaciones de las extremidades inferiores, uso de agentes presores o administración de atropina. La apnea se produce frecuentemente durante la inducción y puede persistir por más de 60 segundos. Puede requerirse ventilación de soporte. Puesto que PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable es una emulsión, debe tenerse cuidado en pacientes con desórdenes en el metabolismo de lípidos, tales como hiperprolactinemia primaria, hiperlipemia diabética y pancreatitis.

El criterio clínico para retirar el paciente del cuidado del anestesista en el área de recuperación postquirúrgica, debe ser establecido por cada institución.

Cuando PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable es administrado a pacientes epilépticos, existe el riesgo de convulsión durante la fase de recuperación.

Puede producir dolor local transitorio durante la inyección intravenosa, lo cual puede disminuirse por la aplicación local previa de lidocaína intravenosa (1 ml al 1%).

Raramente (<1%) han sido reportadas secuelas intravenosas (flebitis o trombosis). En 2 estudios clínicos bien controlados utilizando catéteres intravenosos, no han sido reportados casos de secuelas venosas hasta los 14 días siguientes a la inducción.

El dolor puede minimizarse si se utilizan las venas de mayor calibre del antebrazo o de la fosa antecubital. La extravasación clínica o la inyección intencional en tejidos perivasculares o subcutáneos de animales produjo reacción tisular mínima. La inyección intraarterial en animales no indujo efectos en los tejidos locales.

La inyección accidental intraarterial ha sido reportada en algunos pacientes y no tuvo secuelas mayores que dolor.

Miclonía perioperativa, raramente incluyendo convulsiones se han observado en relación con el tiempo, en casos en los cuales se administró propofol inyectable.

Casos de anafilaxia que pueden incluir episodios de broncoespasmo, eritema e hipotensión, ocurren raramente luego de la aplicación de propofol inyectable, aunque el uso de otras drogas, en muchos casos, hace imprecisa la relación con propofol.

Han sido raros los informes de edema pulmonar en relación temporal con la administración de propofol inyectable aunque se desconoce la relación causal.

Propofol inyectable no tiene actividad vagolítica y ha sido asociado con episodios de bradicardia ocasionalmente profunda y/o asistolia.

Raramente se ha reportado paro cardíaco, en relación temporal con la administración de propofol inyectable.

#### Sedación en unidad de cuidados intensivos

Deben mantenerse técnicas asépticas estrictas durante el manipuleo de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable ya que no contiene componentes antimicrobianos. El vehículo es capaz de sufrir un rápido crecimiento de microorganismos (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN). La administración de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe iniciarse como una infusión continua y los cambios en la velocidad de administración deben hacerse lentamente (> 5 min) de manera de minimizar la hipotensión y evitar el sobredosaje agudo. (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA - INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS).

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar los síntomas tempranos de hipotensión significativa y/o depresión cardiovascular, los cuales pueden ser profundos. Estos efectos pueden llevar a la discontinuación de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable, a la administración de líquidos intravenosos y/o a la terapia vasopresora.

Como con otras terapias sedativas, hay una amplia variabilidad interpaciente en los requerimientos de los dosajes de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable y esos requerimientos pueden variar con el tiempo.

Los opioides y agentes paralizantes deben discontinuarse y la función respiratoria debe optimizarse antes de retirar la ventilación mecánica del paciente. La infusión de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe ajustarse para mantener un bajo nivel de sedación antes de retirar el soporte de ventilación mecánica.

Durante todo el proceso de retiro, este nivel de sedación puede mantenerse en ausencia de depresión respiratoria. Debido al alto clearance del propofol inyectable, la discontinuación abrupta de la infusión puede provocar un rápido despertar del paciente, lo cual puede llevar a ansiedad, agitación y resistencia a la ventilación mecánica.

Por consiguiente, está recomendado que la administración de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable sea continuada, de manera de mantener un ligero nivel de sedación durante el proceso de retiro, hasta 10-15 minutos antes de la extubación, momento en el cual la infusión puede discontinuarse.

Puesto que PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable es una emulsión aceite en agua, puede producirse la elevación de los triglicéridos en el suero, luego de la administración del producto en períodos prolongados. Los pacientes con riesgo de hiperlipidemia deben ser monitoreados para detectar incremento de triglicéridos o de turbidez del suero.

La administración de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe ser ajustada si la depuración de grasas es inadecuada. La reducción de la cantidad de lípidos concurrentemente administrados está indicada para compensar la cantidad de lípidos infundidos con la formulación de PROPOFOL inyectable: 1,0 ml de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable contiene alrededor de 0,1g de grasas (1,1 kcal).

La administración a largo plazo de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable a pacientes con insuficiencia hepática y/o renal no ha sido evaluada.

#### Anestesia neuroquirúrgica

Los estudios realizados indican que el propofol inyectable disminuye el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de oxígeno metabólico cerebral y la presión intracraneal, e incrementa la resistencia cerebrovascular. El propofol inyectable no parece afectar la reactividad cerebrovascular a los cambios de tensión de dióxido de carbono arterial.

A pesar de lo citado, PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable no está recomendado para el uso en pacientes con presión intracraneana incrementada o insuficiencia en la circulación cerebral, debido a que PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable puede disminuir sustancialmente la presión arterial media y, consecuentemente, la presión de perfusión cerebral. Se requieren estudios adicionales para determinar qué sucede con la presión intracraneana luego de la administración de propofol inyectable, cuando la disminución de la presión arterial media y la de perfusión cerebral son contrarrestadas adecuadamente.

#### Información al paciente

Los pacientes deben ser advertidos de que la performance para realizar actividades que requieran alerta mental, puede ser disminuida por algún tiempo, luego de la anestesia general o sedación.

#### ADVERTENCIAS

Para anestesia general o sedación por anestesia monitoreada (MAC), PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe ser administrado sólo por personas entrenadas en la administración de anestésicos generales y no involucradas en la conducción del procedimiento quirúrgico o de diagnóstico. Los pacientes deben ser continuamente monitoreados y debe disponerse de los elementos necesarios para el mantenimiento de una vía de aire, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y resucitación circulatoria.

Para la sedación de pacientes adultos intubados, mecánicamente ventilados, en unidad de cuidados intensivos (ICU), PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe ser administrado sólo por

personas hábiles en el manejo de pacientes críticos y entrenadas en resucitación cardiovascular y respiración asistida.

En pacientes ancianos, debilitados y ASA III o IV, no debe utilizarse administración rápida en bolo (simple o repetido) durante la anestesia general o sedación MAC, de manera de minimizar la depresión cardiorespiratoria indeseable incluyendo hipotensión, apnea, obstrucción de la vía de aire y/o desaturación de oxígeno.

