

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Diprivan 10 mg/ml emulsão injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de emulsão contém 10 mg de propofol (1%).

Excipientes com efeito conhecido:

Sódio - 0,007 mg/ml (sob a forma de edetato dissódico)

Óleo de soja refinado – 100 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Emulsão injetável ou para perfusão

Emulsão óleo em água, branca e estéril.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Diprivan é um anestésico geral intravenoso de ação curta, indicado para a:

- indução e manutenção de anestesia geral em adultos e crianças > 1 mês.
- sedação para procedimentos de diagnóstico e cirúrgicos, isoladamente ou em associação com anestesia local ou regional, em adultos e crianças > 1 mês.
- sedação de doentes ventilados > 16 anos em unidade de cuidados intensivos.

4.2 Posologia e modo de administração

Diprivan deve ser administrado por via intravenosa.

Posologia

Considerando que o efeito analgésico do propofol por si só é insuficiente, são geralmente requeridos agentes analgésicos suplementares em adição a Diprivan.

Para orientação específica relacionada com a administração de Diprivan através do sistema Diprifusor TCI (perfusão alvo-dependente), que incorpora o software Diprifusor TCI, ver secção Modo de administração. A sua utilização é restrita à indução e manutenção da anestesia geral, sedação consciente para procedimentos de diagnóstico e cirúrgicos e na sedação de doentes adultos ventilados em unidade de cuidados intensivos. O sistema Diprifusor TCI não é recomendado em crianças.

Deve estar disponível o equipamento habitual para a eventualidade de ocorrerem incidentes durante a anestesia. O equipamento de reanimação deve estar imediatamente disponível. As funções circulatória e respiratória devem ser monitorizadas.

A dose da emulsão de propofol deve ser ajustada a cada indivíduo, de acordo com a resposta do doente e pré-medicação usada.

A. ADULTOS

Indução da anestesia geral

Diprivan pode ser usado para induzir a anestesia por injeção direta lenta ou por perfusão.

Em doentes pré-medicados ou sem pré-medicação, recomenda-se a titulação de Diprivan por injeção direta ou perfusão (aproximadamente 4 ml (40 mg) em cada 10 segundos, num adulto médio saudável) em função da resposta do doente, até que os sinais clínicos indiquem o início da anestesia.

A maioria dos doentes adultos com menos de 55 anos, necessitam de 1,5 a 2,5 mg/kg de Diprivan. A dose total necessária para indução pode ser reduzida se a velocidade de administração for mais lenta, i.e. 20-50 mg/min, em vez de 240 mg/min (= 40 mg/10 segundos). Nos doentes com idade superior a 55 anos, a quantidade necessária é geralmente menor. Em doentes de grau ASA 3 e 4, devem usar-se velocidades de administração inferiores (aproximadamente 2 ml [20 mg] em cada 10 segundos).

Manutenção da anestesia geral

A anestesia pode ser mantida pela administração de Diprivan, quer por perfusão contínua quer por injeções diretas repetidas, de modo a prevenir os sinais clínicos da anestesia ligeira.

Perfusão contínua: A dose média de administração varia consideravelmente de doente para doente mas, doses compreendidas entre 4 e 12 mg/kg/h são geralmente suficientes para a manutenção da anestesia.

Injeções diretas repetidas: Se se utilizar uma técnica com injeções diretas repetidas, podem administrar-se incrementos de 25 mg (2,5 ml) a 50 mg (5,0 ml), de acordo com a necessidade clínica. Em doentes idosos não deve ser usada a administração por injeção

direta rápida (única ou repetida), uma vez que tal situação pode conduzir a uma depressão cardiopulmonar (ver Doentes idosos).

Em doentes idosos, instáveis ou hipovolémicos e doentes de grau ASA 3 e 4 é recomendada uma diminuição da dose para 4 mg/kg/h.

Sedação de doentes ventilados em unidades de cuidados intensivos

Para a sedação em unidades de cuidados intensivos, recomenda-se que o Diprivan seja administrado em perfusão contínua. A velocidade de perfusão deve ser determinada pelo grau de sedação pretendido. Na maioria dos doentes, obtém-se sedação suficiente com uma dose de 0,3-4 mg/kg/h de Diprivan (ver secção 4.4). O Diprivan não está indicado para a sedação de doentes em unidades de cuidados intensivos com idade igual ou inferior a 16 anos (ver secção 4.3).

Devem tomar-se cuidados especiais em doentes com alterações no metabolismo lipídico e noutras situações em que as emulsões lipídicas tenham que ser administradas com precaução (ver secção 4.4).

Sedação consciente durante procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico

A fim de assegurar uma sedação em procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, as doses deverão ser individualizadas e tituladas em função da resposta clínica.

A maioria dos doentes necessitará de 0,5 a 1 mg/kg, administrados durante 1 a 5 minutos para o início da sedação.

A manutenção da sedação pode ser alcançada por titulação da perfusão com Diprivan até ao nível de sedação desejado - para a maioria dos doentes serão necessárias doses compreendidas entre 1,5 e 4,5 mg/kg/h. Em adição à perfusão, a administração da injeção direta de 10 a 20 mg pode ser usada, se for requerido um aumento rápido na profundidade da sedação. Em doentes de grau ASA 3 e 4 pode ser necessário reduzir a velocidade de administração e a dose.