Los pacientes en sedación MAC deben ser continuamente monitoreados, por personas no involucradas en la conducción del procedimiento quirúrgico, o de diagnóstico. Debe disponerse de suplemento de oxígeno, y ser administrado cuando sea clínicamente indicado. La saturación de oxígeno debe ser continuamente monitoreada para detectar síntomas tempranos de hipotensión, apnea, obstrucción de la vía de aire y/o desaturación de oxígeno. Estos efectos indeseables son más probables luego de un bolo rápido de carga o durante bolos suplementarios de mantenimiento, especialmente en pacientes ancianos, debilitados, ASA III o IV.

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable no debe ser coadministrado a través del mismo catéter IV con sangre o plasma, debido a que la compatibilidad no ha sido establecida.

Ensayos in vitro han demostrado que se han formado agregados del componente globular del vehículo de la emulsión con sangre/plasma/suero humano y de animales. El significado clínico de dicho fenómeno no se conoce.

Deben mantenerse técnicas asépticas estrictas durante el manipuleo de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable, ya que no contiene componentes antimicrobianos. El vehículo es capaz de sufrir un rápido crecimiento de microorganismos (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN). Una falla en el procedimiento aséptico puede resultar en la contaminación microbiana y ocasionar fiebre, infecciones y/u otras consecuencias adversas que pueden hacer peligrar la vida del paciente.

#### INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

La dosis de inducción de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable requerida puede ser menor en pacientes premedicados intravenosa o intramuscularmente con agentes narcóticos como morfina, fentanilo, meperidina, y combinación de opioides con sedantes como benzodiazepinas, barbituratos, droperidol, etc. Estos agentes pueden incrementar los efectos anestésicos o sedativos de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable y pueden provocar también una disminución de la presión sistólica, diastólica, arterial media, y el rendimiento cardíaco.

Durante el mantenimiento de la anestesia o la sedación, la velocidad de administración de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe ser ajustada con el nivel deseado de anestesia o sedación y puede ser reducida mediante el empleo de agentes anestésicos como óxido de nitrógeno u opioides. La administración concurrente de agentes de inhalación potentes como isoflurano, halotano, etc., durante el mantenimiento con propofol inyectable, no ha sido evaluada convenientemente.

Puede esperarse que esos agentes de inhalación incrementen los efectos anestésicos o sedativos del propofol.

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable no produce cambios clínicamente significativos sobre el comienzo, intensidad y duración de los efectos de los agentes bloqueantes neuromusculares comúnmente usados, como succinilcolina y relajantes no despolarizantes.

No se han observado reacciones adversas significativas con las premedicaciones o drogas comúnmente usadas durante la anestesia o sedación (relajantes musculares, agentes de inhalación, analgésicos y anestésicos locales).

#### RESTRICCIONES DE USO:

##### Carcinogénesis - mutagénesis - fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con propofol en animales.

Los ensayos in vitro e in vivo en animales, no mostraron ningún potencial de mutagenicidad. Los ensayos incluyeron el test de mutación de Ames (usando Salmonella sp), estudios de conversión/mutación genética utilizando Sacharomyces cerevisiae, estudios citogenéticos in vitro en hámsteres chinos y un test micronúcleo en ratón.

Estudios en ratas hembra a dosis intravenosas de hasta 15 mg/kg/día (6 veces la dosis máxima de inducción recomendada en humanos), desde 2 semanas antes de la preñez hasta el día 7 de gestación, no mostraron influencia sobre la fertilidad. La fertilidad en ratas no fue afectada en un estudio letal dominante a dosis intravenosas de hasta 15 mg/kg/día durante 5 días.

#### Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis intravenosas de 15 mg/kg/día (6 veces la máxima dosis de inducción recomendada en humanos) y no han revelado evidencia de disminución de la fertilidad, ni mostraron efectos negativos del propofol sobre el feto. El propofol, sin embargo, ha demostrado que causa la muerte de madres en ratas y conejos y disminuye la supervivencia de crías durante el período de lactancia, cuando los animales recibieron 15 mg/kg/día (6 veces la máxima dosis de inducción recomendada en humanos).

La actividad farmacológica (anestésica) sobre las madres es posiblemente responsable de los efectos adversos observados en las crías. No obstante, no hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de las respuestas en humanos, PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe ser utilizado durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

#### Trabajo de parto y alumbramiento

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA no está recomendado para obstetricia, incluyendo partos por cesárea. El propofol inyectable atraviesa la placenta y, como con otros agentes anestésicos generales, la administración de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA puede estar asociada con la depresión neonatal.

#### Lactancia

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable no está recomendado para el uso en madres que amamantan debido a que el propofol es excretado en la leche materna y los efectos de la absorción oral de pequeñas cantidades de la droga no son conocidos.

#### Empleo en pediatría

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable no está recomendado para uso en pediatría, debido a que la seguridad y efectividad de la droga en estos pacientes no ha sido bien establecida. Aunque no se ha establecido la relación causal, se han reportado eventos adversos serios (Incluyendo fatalidades) en niños que han recibido propofol inyectable en sedación ICU. Estos efectos se observaron más frecuentemente en niños con infecciones en el tracto respiratorio, recibiendo dosis en exceso con respecto a las recomendadas para adultos.

#### REACCIONES ADVERSAS:

##### Generales

La información sobre efectos adversos surge de estudios clínicos generales y de la experiencia mundial con la droga. En la descripción que sigue, los porcentajes citados de los efectos más comunes representan los resultados de los ensayos clínicos realizados en Estados Unidos y Canadá. Los efectos menos frecuentes derivan principalmente de publicaciones y experiencia recogida con más de 8 millones de pacientes. No se pueden reportar estimaciones exactas de sus porcentajes de incidencia, ya que esos estudios fueron realizados utilizando gran variedad de premedicaciones, procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico, y distintos sedantes y anestésicos. La mayoría de los efectos adversos fueron moderados y transitorios.

#### Anestesia y sedación mac

Las siguientes estimaciones de eventos adversos con propofol inyectable derivan de ensayos clínicos en anestesia general y sedación MAC (n=2889). Los eventos adversos listados debajo como probables causalmente relacionados, son aquellos eventos en los cuales la proporción de incidencia real en pacientes tratados con propofol inyectable, fue mayor que el índice de incidencia de referencia en dichos ensayos.

El perfil de experiencia adversa de reportes de 150 pacientes en los ensayos clínicos con sedación MAC es similar al perfil establecido con propofol inyectable durante anestesia. Durante los ensayos clínicos con sedación MAC, eventos respiratorios significativos incluyeron tos, obstrucción de la vía aérea superior, apnea, hipoventilación y disnea.

#### Sedación icu

Las siguientes estimaciones de eventos adversos derivan de ensayos clínicos con pacientes en

sedación ICU (n=159). La proporción de incidencia para sedación ICU representa estimados del porcentaje de pacientes de ensayos clínicos que aparecen como teniendo una probable relación causal.

#### Probables relacionados causalmente

Los que mostraron incidencia mayor del 1% y ocurrieron sólo en anestesia/sedación MAC no están marcados. Los eventos observados sólo en sedación ICU están indicados entre paréntesis.

Los eventos observados en ambas, sedación ICU y anestesia/sedación MAC, están subrayados

<b>Cardiovasculares:</b>	Bradycardia, hipotensión* (ICU 26%)
<b>SNC:</b>	Movimiento*
<b>Sitio de inyección:</b>	Quemadura/ pinchazo o dolor, 17,6%
<b>Metabólico/Nutricional:</b>	(Hiperlipemia)*
<b>Respiratorio:</b>	(Acidosis respiratoria durante la discontinuación)*
<b>Piel:</b>	Rash

\*Incidencia de eventos de 3 a 10%

#### Probables relacionados causalmente

Los que mostraron incidencia menor del 1% y observados en más de 5 pacientes en anestesia/sedación MAC no están marcados. Los eventos ocurridos sólo en sedación ICU en sedación ICU están indicados entre paréntesis. Los eventos observados en ambas, sedación ICU y anestesia/sedación MAC, están subrayados. Los eventos derivados de la vigilancia post-marketing o de la literatura están en negrita.

#### Cuerpo como un todo: Reacción anafilatoideana/anafilaxis

<b>Cardiovascular:</b>	Desorden perinatal
<b>SNC:</b>	Hemorragia, contracciones arteriales prematuras, síncope (Agitación), hipertonia/distonia, parestesia
<b>Digestivo:</b>	Hipersalivación
<b>Musculosquelético:</b>	Mialgia
<b>Respiratorio:</b>	(Disminución de la función pulmonar), jadeo
<b>Piel:</b>	Rubor, prurito
<b>Sentidos especiales:</b>	Amblopía
<b>Urogenital:</b>	Orina anormal, (orina verde)

#### Relación causal desconocida

Los que mostraron incidencia menor del 1% y se observaron en 2 a 5 pacientes en anestesia/sedación MAC no están marcados. Los eventos ocurridos sólo en sedación ICU son indicados entre paréntesis. Los eventos observados en ambas, sedación ICU y anestesia/sedación ICU están subrayados. Los eventos observados durante la vigilancia post-marketing o de la literatura están en negrita.

La significancia clínica de la asociación de estos eventos con propofol inyectable es desconocida. Se reporta para alertar al médico.

<b>Cuerpo como un todo:</b>	<b>Astenia</b> , inconciencia, dolor de pecho, dolor de extremidades, fiebre, incremento del efecto de la droga, torticolis, (sépsis), dolor del tronco, (debilidad general),
-----------------------------	---

#### Cardiovascular:

**Arritmia, fibrilación arterial**, bloqueo atrioventricular, paro cardíaco, ECG anormal, edema, extrasístole, bloqueo cardíaco, hipertensión, infarto de miocardio, **isquemia miocárdica**, (falla cardíaca derecha), contracciones miocárdicas prematuras, depresión del segmento ST, taquicardia supraventricular, taquicardia, fibrilación ventricular, (taquicardia ventricular).

**Sueños anormales, agitación, comportamiento amoroso**, ansiedad, respingos/espasmos musculares/sacudimientos, **escalofríos/temblor**, movimientos clínicos/mioclónicos, combatividad, confusión, delirio, depresión, vértigo, labilidad emocional, euforia, fatiga, **alucinaciones**, dolor de cabeza, **hipotonía**, histeria, insomnio, (hipertensión intracraneal), quejidos, **neuropatía**, rigidez, **somnolencia**, (pensamiento anormal, temblor, tics nerviosos)

**Digestivo:** Calambres, diarrea, boca seca, parótida agrandada, (ileo), (función hepática anormal), náuseas, salivación excesiva, vómitos

**Hematológico/linfático:** Desórdenes de coagulación, leucocitosis

**Sitio de inyección:** Urticaria/picazón, flebitis, enrojecimiento/decoloración (incremento de BUN), (incremento de creatinina), (deshidratación), (hiperglucemia), hipercalemia, hiperlipemia, (acidosis metabólica), (aumento de osmolaridad)

#### Respiratorio:

Apnea, broncoespasmo, ardor de garganta, tos, disnea, hipo, hiperventilación, hipoventilación, **hipoxia**, laringoespasmos, faringitis, estornudos, taquiapnea, obstrucción de la vía aérea superior.

**Piel:** **Hiperemia conjuntiva**, diaforesis, (rash), urticaria

**Sentidos especiales:** Diplopía, dolor de oído, dolor de ojo, **Nystagmus**, anormalidades del gusto, tinnitus

#### Urogenital:

(Falla renal), oliguria, retención de orina

#### Abuso y dependencia

Casos raros de autoadministración de propofol inyectable por profesionales de la salud, han sido reportados, incluyendo algunas fatalidades.

#### SOBREDOSIS:

Si se presenta sobredosis, la administración de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe discontinuarse inmediatamente. La sobredosis suele producir depresión cardiorespiratoria, que puede tratarse con ventilación artificial con oxígeno. Puede requerir repositionar al paciente elevándole las piernas, incrementar el caudal de fluidos intravenosos y administrar agentes presores y/o anticolinérgicos. La LD 50 intravenosa es de 53 mg/kg en ratones y 42 mg/kg en ratas.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Centro Nacional de Toxicología. Av Gral Santos y FR Moreno, Asunción Tel 204 800.**

#### PRESENTACION

Caja conteniendo 1 frasco ampolla de 20mL

Caja conteniendo 50 frascos ampollas de 20mL

Caja conteniendo 100 frascos ampollas de 20mL

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Proteger de la luz. No congelar.

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

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud Certificado N° 46.292
<b>ELABORADO Y ENVASADO EN:</b> GEMEPE S.A. Gral. Gregorio Aroz de Lamadrid 1383/85 - (C1267AFD), Buenos Aires, Argentina Director Técnico: Farmacéutico Carlos Damián Eleta.
<b>IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:</b> BIOETHIC PHARMA S.A Eligio Ayala 221 esq. Tacuary Tel.: 492 093 Regente: QF Andrea J. Paciello Reg. Prof. N°4637
Venta autorizada por la Dirección Nacional de vigilancia Sanitaria Cert. de registro sanitario n°: M5-003083-02

# PROPOFOL 200mg/20mL BIOETHIC PHARMA PROPOFOL 20mg/20mL

Solución Inyectable

VIA INTRAVENOSA

**Venta Bajo Receta**

*Industria Argentina*

#### Composición:

Cada ampolla contiene:

Propofol ..... 200mg  
Excipientes ..... c.s.p 20mL

Cód.ATC: N01AX10

#### ACCION TERAPEUTICA

Agente hipnótico sedante para el uso en la inducción y mantenimiento de la anestesia o sedación.