B. DOENTES IDOSOS

Nos doentes idosos, a dose necessária para a indução da anestesia com Diprivan é mais reduzida. Esta redução deve ter em consideração o estado físico do doente e a sua idade. A dose reduzida deve ser administrada a uma velocidade mais baixa e titulada em função da resposta do doente.

Sempre que Diprivan for usado para a manutenção da anestesia ou sedação, a dose de perfusão ou a "concentração-alvo" deverá ser igualmente reduzida. Em doentes de grau ASA 3 e 4 a dose e a velocidade de administração deverão ser ainda mais reduzidas. A administração rápida em injeção direta (única ou repetida) não deverá ser utilizada em idosos, uma vez que poderá conduzir a depressão cardiorrespiratória.

C. POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

A administração de Diprivan através de um sistema Diprifusor TCI não é recomendada para qualquer indicação em crianças.

Indução da anestesia geral

Diprivan não está recomendado para indução da anestesia em crianças com idades inferiores a 1 mês.

Quando usado na indução da anestesia em crianças, recomenda-se que Diprivan seja titulado lentamente até que os sinais clínicos indiquem o início da anestesia. A dose deve ser ajustada de acordo com a idade e/ou o peso.

Na maioria das crianças com idade superior a 8 anos, será necessário aproximadamente 2,5 mg/kg peso corporal de Diprivan para indução da anestesia. Em crianças mais jovens, especialmente com idades compreendidas entre 1 mês e 8 anos, poderá ser necessário administrar uma dose superior (2,5 – 4 mg/kg peso corporal).

Para doentes de grau ASA 3 e 4, recomendam-se doses inferiores (ver secção 4.4).

Manutenção da anestesia geral

Diprivan não está recomendado para a manutenção da anestesia em crianças com idades inferiores a 1 mês.

A anestesia pode ser mantida em crianças com idade superior a 1 mês pela administração de Diprivan quer por perfusão contínua quer por injeções diretas repetidas, de modo a manter a profundidade da anestesia no nível que se pretende. A dose média de administração varia consideravelmente de doente para doente, mas doses compreendidas entre 9 e 15 mg/kg/h são geralmente suficientes para a manutenção satisfatória da anestesia. Em crianças mais jovens, especialmente com idades compreendidas entre 1 mês e 8 anos, poderá ser necessário administrar uma dose superior (2,5–4 mg/kg peso corporal).

Para doentes de grau ASA 3 e 4, recomendam-se doses inferiores (ver secção 4.4).

Sedação de doentes ventilados em unidades de cuidados intensivos

Diprivan está contraindicado na sedação de crianças ventiladas com idade igual ou inferior a 16 anos em unidades de cuidados intensivos.

Sedação durante procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico

Diprivan não está recomendado para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico em crianças com idade inferior a 1 mês.

Em crianças com idade superior a 1 mês, doses e velocidade de administração devem ser ajustadas de acordo com a profundidade da sedação necessária e da resposta clínica. A maioria dos doentes pediátricos necessita de 1-2 mg/kg peso corporal de Diprivan para iniciar a sedação. A manutenção da sedação deverá ser acompanhada com

administração por perfusão contínua de Diprivan até ao nível de sedação requerido. A maioria dos doentes necessita de 1,5-9 mg/kg/h de Diprivan. A perfusão pode ser associada a administração de bólus até 1 mg/kg peso corporal, se for necessário um aumento rápido da sedação.

Para doentes de grau ASA 3 e 4, podem ser necessárias doses inferiores.

Modo de administração

Diprivan pode ser utilizado para perfusão, não diluído, a partir de frascos de vidro, ou seringas de plástico ou seringas pré-cheias. Quando se utiliza Diprivan para manutenção da anestesia, recomenda-se que sejam sempre utilizados equipamentos tais como, bombas de perfusão ou bombas volumétricas de perfusão, para controlo das doses de perfusão.

Diprivan pode ser administrado diluído em dextrose a 5% para perfusão intravenosa, em sacos de perfusão de PVC ou frascos de vidro. As diluições, que não devem exceder a proporção de 1 para 5 (2 mg de propofol/ml), devem ser preparadas de um modo asséptico imediatamente antes da administração. Esta preparação é estável durante 6 horas.

A diluição pode ser administrada usando técnicas para controlo da perfusão, mas uma determinada técnica utilizada isoladamente poderá não evitar o risco de uma perfusão acidental, incontrolada de grandes quantidades de Diprivan diluído. No sistema de perfusão deve incluir-se uma bureta, um sistema de microgotas ou uma bomba volumétrica. Deverá ter-se em consideração o risco de uma perfusão incontrolada, quando se calcular a quantidade de Diprivan a colocar na bureta.

Diprivan pode ser administrado através de um sistema em Y perto do local da injeção conjuntamente com as seguintes soluções para perfusão intravenosa: dextrose a 5%, cloreto de sódio a 0,9% ou solução de dextrose a 4% com cloreto de sódio a 0,18%.