#### FARMACOLOGIA CLINICA

La inyección intravenosa de propofol produce hipnosis rápidamente con mínima excitación, generalmente dentro de los 40 segundos desde el comienzo de la inyección (tiempo para el transporte brazo-cerebro). Al igual que con otros agentes anestésicos intravenosos de rápida acción, el hemitípo para el equilibrio sangre-cerebro es de alrededor de 1 a 3 minutos, lo que da cuenta de la rápida inducción de la anestesia.

#### Farmacodinamia

Las propiedades farmacodinámicas del propofol son dependientes de la concentración de droga en sangre. El estado estacionario de la concentración de propofol en sangre es generalmente proporcional a la velocidad de infusión especialmente para un paciente dado.

Efectos secundarios especiales tales como depresión cardiorespiratoria, probablemente ocurren con altos niveles de droga en sangre, resultantes de la dosis en bolo o de un rápido incremento de la velocidad de infusión. Debe transcurrir un período adecuado (de 3 a 5 minutos) ente ajustes de dosaje para evaluar los efectos de la droga.

<i>Técnica</i>	<i>Intervalos de propofol en plasma</i>
Sedación MAC*	0,5 - 1 µg/ml
Sedación ICU** suave	0,5 - 1 µg/ml
Sedación ICU** profunda	1 - 1,5 µg/ml
Anestesia general suave con óxido de nitrógeno	3 - 5 µg/ml
Anestesia general profunda con óxido de nitrógeno	4 - 7 µg/ml
TIVA*** propofol/opioides/oxígeno	4 - 7 µg/ml
TIVA*** propofol/oxígeno	8 - 16 µg/ml

\* Anestesia monitoreada (monitored anesthesi care)

\*\* Unidad de cuidados intensivos

\*\*\* Anestesia intravenosa total

Los efectos hemodinámicos de propofol durante la inducción de la anestesia varían. Si se mantiene ventilación espontánea, los efectos cardiovasculares más importantes son hipotensión (a veces más de un 30% de disminución) con cambios pequeños o nulos en la frecuencia cardíaca y leve disminución en el gasto. Si la ventilación es asistida o controlada (presión positiva de ventilación), el grado de incidencia de la disminución del gasto cardíaco es acentuado. La adición de un opioide potente (como el fentanilo) cuando se usa como premedicación, produce una disminución adicional del gasto cardíaco y la respiración.

Si la anestesia es seguida por la infusión de propofol, la estimulación de la intubación endocraneal y de la cirugía puede hacer retornar la presión arterial a los valores normales. Sin embargo, el gasto cardíaco puede permanecer deprimido. Estudios clínicos comparativos han mostrado que los efectos hemodinámicos del propofol inyectable durante la inducción de la anestesia son generalmente más pronunciados que con otros agentes intravenosos de inducción tradicionalmente utilizados con este propósito.

Se dispone de datos insuficientes acerca de los efectos cardiovasculares del propofol inyectable cuando se utiliza para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia o sedación en pacientes ancianos, hipotensos, debilitados o con enfermedad cardíaca severa (fracción de eyección <50%) u otros pacientes ASA III o IV. Sin embargo, la información limitada sugiere que estos pacientes pueden tener respuestas cardiovasculares más profundamente adversas. Se recomienda que el uso de PROPOFOL inyectable en estos pacientes se efectúe con una menor dosis de inducción y con una menor velocidad de administración de mantenimiento (Ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Los estudios clínicos y preclínicos sugieren que el propofol inyectable estuvo raramente asociado con la elevación de los niveles de histamina en plasma.

La inducción de la anestesia con propofol inyectable está frecuentemente asociada con apnea. En 1537 pacientes que recibieron propofol inyectable (2,0-2,5 mg/kg), la apnea se prolongó menos de 30 segundos en el 7% de los pacientes, 30-60 segundos en el 24% de los pacientes, y más de 60 segundos en el 12% de los pacientes.

Durante el mantenimiento de la anestesia con propofol inyectable, una velocidad de infusión de 100 a 200 µg/kg/minuto produce la disminución de la ventilación. Esta depresión respiratoria está generalmente asociada con el incremento de la tensión arterial de dióxido de carbono relacionada con la velocidad de administración, y con otras medicaciones concurrentes (opioides sedantes, etc.) Durante la sedación MAC deben atenderse los efectos cardiorespiratorios del propofol inyectable; pueden ocurrir hipotensión, desaturación de oxihemoglobina, apnea, obstrucción de la vía de aire y/o desaturación de oxígeno, especialmente luego de un bolo rápido de propofol inyectable.

Durante la iniciación de la sedación MAC, son preferibles técnicas de inyección lenta sobre la administración rápida en bolo, y durante el mantenimiento de la sedación MAC es preferible la infusión a velocidad variable sobre la infusión intermitente en bolo, de manera de minimizar los efectos cardiorespiratorios indeseables. En los pacientes ancianos, debilitados y ASA III o IV, no debe utilizarse la administración en bolo rápida (simple o repetida) para sedación MAC (ver ADVERTENCIAS).

Los estudios clínicos en humanos y en animales muestran que el propofol inyectable no suprime la respuesta adrenal a ACTH.

Observaciones preliminares en pacientes con presión intraocular normal indican que la anestesia con propofol inyectable produce la disminución de la presión intraocular, lo cual puede asociarse con la disminución concomitante de la resistencia vascular sistémica.

Los estudios en animales y la experiencia limitada en pacientes susceptibles no han indicado ninguna propensión del propofol inyectable a inducir hipertermia maligna.

#### Farmacocinética:

La utilización adecuada de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable requiere el conocimiento de las características de disposición y eliminación del principio activo.

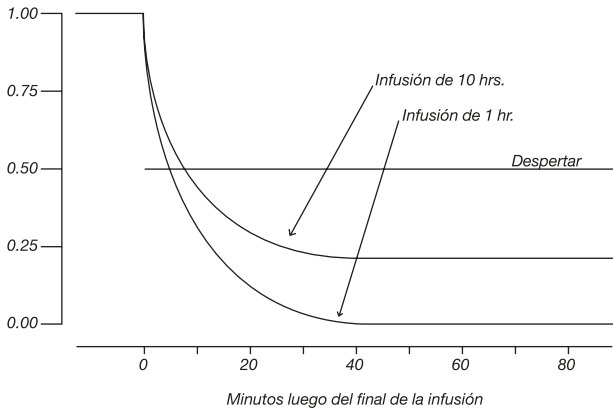
El propofol es principalmente eliminado por conjugación hepática a metabolitos inactivos que son excretados por el riñón. Un glucurónico conjugado da cuenta de alrededor del 50% de la dosis administrada.

El propofol tiene un alto clearance metabólico que oscila entre 1,6 y 3,4 l/min en adultos sanos de 70 kg. Como consecuencia de su alta solubilidad en lípidos, su volumen de distribución es cercano a 60 l/kg en adultos sanos. La hemi-vida terminal del propofol es de 1 a 3 días, reflejando una distribución extensiva en los tejidos.

La farmacocinética del propofol queda bien descrita mediante un modelo lineal de 3 compartimentos representados en el plasma, los tejidos de rápido equilibrio y los de lento equilibrio. Luego de una dosis intravenosa en bolo de propofol, los niveles en plasma declinan rápidamente debido al alto clearance metabólico y la rápida distribución de la droga en los tejidos. La distribución da cuenta de alrededor de la mitad de esa declinación luego del bolo de propofol. Con infusiones más largas, el retorno al plasma de la droga acumulada en los tejidos hace que la caída de los niveles en plasma sea más lenta.

Los niveles en plasma caen a alrededor del 50% del valor máximo en aproximadamente 5,1 minutos luego de una infusión de 1 hora y en alrededor de 6,9 minutos luego de una infusión de 10 horas. La titulación de la infusión a la respuesta clínica a la sedación MAC o ICU corresponde a un nivel en plasma de alrededor de 1 µg/ml. La caída del nivel en plasma a alrededor del 50% (a 0,5µg/ml) generalmente se corresponde con el despertar del paciente.

La figura ilustra la caída de los niveles en plasma luego de infusiones de 1 a 10 horas.



La gran contribución de la distribución (alrededor del 50%) a la caída de los niveles de propofol en plasma luego de infusiones breves significa que, luego de infusiones muy largas (al estado estacionario) a alrededor de la mitad de la velocidad inicial, mantendrá los mismos niveles en plasma. Así, la titulación a la respuesta clínica es importante durante el uso de propofol en la sedación ICU, especialmente de duración larga.

#### Pacientes especiales

Con el aumento de la edad del paciente, la dosis de propofol necesaria para lograr un definido nivel de anestesia (dosis requerida) disminuye. Esto no parece estar relacionado con los cambios de farmacodinamia o de la sensibilidad del cerebro con la edad.

Con el aumento de la edad, los cambios farmacocinéticos son tales que, para una determinada dosis intravenosa en bolo, se observan picos de concentraciones mayores en plasma, lo cual explica la necesidad de dosis menores. Estos mayores picos de concentración en plasma en pacientes ancianos pueden predisponer a los pacientes a efectos cardiorespiratorios incluyendo hipotensión, apnea, obstrucción de la vía de aire y/o desaturación de oxígeno. El clearance medio de propofol disminuye a alrededor de 1,8 l/min en pacientes sanos de 18 a 35 años, a 1,4 l/min en pacientes de 65 a 80 años. Aunque los cambios de distribución relacionados con la edad tienen menos impacto sobre las velocidades de infusión lenta, se recomiendan dosis menores para la iniciación y el mantenimiento de la sedación (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA - INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS).

La farmacocinética del propofol no parece diferente en pacientes con cirrosis hepática crónica o insuficiencia renal crónica. Los efectos de la enfermedad renal o hepática aguda sobre la farmacocinética del propofol no han sido estudiados.

#### Ensayos clínicos

##### Anestesia y sedación en anestesia monitoreada (MAC)

El propofol inyectable fue comparado con anestésicos intravenosos y de inhalación y con agentes sedantes, en ensayos sobre un total de 5135 pacientes. De esos, 3354 recibieron propofol inyectable y formaron parte de la base de datos sobre la seguridad para la anestesia y sedación MAC. 55 de estos ensayos, 20 para inducción de anestesia y 35 para inducción y mantenimiento de la anestesia o sedación MAC fueron llevados a cabo fuera de los Estados Unidos y Canadá y sirvieron de base para las recomendaciones de dosaje y para determinar el perfil de los eventos adversos durante la anestesia o sedación MAC.

##### Sedación en unidad de cuidados intensivos (ICU)

El propofol inyectable fue comparado con benzodiazepinas y/o opioides en 14 ensayos clínicos incluyendo 550 pacientes de ICU. De esos, 302 recibieron propofol inyectable y formaron parte de la base de datos para la sedación ICU. 6 de esos estudios fueron realizados fuera de los Estados Unidos y Canadá y sirvieron de base para las recomendaciones de dosaje y para determinar el perfil de los eventos adversos.

La información de 193 reportes sobre la utilización de propofol inyectable en sedación ICU en 950 pacientes en ensayos clínicos se resumen en la siguiente tabla:

Tipo de paciente ICU	Número de pacientes		Dosis de sedación *		Duración de la sedación *
	Ensayo	Literatura	µg/Kg/min	mg/Kg/hora	
Post- CABG	41	----	11	0,66	10
	----	334	(0,1-30)	(0,066-1,8)	(2-14)
Post- Quirúrgicos	60	----	20	1,2	18
	----	142	(6-53)	(0,4-3,2)	(0,3-187)
Trauma neuro/cabeza	7	----	25	1,5	168
	----	184	(13-37)	(0,8-2,2)	(112-282)
Medicinales	49	----	41	2,5	72
	----	76	(9-131)	(0,5-7,9)	(0,4-337)
Pacientes especiales:	----	56	(3,3-62)	(0,2-3,7)	(4-96)
	- ARDS/falla respiratoria	----	56	(10-142)	(0,6-8,5)
- CODP/asma	----	49	(17-75)	(1,0-4,5)	(1-8días)
- Status epilepticus	----	15	(25-167)	(1,5-10)	(1-21días)
- Tétanos	----	11	(5-100)	(0,3-6,0)	(1-25 días)

CABG (bypass de arteria coronaria) \* Media y (rango)

#### Individualización del dosaje

##### General

Las concentraciones de propofol en plasma al estado estacionario son generalmente proporcionales a las velocidades de infusión, especialmente en un mismo paciente.

Efectos indeseables tales como depresión cardiorespiratoria, se producen probablemente con altos niveles en sangre resultantes de la dosis en bolo o de incrementos rápidos de la velocidad de infusión.

Debe aguardarse un intervalo adecuado (3 a 5 minutos) entre los ajustes de dosis, para evaluar los efectos de la droga.

Otras drogas que producen depresión del SNC (hipnosedantes, anestésicos por inhalación y opioides) pueden incrementar la depresión inducida por el propofol.

La premedicación con morfina (0,15 mg/kg) con óxido de nitrógeno al 67% en oxígeno, disminuye

la velocidad necesaria de infusión de propofol y las concentraciones terapéuticas en sangre, en comparación con los narcóticos (forazepam) como premedicación.

##### Inducción de la Anestesia General

La mayoría de los pacientes adultos menores de 55 años y clasificados ASA I o II, requieren de 2,0 a 2,5 mg/kg de PROPOFOL inyectable para la inducción, cuando no son premedicados o lo son con benzodiazepinas orales u opioides intramusculares. Para inducción, PROPOFOL inyectable debe ser titulado (aprox. 40 mg cada 10 segundos) contra la respuesta del paciente, hasta que los signos clínicos muestren el comienzo de la anestesia. Como con otros agentes hipnosedantes, la cantidad de opioides intravenosos y/o premedicación benzodiazepínica influenciará la respuesta de un paciente a una dosis de inducción de propofol inyectable.