As seringas de vidro pré-cheias têm uma resistência à fricção menor do que as seringas de plástico descartáveis e o êmbolo desliza mais facilmente. Assim, quando se administra manualmente Diprivan usando uma seringa pré-cheia, o trajeto (sistema) entre a seringa e o doente não deve ser deixado aberto, quando não há supervisão.

Quando as seringas pré-cheias são utilizadas em bomba de perfusão deve ser assegurada a compatibilidade apropriada. Em particular, a bomba deve estar desenhada para prevenir o sifonamento e deverá ter um dispositivo de alarme para oclusão, não superior a 1000 mmHg. Se estiver a ser utilizada uma bomba programável ou equivalente que ofereça opções para utilização de seringas diferentes deverá ser escolhido apenas o dispositivo 'B - D', 50/60 ml 'PLASTIPAK' quando se utilizam as seringas pré-cheias de Diprivan.

Diprivan pode ser pré-misturado com alfentanil injetável contendo 500 microgramas/ml de alfentanil na proporção de 20:1 a 50:1 v/v. As misturas devem ser preparadas usando uma técnica estéril e utilizadas no período de 6 horas após preparação.

Diprivan pode ser misturado com lidocaína injetável, sem conservantes, numa seringa de plástico e numa razão de 20 partes de Diprivan para uma parte de lidocaína injetável a 0,5 ou 1%, com vista à redução da dor no local da injeção durante a indução da anestesia (ver Tabela de Diluição e administração concomitante).

Cuidados a ter no manuseamento: Agitar antes de usar, usar apenas preparações homogêneas e recipientes não danificados.

A assepsia deve ser estendida a todo o equipamento de perfusão. O limite de tempo de perfusão não deve exceder as 12 horas (emulsão lipídica). Após este tempo deve ser eliminado e substituído.

Os agentes bloqueadores neuromusculares, atracúrio e mivacúrio, não devem ser administrados através da mesma via intravenosa do Diprivan, sem primeiro limpar essa via.

A duração da administração não deve exceder os 7 dias.

Diluição e administração concomitante de Diprivan com outros fármacos ou líquidos para perfusão (ver também secção 4.4)

Técnica de administração concomitante	Aditivo ou diluente	Preparação	Precauções
Pré-mistura	Dextrose a 5% para perfusão intravenosa	Misture uma parte de Diprivan 1% com até 4 partes de Dextrose a 5% para perfusão intravenosa, quer em sacos de perfusão de PVC quer em frascos de vidro para perfusão. Quando diluídos em sacos de PVC recomenda-se que o saco esteja preenchido e que a diluição seja preparada substituindo o volume de Dextrose	A diluição deve ser preparada de modo assético imediatamente antes da administração. A mistura é estável durante 6 horas.

		a 5% por uma quantidade idêntica de Diprivan 1%.	
	Cloridrato de lidocaína injetável (0,5% ou 1% sem conservantes)	Misture 20 partes de Diprivan 1% com um volume até 1 parte de Cloridrato de lidocaína injetável a 0,5% ou 1%.	Prepare aseticamente a mistura imediatamente antes da administração. Usar apenas durante a indução.
	Alfentanil injetável (500 microgramas/ml)	Misture Diprivan 1% com Alfentanil injetável numa proporção de 20:1 a 50:1 v/v.	Prepare aseticamente a mistura. Usar nas 6 horas seguintes à preparação.
Administração concomitante através de um sistema em Y	Dextrose a 5% para perfusão intravenosa	Administre concomitantemente através de um sistema em Y.	Coloque o sistema em Y perto do local da injeção.
	Cloreto de sódio a 0,9% para perfusão intravenosa	Idêntica à anterior	Idêntica à anterior
	Dextrose a 4% com cloreto de sódio a 0,18% para perfusão intravenosa	Idêntica à anterior	Idêntica à anterior

Administração de Diprivan através do sistema Diprifusor TCI (Perfusão Alvo-Dependente) em adultos

O Diprivan pode ser administrado por perfusão alvo-dependente (TCI) com o sistema Diprifusor TCI que incorpora o software Diprifusor TCI. Este sistema irá operar apenas no reconhecimento eletrónico das etiquetas das seringas pré-cheias contendo Diprivan 1%. O sistema Diprifusor TCI irá, automaticamente, ajustar a velocidade de perfusão para alcançar a concentração de Diprivan selecionada pelo operador. Os utilizadores devem estar familiarizados com o manual de utilizador das bombas de perfusão, com a administração de Diprivan por TCI e com a correta utilização do sistema de identificação das seringas, informações estas que constam do manual de utilizador do Diprifusor e que são disponibilizadas pela AstraZeneca.

O sistema Diprifusor TCI pode oferecer dois métodos de perfusão alvo-controlada: a concentração sanguínea alvo e a concentração efeito-local (cérebro) alvo. Os modelos anteriores apenas fornecem o modo de concentração sanguínea alvo.

A administração de Diprivan por meio do sistema Diprifusor TCI está restringida à indução e manutenção da anestesia geral, sedação consciente para procedimentos de diagnóstico e cirúrgicos e na sedação de doentes adultos ventilados em unidades de cuidados intensivos. Não é recomendada a utilização em crianças.