Es importante estar familiarizado y experimentado con el uso intravenoso de propofol inyectable antes de tratar a pacientes ancianos, debilitados y ASA III o IV. Debido al clearance reducido y a los mayores niveles en sangre, la mayoría de los pacientes ancianos requieren de 1,0 a 1,5 mg/kg (aproximadamente 20 mg cada 10 segundos) de propofol inyectable para la inducción de la anestesia de acuerdo a sus condiciones y respuestas.

No debe utilizarse el bolo rápido pues incrementa la posibilidad de depresión cardiorespiratoria indeseable incluyendo hipotensión, apnea, obstrucción de la vía aérea y/o desaturación de oxígeno (Ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

##### Mantenimiento de la anestesia general

La anestesia puede mantenerse administrando intravenosamente PROPOFOL inyectable, por infusión o bolo intermitente. La respuesta clínica del paciente determinará la velocidad de infusión y la cantidad y frecuencia de las administraciones posteriores. Cuando se administra PROPOFOL inyectable por infusión deben utilizarse bombas volumétricas para controlar adecuadamente las velocidades de infusión.

##### Infusión Continua

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable (de 100 a 200 µg/kg/min) administrado en infusión a velocidad variable, con 60-70% de óxido de nitrógeno u oxígeno, provee una anestesia a pacientes sometidos a cirugía general. El mantenimiento por infusión de propofol inyectable debe seguir inmediatamente a la dosis de inducción, de manera de proveer anestesia satisfactoria o continua durante la fase de inducción. Durante este período inicial, luego del dosaje de inducción, generalmente se requieren mayores velocidades de dosis (150 a 200 µg/kg/min) por los primeros 10 -15 minutos.

Las velocidades de inducción deben ser seguidamente disminuidas en un 30-50% en el primer cuarto de hora del mantenimiento. Los cambios en el pulso, presión arterial, sudor, y/o llanto, que indican una respuesta a la estimulación quirúrgica o debilitación de la anestesia, pueden ser controladas por la administración de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable en bolsos de 25 mg (2,5 ml) a 50 mg (5,0 ml) y/o por aumento de las velocidades de infusión. Si los signos clínicos de anestesia inadecuada no son correctamente controlados luego de un período de 5 minutos, puede comenzarse con otros medios como un opioide, un barbitúrico, vasodilatadores o agentes de inhalación, para controlar esas respuestas.

Para procedimientos quirúrgicos menores (superficiales) se obtiene una anestesia satisfactoria utilizando óxido de nitrógeno 60-70% junto con propofol inyectable a una velocidad de infusión variable. Con procedimientos quirúrgicos más estimulantes (ej. intra-abdominal), debe considerarse la suplementación con agentes analgésicos para obtener anestesia y perfil de recuperación satisfactorios. Cuando no se utiliza suplementación con óxido de nitrógeno, la velocidad de administración de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable y/o agentes opioides debe ser aumentada para lograr una anestesia adecuada.

Las velocidades de infusión siempre deben ser tituladas descendientemente en ausencia de signos clínicos de anestesia insuficiente hasta que se perciba una moderada respuesta a la estimulación quirúrgica, de manera de evitar la administración de dosis de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable a velocidades mayores que las clínicamente necesarias. Generalmente, se requieren velocidades de 50 a 100 µg/kg/min durante el mantenimiento, de manera de optimizar los tiempos de recuperación.

##### Bolo Intermitente

Incrementos de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable de 25 mg (2,5 ml) a 50 mg (5,0 ml) pueden ser administrados con óxido de nitrógeno en pacientes sometidos a cirugía general. Deben administrarse bolos subsiguientes cuando los signos vitales indican respuesta a la estimulación quirúrgica o disminución de la anestesia.

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable ha sido utilizado con una variedad de agentes comúnmente usados en anestesia, tales como atropina, escopolamina, glicopirrolato, diazepam, relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes, analgésicos opioides y otros anestésicos de inhalación. En pacientes ancianos no deben utilizarse dosis en bolo rápido, puesto que se incrementan los efectos cardiorespiratorios, incluyendo apnea, hipotensión, obstrucción de la vía de aire y/o desaturación de oxígeno.

##### Sedación de anestesia monitoreada (mac)

Cuando PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable es administrado para sedación MAC, las velocidades de administración deben ser individualizadas y tituladas de acuerdo con la respuesta clínica. En la mayoría de los pacientes, la velocidad de administración será de aproximadamente el 25% de la dosis usada para el mantenimiento en anestesia general. Durante la iniciación de la sedación MAC, son preferibles técnicas de infusión o de inyección lenta, a la administración rápida en bolo.

Durante el mantenimiento de la sedación MAC, es preferible velocidad de infusión variable a la administración en bolo intermitente.

En pacientes ancianos, debilitados y ASA III o IV, la administración rápida no debe ser utilizada para la sedación MAC, (ver ADVERTENCIAS). Una inyección rápida en bolo puede provocar efectos cardiorespiratorios incluyendo, apnea, hipotensión, obstrucción de la vía de aire y/o desaturación de oxígeno.

##### Iniciación de la Sedación MAC

Para la iniciación de la sedación MAC pueden utilizarse una infusión o inyección lenta, mientras se monitorea cuidadosamente la función cardiorespiratoria. Con el método de infusión, la sedación puede iniciarse infundiendo PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable a 100-150 µg/kg/min (6 a 9 mg/kg/hora) por un período de 3 a 5 minutos y titulando el nivel deseado mientras se monitorea adecuadamente la respiración. Con este método de inyección lenta para la iniciación, los pacientes requerirán aproximadamente 0,5 mg/kg administrados en 3 a 5 minutos, y deberá titularse de acuerdo con la respuesta clínica. Cuando PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable es administrado lentamente en 3 a 5 minutos, la mayoría de los pacientes estarán adecuadamente sedados, lográndose el efecto pico de la droga, minimizándose los efectos cardiorespiratorios indeseables que se producen a altos niveles plasmáticos. En pacientes ancianos, debilitados y ASA III o IV, no debe emplearse la administración en bolo rápido (simple o repetido) para sedación MAC (ver ADVERTENCIAS). La administración debe completarse entre 3 a 5 minutos y el dosaje debe reducirse al 80% de la dosis en adultos, en estos pacientes, de acuerdo con su condición, respuesta, cambios en los signos vitales (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

##### Mantenimiento de la Sedación MAC

Para el mantenimiento de la sedación, un método de infusión a velocidad variable es preferible al método de dosis de bolo intermitente. Con el método de infusión a velocidad variable, los pacientes requieren generalmente velocidades de mantenimiento de 25 a 75 µg/kg/min (1,5 a 4,5 mg/kg/hora) durante los primeros 10 a 15 minutos de mantenimiento de la sedación. Las velocidades de infusión, luego deben disminuirse con el tiempo a 25 - 50 µg/kg/min y ser ajustadas a las respuestas clínicas. Durante la titulación al efecto clínico, debe esperarse aproximadamente 2 minutos para el comienzo del pico de efecto de la droga.