O sistema permite o controlo da indução e profundidade da anestesia ou sedação definindo e ajustando as concentrações sanguíneas ou efeito-local alvo (previstas) de propofol. A utilização do método da concentração efeito-local alvo atinge uma indução mais rápida da sedação ou anestesia do que utilizando o método da concentração sanguínea alvo.

O sistema Diprifusor TCI assume que as concentrações alvo iniciais no doente são zero. Assim, em doentes que tenham recebido propofol anteriormente e recentemente, poderá ser necessário selecionar uma concentração-alvo inicial mais baixa ao começar o Diprifusor TCI. Do mesmo modo, não se recomenda recomençar imediatamente o Diprifusor TCI se a bomba de perfusão tiver sido desligada.

As orientações sobre as concentrações-alvo de propofol são dadas abaixo. Tendo em conta a variabilidade inter-doente na farmacocinética e farmacodinâmica do propofol, tanto em doentes pré-medicados como sem medicação prévia, a concentração-alvo de propofol deve ser titulada em função da resposta do doente de modo a atingir a profundidade de anestesia ou de sedação pretendida.

Indução e manutenção da anestesia geral

Em doentes adultos com menos de 55 anos de idade, a anestesia é geralmente induzida com concentrações sanguíneas alvo de propofol entre 4 e 8 microgramas/ml ou concentrações efeito-local alvo entre 2,5 a 4 microgramas/ml. Recomenda-se uma concentração sanguínea alvo inicial de 4 microgramas/ml ou uma concentração efeito-local alvo de 2,5 microgramas/ml em doentes pré-medicados e em doentes sem medicação prévia recomenda-se uma concentração sanguínea alvo inicial de 6 microgramas/ml ou uma concentração efeito-local alvo de 4 microgramas/ml. O tempo de indução com concentrações sanguíneas alvo é de aproximadamente 60-120 segundos. Concentrações sanguíneas alvo mais elevadas permitirão uma indução da anestesia mais rápida mas podem estar associadas com depressões hemodinâmicas e respiratórias mais pronunciadas. Quando se utilizam concentrações efeito-local alvo, não é necessária nem recomendada a utilização de concentrações mais elevadas para atingir uma indução mais rápida da anestesia.

Devem ser utilizadas concentrações-alvo iniciais mais baixas em doentes com idade superior a 55 anos e em doentes de grau ASA 3 e 4 (não se recomenda a utilização do modo efeito-local em doentes de grau ASA 4). Para o método de efeito-local deve ser utilizado o alvo inicial de 0,5 a 1,0 microgramas/ml. Para ambos os métodos de concentração alvo, a concentração pode ser aumentada em incrementos de 0,5 a 1,0 microgramas/ml em intervalos de 1 minuto de modo a atingir uma indução gradual da anestesia.

Geralmente é necessária analgesia suplementar e a extensão em que as concentrações-alvo para manutenção da anestesia podem ser reduzidas será influenciada pela quantidade administrada de analgésico concomitante. Concentrações sanguíneas alvo de propofol entre 3 a 6 microgramas/ml e concentrações efeito-local alvo entre 2,5 a 4 microgramas/ml induzem e mantêm geralmente uma anestesia satisfatória. Na ausência de analgesia complementar, podem ser necessários incrementos dos alvos de efeito-local de 5 a 6 microgramas/ml para facilitar a laringoscopia ou para suprimir as respostas a estímulos dolorosos.

Para ambos os métodos de concentração alvo, as concentrações (sanguínea ou efeito-local) de propofol previstas ao acordar estão geralmente entre 1,0 e 2,0 microgramas/ml e serão influenciadas pela quantidade de analgesia administrada durante a manutenção. Quando as concentrações-alvo são reduzidas, o Diprifusor pára temporariamente a perfusão, para permitir que as concentrações desçam e que alcancem um novo alvo mais rapidamente.

Sedação consciente para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico

A definição da concentração-alvo deve ser titulada de acordo com a resposta do doente para alcançar a profundidade necessária de sedação consciente.

São geralmente necessárias concentrações sanguíneas alvo iniciais de propofol compreendidas entre 0,5 e 2,5 microgramas/ml. Uma concentração sanguínea-alvo inicial próxima do limite superior deste intervalo recomendado irá permitir uma indução mais rápida da sedação consciente. Em doentes idosos e doentes de grau ASA 3 e 4, devem ser utilizadas concentrações sanguíneas iniciais próximas do limite inferior do intervalo.

Em doentes jovens e saudáveis, um efeito-local alvo de 1,5 a 2,0 microgramas/ml alcança, geralmente, sedação satisfatória, que é alcançada mais rapidamente do que quando o modelo de controlo da concentração sanguínea é utilizado. Quando utilizadas concentrações-alvo de efeito local a utilização de alvos mais elevados para alcançar uma indução mais rápida da sedação não é necessária nem recomendada. Não há evidências suficientes para recomendar a utilização do modo efeito-local para a sedação consciente em doentes idosos ou em doentes com grau ASA 3 ou 4.

Sedação em unidade de cuidados intensivos

Será, geralmente, necessário um ajuste inicial na concentração sanguínea alvo de propofol entre 0,2 e 2,0 microgramas/ml. A administração deve ser iniciada com um valor alvo baixo, que deverá ser titulado em função da resposta do doente até atingir a profundidade de sedação pretendida. Não existem dados sobre o modelo de concentração-alvo do efeito local para a sedação de doentes ventilados em unidades de cuidados intensivos; assim, esta utilização não é recomendada.

4.3 Contraindicações

Diprivan está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Diprivan não deve ser usado para sedação de doentes em unidades de cuidados intensivos com idade igual ou inferior a 16 anos (ver secção 4.4).

Diprivan contém óleo de soja refinado (ver secção 6.1). Este medicamento não deve ser administrado a doentes alérgicos à soja ou ao amendoim.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Diprivan deve ser administrado por um médico anestesista (ou, quando apropriado, por médicos especializados no acompanhamento de doentes em unidades de cuidados intensivos).

Os doentes deverão ser monitorizados permanentemente e deverão estar sempre disponíveis os meios necessários à manutenção da função respiratória, ventilação artificial, fornecimento de oxigénio e outros equipamentos para reanimação.

Diprivan não deverá ser administrado pela mesma pessoa que executa o procedimento cirúrgico ou de diagnóstico.

Foi notificado abuso, e dependência de Diprivan predominantemente por profissionais de saúde. À semelhança de outros anestésicos em geral, a administração de Diprivan sem a monitorização adequada das vias respiratórias poderá resultar em complicações respiratórias fatais.

A administração de Diprivan na sedação consciente, para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, só deverá ser efetuada em estabelecimentos de Saúde que disponham de unidades de cuidados intensivos e de reanimação cardiorrespiratória.

Quando administrado na sedação consciente, para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, os doentes deverão ser monitorizados permanentemente, tendo em atenção os primeiros sinais de hipotensão, obstrução das vias aéreas e dessaturação de oxigénio.

À semelhança de outros agentes sedativos, quando Diprivan é utilizado para sedação durante procedimentos cirúrgicos, podem ocorrer movimentos involuntários do doente. Durante os procedimentos que requeiram imobilidade estes movimentos poderão constituir um risco potencial relativamente ao local intervencionado.

De modo semelhante, foram notificados casos muito raros de acidose metabólica, rabdomiólise, hipercalemia e/ou insuficiência cardíaca com progressão rápida (em alguns casos com desfecho fatal), em adultos que foram tratados durante mais de 58 horas com doses superiores a 5 mg/kg/h. Isto ultrapassa a dose máxima de 4 mg/kg/h, atualmente recomendada para sedação em unidades de cuidados intensivos. Os doentes afetados foram maioritariamente (mas não apenas) doentes com

traumatismos cranianos graves com pressão intracraniana elevada. Nestes casos, a insuficiência cardíaca geralmente não respondeu ao tratamento de suporte inotrópico.

É necessário que decorra um período de tempo adequado antes da alta hospitalar do doente, de forma a assegurar um recobro total após utilização de Diprivan. Muito raramente, o uso de Diprivan pode estar associado com o desenvolvimento de períodos de inconsciência pós-operatória, os quais podem ser acompanhados por um aumento do tônus muscular.

Estes fenómenos podem ser precedidos ou não por um período de completa vigília. Embora a recuperação seja espontânea, devem ser administrados cuidados apropriados durante o período de inconsciência.

A incapacidade induzida pelo Diprivan não é geralmente detetável para além de 12 horas. Os efeitos de Diprivan, o procedimento, a medicação concomitante, a idade e a condição dos doentes devem ser considerados quando se aconselha o doente sobre:

- a conveniência de ser acompanhado ao deixar o local de administração (estabelecimento de Saúde);
- o momento para o recomeço das tarefas especializadas ou perigosas, tais como a condução;
- o uso de outros agentes que possam ter carácter sedativo (p. ex: benzodiazepinas, opiáceos, álcool).

Tal como acontece com outros agentes anestésicos intravenosos, devem tomar-se precauções na sua administração em doentes com compromisso cardíaco, respiratório, renal ou hepático ou em doentes hipovolémicos, idosos ou debilitados.

A depuração do propofol é dependente do fluxo sanguíneo, e como tal, medicação concomitante que reduza o débito cardíaco irá também reduzir a depuração do propofol. O propofol não deve ser usado em doentes com insuficiência cardíaca ou outras doenças graves do miocárdio. Devem ter-se cuidados especiais, tendo em conta os riscos, em doentes grandes obesos, em doentes com pressão intracraniana elevada ou pressão arterial média baixa.

Diprivan não está recomendado em associação com terapêutica eletroconvulsiva.

O Diprivan não possui atividade vagolítica e tem sido associado a notificações de bradicardia (ocasionalmente profunda) e também assistolia. Deve ser considerada a administração intravenosa de um agente anticolinérgico antes da indução ou durante a manutenção da anestesia, especialmente em situações de possível predomínio de tônus vagal, ou quando Diprivan for usado simultaneamente com outros agentes suscetíveis de provocar bradicardia.