Las velocidades de infusión siempre deben ser tituladas descendientemente en ausencia de signos clínicos de sedación suava hasta que se perciba una moderada respuesta a la estimulación, de manera de evitar la administración sedante de dosis de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable a velocidades mayores que las clínicamente necesarias.

Si se utiliza el método de dosis en bolo intermitente, incrementos de 10 mg (1,0 ml) o 20 mg (2,0 ml) pueden ser utilizados y titulados al nivel deseado de sedación. Con el método de bolo intermitente para el mantenimiento de la sedación, existe la posibilidad de depresión respiratoria, incremento

transitorio de la profundidad de la sedación y/o prolongación de la recuperación.

En pacientes ancianos, debilitados y ASA III o IV, no debe emplearse la administración en bolo rápido (simple o repetido) para sedación MAC (ver ADVERTENCIAS). La velocidad de administración y el dosaje de PROPOFOL inyectable deben reducirse al 80% de la dosis en adultos, en estos pacientes, de acuerdo con su condición, respuesta, cambios en los signos vitales (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable puede ser administrado como agente único para el mantenimiento de la sedación MAC durante procedimientos quirúrgicos y o de diagnóstico. Cuando la sedación con PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable es suplementada con opioides y/o benzodiazepinas, éstos aumentan los efectos sedativos y respiratorios de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable y puede resultar en un perfil de recuperación más lento (ver PRECAUCIONES - INTERACCIÓN CON OTRAS SUSTANCIAS).

##### Sedación ICU

Deben seguirse técnicas asepticas estrictas cuando se utiliza PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable, ya que su vehículo es capaz de soportar el crecimiento rápido de microorganismos (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN). Para pacientes adultos intubados, mecánicamente ventilados, la sedación ICU debe iniciarse lentamente con una infusión continua, de manera de titular al efecto clínico deseado y minimizar la hipotensión (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En estudios clínicos realizado en Estados Unidos y Canadá, la velocidad de infusión media de mantenimiento de propofol fue 27± 21µg/kg/min. Las velocidades de infusión para el mantenimiento de una sedación adecuada variaron de 0,3 a 130 µg/kg/min. La velocidad de infusión fue menor en pacientes mayores de 55 años (aproximadamente 38µg/kg/min). En dichos estudios, se utilizó morfina o fentanilo, cuando fue necesario para la analgesia.

La mayoría de los pacientes ICU adultos recuperándose de los efectos de anestesia general o sedación profunda, requerirán velocidades de mantenimiento de 5 a 50 µg/kg/min (0,3 a 3,0 mg/kg/h) individualizadas y tituladas a la respuesta clínica (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN). Con pacientes ICU medicinales o no, que se recuperaron de la anestesia general o sedación profunda, pueden requerirse velocidades de administración de 55µg/kg/min o mayores, para lograr la sedación adecuada. Estas velocidades más altas pueden incrementar la probabilidad de que los pacientes desarrollen hipotensión.

Aunque existen reportes de requerimientos reducidos de analgesia durante la sedación ICU de mantenimiento, la mayoría de los pacientes recibieron opioides para la analgesia durante la sedación ICU de mantenimiento. Algunos pacientes recibieron benzodiazepinas y/o agentes bloqueantes neuromusculares. Durante el mantenimiento de largo término de la sedación, algunos pacientes ICU fueron despertados una o dos veces cada 24 horas, para controlar la función respiratoria y neurológica (ver ENSAYOS CLÍNICOS).

En pacientes post-CABG, la velocidad de mantenimiento de la administración de propofol fue generalmente baja (media: 11µg/kg/min) debido a la administración intraoperativa de altas dosis de opioides.

Los pacientes recibiendo propofol inyectable requirieron una velocidad media de 0,35 µg/kg/hora de nitroprusiato, comparado con los 0,50 µg/kg/hora para los pacientes que recibieron midazolam. Durante la iniciación de la sedación en pacientes post-CABG, fue observada una disminución de 15 a 20% de la presión arterial en los primeros 60 minutos. No fue posible determinar los efectos cardiovasculares en pacientes con compromiso cardíaco severo (ver ENSAYOS CLÍNICOS).

En estudios de ICU postquirúrgicos o medicinales, comparando propofol inyectable con infusión o bolo de benzodiazepinas, no hubo diferencias aparentes en el mantenimiento de la sedación adecuada, presión arterial media u observaciones de laboratorio. Al igual que las otras drogas comparadas, el propofol inyectable redujo los niveles de cortisol en plasma durante la sedación mientras mantiene la respuesta al desafío con ACTH. Dos casos reportados en la literatura de pacientes con antecedentes de porfiria o hipertermia maligna no tuvieron consecuencias adversas.

En pacientes con trauma de cabeza hemodinámicamente estables, con edades de 19 a 43 años, fue mantenida la sedación adecuada con propofol inyectable o morfina (n=7 en cada grupo). No hubo diferencias aparentes en el nivel de sedación, presión intracraneana, presión de perfusión cerebral, o recuperación neurológica entre los grupos de tratamiento. En reportes de literatura ICU neuroquirúrgicas y pacientes con lesión severa de la cabeza, la infusión de propofol inyectable controló la presión intracraneana con y sin hiperventilación y diuréticos, mientras se mantenía la presión de perfusión cerebral. En algunos pacientes, la dosis en bolo produjo la disminución de la presión arterial y comprometió la presión de perfusión cerebral (ver ENSAYOS CLÍNICOS).

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable es efectivo en el estatus epileptico refractario a las terapias anticonvulsivantes estándar. Para dichos pacientes, como así también en pacientes con falla respiratoria/ARDS y tétanos, las dosis de mantenimiento de la sedación fueron generalmente más altas que para pacientes con otras afecciones críticas (ver ENSAYOS CLÍNICOS).

Debe evitarse la discontinuación abrupta de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable ya que puede producir un rápido despertar acompañado por ansiedad, agitación, y resistencia a la respiración mecánica. Las infusiones de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable deben ser ajustadas adecuadamente para mantener un bajo nivel de sedación (Ver PRECAUCIONES).

#### INDICACIONES

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable es un agente anestésico intravenoso que puede ser usado para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia como parte de una técnica anestésica balanceada en cirugías en pacientes hospitalizados o no.

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable, cuando se administra intravenosamente de acuerdo con las indicaciones, puede utilizarse para iniciar y mantener la sedación en anestesia monitoreada (mac) durante procedimientos de diagnóstico.

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable también puede ser utilizado para sedación mac conjuntamente con anestesia local/regional en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos (ver precauciones).