Durante a administração de Diprivan a um doente epilético, poderá haver risco de ocorrência de convulsões.

Devem tomar-se cuidados especiais em doentes com alterações no metabolismo lipídico e noutras situações em que as emulsões lipídicas tenham que ser administradas com precaução.

População pediátrica

A utilização de Diprivan não está recomendada para a indução e manutenção da anestesia geral em recém-nascidos, em virtude desta população de doentes não ter sido totalmente estudada. Os dados de farmacocinética (ver secção 5.2) indicam que a depuração é consideravelmente reduzida em recém-nascidos e apresenta uma variabilidade interindividual bastante elevada. Sobredosagem relativa pode ocorrer com a administração das doses recomendadas em crianças mais velhas resultando numa depressão cardiovascular grave.

O Diprivan não deve ser usado em doentes com idade igual ou inferior a 16 anos para sedação em unidades de cuidados intensivos dado que a segurança e a eficácia do Diprivan para sedação neste grupo etário não foi demonstrada (ver secção 4.3).

Recomendações relativas à gestão na unidade de cuidados intensivos

A utilização da emulsão para perfusão de Diprivan na sedação em unidades de cuidados intensivos tem sido associada a uma constelação de perturbações metabólicas e falhas nos sistemas de órgãos que podem resultar em morte. Foram recebidas notificações com as seguintes combinações: acidose metabólica, rabdomiólise, hipercaliemia, hepatomegalia, insuficiência renal, hiperlipidemia, arritmia cardíaca, ECG tipo Brugada (segmento ST elevado e ondas T invertidas), insuficiência cardíaca com progressão rápida e que frequentemente não responde ao tratamento de suporte inotrópico (nalguns casos com desfecho fatal), em adultos. Combinações destes acontecimentos foram referidas como Síndrome de Perfusão de Propofol. Estes acontecimentos foram vistos principalmente em doentes com ferimentos graves na cabeça e crianças com infeções no trato respiratório que receberam doses superiores às recomendadas em adultos para sedação em unidades de cuidados intensivos.

A seguir são enunciados os maiores fatores de risco para o desenvolvimento destes acontecimentos: diminuição do fornecimento de oxigénio aos tecidos; danos neurológicos graves e/ou sepsis; doses elevadas de um ou mais dos seguintes agentes farmacológicos: vasoconstritores, esteroides, inotrópicos e/ou propofol (habitualmente com doses superiores a 4 mg/kg/h por mais de 48 horas).

Os prescritores deverão estar atentos a estes acontecimentos em doentes com os fatores de risco mencionados acima e descontinuar imediatamente propofol quando aparecem os sinais referidos acima. Todos os agentes sedativos e terapêuticos usados nas unidades de cuidados intensivos (UCI) devem ser titulados para manterem o fornecimento ótimo de oxigénio e os parâmetros hemodinâmicos. Os doentes com pressão intracraniana elevada devem receber tratamento apropriado para manter a pressão de perfusão cerebral durante estas modificações de tratamento.

Relembra-se os médicos que, se possível, não deverá ser excedida a dose de 4 mg/kg/h.

Recomenda-se tratamento adequado em doentes com perturbações do metabolismo lipídico e noutras condições em que as emulsões lipídicas têm que ser utilizadas com precaução.

Se Diprivan for administrado a doentes em maior risco de ocorrência de uma sobrecarga lipídica, devem monitorizar-se os níveis lipídicos no sangue destes doentes. A administração de Diprivan deve ser corretamente ajustada se esta monitorização indicar que a fração lipídica não está a ser adequadamente eliminada pelo organismo. Se for administrada simultaneamente ao doente uma outra formulação lipídica intravenosa, deverá reduzir-se a quantidade desta formulação tendo em consideração a carga lipídica de Diprivan. Cada 1,0 ml de Diprivan contém aproximadamente 0,1 g de lípidos.

Precauções adicionais

Recomenda-se precaução quando se tratam doentes com doença mitocondrial. Estes doentes podem ser suscetíveis a exacerbações da sua doença quando submetidos a anestesia, cirurgia e tratamento em unidades de cuidados intensivos. Recomenda-se nestes doentes a manutenção da normotermia, fornecimento de carboidratos e uma boa hidratação. As primeiras manifestações de exacerbação da doença mitocondrial e do "Síndrome de infusão de propofol" podem ser semelhantes.

Diprivan não contém conservantes antimicrobianos e permite o desenvolvimento de microrganismos. O Edetato dissódico (EDTA) é um agente quelante de iões metálicos, incluindo zinco e reduz a taxa de crescimento microbiano. A necessidade de um suplemento de zinco deverá ser considerada em casos de administração prolongada de Diprivan, particularmente em doentes com predisposição para deficiência em zinco, tais como doentes com queimaduras, diarreia e/ou sepsis major.

Diprivan contém 0,007 mg de sódio por ml (0,0018 mmol de sódio por ml).
Cada 20 ml contém 0,14 mg de sódio.
Cada 50 ml contém 0,35 mg de sódio.
Cada 100 ml contém 0,7 mg de sódio.

A transferência de Diprivan para a seringa esterilizada ou outro equipamento deverá ser feita, de forma assética, imediatamente após a abertura das ampolas ou a retirada do selo dos frascos-ampola, devendo iniciar-se a sua administração de imediato.

Durante a perfusão, deve manter-se uma técnica assética tanto no manuseamento de Diprivan como do equipamento de perfusão. Quaisquer fármacos ou líquidos de perfusão adicionados a Diprivan, deverão ser administrados perto do local de inserção da cânula. Diprivan não deve ser administrado através de um filtro microbiológico.

Cada ampola de Diprivan ou qualquer seringa contendo Diprivan destina-se a administração única, num único doente. De acordo com as normas estabelecidas para

outras emulsões lipídicas, uma única perfusão de Diprivan não pode exceder 12 horas, período ao fim do qual se deve proceder à substituição tanto do recipiente de Diprivan como do sistema de perfusão.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diprivan tem sido usado em associação com anestesia espinhal e epidural, com a pré-medicação habitual, com medicamentos bloqueadores neuromusculares e com agentes inalatórios e analgésicos; não foi encontrada incompatibilidade farmacológica. Pode ser necessária a administração de doses mais baixas de Diprivan quando a anestesia geral ou sedação é utilizada como adjuvante a técnicas de anestesia regional. Foi notificada hipotensão profunda após a indução de anestesia com propofol em doentes tratados com rifampicina.

A administração concomitante com outros depressores do SNC tais como medicamentos de pré-medicação, agentes de inalação e agentes analgésicos pode aumentar os efeitos sedativos, anestésicos e efeitos depressivos cardiorrespiratórios do propofol (ver secção 4.4).

Observou-se a necessidade de doses de propofol mais baixas nos doentes a tomar valproato. Quando usado em concomitância, pode considerar-se uma redução da dose de propofol

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança do propofol durante a gravidez não foi estabelecida. Diprivan não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto quando absolutamente necessário. Diprivan atravessa a placenta e pode causar depressão neonatal. Contudo, Diprivan pode ser utilizado durante a interrupção da gravidez (aborto induzido).

Amamentação

Estudos em mulheres a amamentar demonstraram que o propofol é excretado, em pequenas quantidades, no leite. Deste modo, nas 24 horas seguidas à administração de Diprivan, as mães devem interromper a amamentação e rejeitar o leite materno.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser advertidos que, durante algum tempo após uma anestesia geral, poderá haver uma interferência na realização de tarefas especializadas tais como condução de veículos ou utilização de máquinas. A incapacidade induzida pelo Diprivan não é geralmente detetável para além de 12 horas (ver secção 4.4). O doente deve ser acompanhado no regresso a casa e deve ser instruído no sentido de evitar o consumo de álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

A indução e a manutenção da anestesia ou sedação com propofol é geralmente suave verificando-se apenas uma excitação mínima. As reações adversas (RA) notificadas com mais frequência são farmacologicamente esperadas para um medicamento anestésico/sedativo, tal como a hipotensão.

A natureza, a gravidade e a incidência de acontecimentos adversos observados nos doentes tratados com Diprivan, podem estar relacionados com os procedimentos terapêuticos e cirúrgicos a serem realizados bem como com a própria condição do doente.

Tabela de frequência de reações adversas

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Anafilaxia – pode incluir angioedema, broncospasma, eritema e hipotensão
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido (9)	Acidose metabólica (5), hipercaliemia (5), hiperlipidemia (5)
Perturbações do foro psiquiátrico	Desconhecido (9)	Humor eufórico, abuso de fármaco e farmacodependência (8)
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleias durante a fase de recobro
	Raros	Movimentos epileptiformes, incluindo convulsões e opistotonus durante a indução, manutenção e recobro da anestesia
	Muito raros	Ausência de consciência durante pós-operatório
	Desconhecido (9)	Movimentos involuntários
Cardiopatias	Frequentes	Bradicardia (1)
	Muito raros	Edema pulmonar
	Desconhecido (9)	Arritmia cardíaca (5), insuficiência cardíaca (5,7)

Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão (2), Rubor em crianças (11)
	Pouco Frequentes	Tromboses e flebites
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Apneia transitória durante a indução
	Desconhecido (9)	Depressão respiratória (dependente da dose)
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas e vômitos durante a fase de recobro
	Muito raros	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Desconhecido (9)	Hepatomegalia (5)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecido (9)	Rabdomiólise (3,5)
Doenças renais e urinárias	Muito raros	Descoloração da urina após administração prolongada
	Desconhecido (9)	Insuficiência renal (5)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito raros	Desinibição sexual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Dor no local da indução (4)
	Frequentes	Sintomas de abstinência em crianças (11)
	Muito raros	Necrose dos tecidos (10) após administração extravascular acidental
	Desconhecido	Dor localizada, tumefação após administração extravascular acidental
Exames complementares de diagnóstico	Desconhecido (9)	ECG tipo Brugada (5,6)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Muito raros	Febre pós-operatória

(1) Bradicardia grave é raro. Existiram notificações isoladas de progressão para assistolia.