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe ser administrado en unidad de cuidados intensivos (ICU) sólo a pacientes adultos intubados, mecánicamente ventilados, para promover sedación continua y control del stress.

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe ser administrado por personas entrenadas en el tratamiento médico de pacientes críticos y en técnicas de resucitación cardiovascular y ventilación.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

El dosaje y la velocidad de administración debe ser individualizada y titulada al efecto deseado de acuerdo con factores clínicamente relevantes, incluyendo pre-inducción y medicación concomitante, edad, clasificación física ASA y nivel de debilitamiento del paciente.

La siguiente información es una guía general para el uso de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable. Es imperativo que el médico esté completamente familiarizado con el dosaje específico y la información sobre la administración detallada en ACCIÓN FARMACOLÓGICA - INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS.

En pacientes ancianos, debilitados y ASA III o IV, no deben utilizarse dosis en bolo rápido en los métodos que se describen luego (Ver ADVERTENCIAS).

##### SEDACIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ICU)

Técnicas asepticas estrictas deberán seguirse cuando se manipula PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable, ya que su vehículo es capaz de sufrir un rápido crecimiento microbiano (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La dosis de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe ser individualizada, de acuerdo con las condiciones y respuestas del paciente, perfil de lípidos en sangre y signos vitales (Ver PRECAUCIONES - SEDACIÓN ICU). Para pacientes adultos intubados, mecánicamente ventilados, la sedación ICU debe ser iniciada lentamente en una infusión continua, de manera de titular al efecto clínico deseado y minimizar la hipotensión. La iniciación de la sedación debe comenzar a 5 µg/kg/min (0,3 mg/kg/h) y la velocidad de administración debe ser aumentada en incrementos de 5 a 10 µg/kg/min (0,3 a 0,6 mg/kg/h) hasta lograr el nivel de sedación deseado. Un período mínimo de 5 minutos entre los ajustes de dosis debe aguardarse para que comience el efecto pico de la droga. La mayoría de los pacientes adultos requieren velocidades de mantenimiento de 5 a 50 µg/kg/min (0,3 a 3 mg/kg/h) o mayores. El dosaje de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable debe reducirse en pacientes que han recibido grandes dosis de narcóticos.

Como con otras medicaciones sedantes, existe variabilidad entre pacientes en los requerimientos de dosaje, y dichos requerimientos pueden variar con el tiempo (Ver GUÍA DE DOSAJE). DEBE DESPRTARSE DIARIAMENTE AL PACIENTE PARA EVALUAR EL FUNCIONAMIENTO DEL SNC DURANTE TODO EL PERÍODO DE MANTENIMIENTO Y DETERMINAR LA MÍNIMA DOSIS DE

PROPOFOL GEMEPE INYECTABLE REQUERIDA PARA LA SEDACIÓN. La administración en bolo de 10 a 20 mg sólo debe utilizarse para el aumento rápido de la intensidad de la sedación en pacientes donde no es probable que ocurra hipotensión. Los pacientes con función miocárdica comprometida, volumen intravascular deprimido, o tono vascular anormalmente bajo, pueden ser más susceptibles a la hipotensión (Ver PRECAUCIONES). Para completa información del dosaje ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA - INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS.

#### Guía de dosaje

Inducción de anestesia general

El dosaje debe ser individualizado y titulado.

Adultos sanos menores de 55 años:

La mayoría de los pacientes requiere 2,0 a 2,5 mg/kg (aproximadamente 40 mg cada 10 segundos hasta el comienzo de la inducción).

Pacientes ancianos, debilitados ASA III o IV:

La mayoría de los pacientes requiere 1,0 a 1,5 mg/kg (aproximadamente 20 mg cada 10 segundos hasta el comienzo de la inducción).

Para completa información del dosaje ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA - INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS.

Mantenimiento de la anestesia general. Infusión

Velocidad de infusión variable, titulada al efecto clínico deseado.

Adultos sanos menores de 55 años:

La mayoría de los pacientes requiere 100 a 200 µg/kg/min (aproximadamente 6 a 12 mg/kg/h).

Pacientes ancianos, debilitados ASA III o IV:

La mayoría de los pacientes requiere 50 a 100 µg/kg/min (aproximadamente 3 a 6 mg/kg/h).

Mantenimiento de la anestesia general. Bolo intermitente

Incrementos de 25 a 50 mg según las necesidades.

Para completa información del dosaje ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA - INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS

##### Iniciación de la sedación MAC

El dosaje y la velocidad deben ser individualizadas.

Adultos sanos menores de 55 años:

La mayoría de los pacientes requiere 100 a 150 µg/kg/min (aproximadamente 6 a 9 mg/kg/h) o una inyección lenta de 0,5 mg/kg dentro de los 3 a 5 minutos.

Pacientes ancianos, debilitados ASA III o IV:

La mayoría de los pacientes requiere dosis similares a los adultos, pero debe administrarse en infusión o inyección lenta y no en bolo rápido (Ver ADVERTENCIAS).

##### Mantenimiento de la sedación MAC

El dosaje y la velocidad deben ser tituladas al efecto clínico deseado.

Adultos sanos menores de 55 años:

Es preferible una técnica de velocidad de infusión variable a una técnica de bolo intermitente. La mayoría de los pacientes requiere una infusión de 25 a 75 µg/kg/min (aproximadamente 1,5 a 4,5 mg/kg/h) o dosis en bolo en incrementos de bolos 10 o 20 mg.

Pacientes ancianos, debilitados ASA III o IV:

La mayoría de los pacientes requiere una reducción del 20% de las dosis para adultos. No debe usarse una dosis en bolo rápido (simple o repetido) (Ver ADVERTENCIAS).

Para completa información del dosaje ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA - INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS.

Iniciación y mantenimiento de sedación ICU en pacientes adultos intubados, mecánicamente ventilados.

El dosaje y la velocidad de infusión deben ser individualizadas.

La mayoría de los pacientes requiere una infusión de 5 µg/kg/min (aproximadamente 0,3 mg/kg/h) por al menos 5 minutos.

Incrementos subsiguientes de 5 a 10 µg/kg/min (aproximadamente 0,3 a 0,6 mg/kg/h) durante 5 a 10 minutos pueden ser utilizados hasta lograr el nivel de sedación deseado. Velocidades de mantenimiento de 5 a 50 µg/kg/min (aproximadamente 0,3 a 3 mg/kg/h) o mayores pueden ser requeridas.

Debe despertarse diariamente al paciente para evaluar el funcionamiento del SNC durante todo el período de mantenimiento y determinar la mínima dosis de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable requerida para la sedación.

Las tubuladuras y cualquier porción de PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable no usado, deben ser descartados luego de 12 horas.

Para completa información del dosaje ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA - INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS.

##### Compatibilidad y estabilidad

PROPOFOL BIOETHIC PHARMA inyectable no debe mezclarse con otros agentes terapéuticos previo a su administración.

##### Dilución previa a la administración</