- (2) Ocasionalmente a hipotensão poderá ser controlada através de líquidos administrados por via intravenosa e redução da dose de administração do Diprivan durante o período de manutenção da anestesia.
- (3) Em casos muito raros, foram observados casos de rabdomiólise, quando o Diprivan foi administrado em doses superiores a 4 mg/kg/h para sedação em unidades de cuidados intensivos.
- (4) Pode ser minimizada pela utilização de veias de maior calibre, nomeadamente, das veias do antebraço e da fossa antecubital. Quando se utiliza Diprivan, a dor local pode também ser minimizada pela administração concomitante de lidocaína (ver secção 4.2).
- (5) Combinações destes acontecimentos, notificados como “Síndrome de infusão de propofol” podem ser observados em indivíduos gravemente doentes que muitas vezes têm múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento destes acontecimentos (ver secção 4.4).
- (6) ECG tipo Brugada – Segmento T elevado e onda-T invertida no ECG.
- (7) Insuficiência cardíaca com progressão rápida (nalguns casos com desfecho fatal), em adultos. A insuficiência cardíaca nestes casos não responde ao tratamento de suporte inotrópico.
- (8) Abuso de fármaco e farmacodependência de propofol predominantemente pelos profissionais de saúde.
- (9) Desconhecida uma vez que não pode ser estimada pelos dados dos ensaios clínicos disponíveis.
- (10) Foi notificada necrose nos tecidos cuja viabilidade estava comprometida
- (11) Após interrupção abrupta de Diprivan durante os cuidados intensivos.

População pediátrica

Notificações de utilização não adequada de Diprivan para a indução da anestesia em recém-nascidos indicam que pode ocorrer depressão cardiorrespiratória se o regime posológico pediátrico for aplicado (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

É provável que a sobredosagem acidental provoque depressão cardiorrespiratória. A depressão respiratória deve ser tratada usando ventilação artificial com oxigênio. Se ocorrer depressão cardiovascular deverá baixar-se a cabeça do doente e no caso de ser grave, devem usar-se expansores do plasma e agentes vasopressores.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.1 - Sistema Nervoso Central. Anestésicos gerais, código ATC: N01AX10

O propofol (2,6-di-isopropilfenol) é um anestésico geral de ação curta com rápido início de ação, cerca de 30 segundos após a administração. Usualmente, o recobro da anestesia é rápido. Tal como acontece com todos os anestésicos gerais, o mecanismo é mal conhecido. No entanto, pensa-se que o propofol produz os seus efeitos sedativos/anestésicos através da modulação positiva da função inibitória do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) através dos recetores GABA A.

Em geral, observam-se descidas da pressão arterial média e alterações ligeiras da frequência cardíaca, quando se administra Diprivan para a indução e manutenção da anestesia. No entanto, habitualmente os parâmetros hemodinâmicos mantêm-se relativamente estáveis durante a manutenção e a incidência de alterações hemodinâmicas desfavoráveis é baixa.

Ainda que possa ocorrer depressão respiratória após a administração de Diprivan, os efeitos são qualitativamente semelhantes aos observados com outros agentes anestésicos intravenosos e são facilmente geridos na prática clínica.

Diprivan reduz o fluxo sanguíneo cerebral, a pressão intracraniana e o metabolismo cerebral. A redução da pressão intracraniana é maior em doentes com uma pressão intracraniana inicial elevada.

A recuperação da anestesia é geralmente rápida e total com uma incidência baixa de cefaleias, náuseas e vômitos pós-operatórios.

Em geral, verifica-se menor incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios após anestesia com Diprivan do que após anestesia com agentes inalatórios. Há evidência de que este facto possa estar relacionado com um efeito antiemético do propofol.

Diprivan, nas concentrações habituais na prática clínica, não inibe a síntese das hormonas suprarrenais.

Estudos limitados sobre a duração da anestesia com propofol, em crianças, indicam que a segurança e eficácia permanecem inalteradas até 4 horas. Evidências em literatura, de utilização em crianças, documentam o uso em procedimentos prolongados sem alterações na segurança ou eficácia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após uma dose em injeção direta ou no final de uma perfusão, a diminuição da concentração de propofol segue uma cinética que pode ser descrita como um modelo aberto de três compartimentos. A primeira fase caracteriza-se por uma distribuição muito rápida (semivida: 2-4 minutos), seguida por uma rápida eliminação (semivida: 30-60 minutos) e uma fase final, mais lenta, resultante da redistribuição do propofol a nível dos tecidos deficientemente irrigados.

O propofol é extensamente distribuído e rapidamente eliminado do organismo (depuração total: 1,5-2 litros/minuto). A depuração ocorre por meio de processos metabólicos, principalmente no fígado, onde é dependente do fluxo sanguíneo, para formar os conjugados inativos do propofol e o seu quinol correspondente, os quais são excretados na urina.

Quando Diprivan é usado para manutenção da anestesia, as concentrações sanguíneas aproximam-se do valor correspondente ao estado de equilíbrio para uma dada dose de administração. A farmacocinética do Diprivan é linear ao longo do intervalo das velocidades de perfusão recomendadas.

Após uma dose única de 3 mg/kg por via intravenosa, a depuração do propofol/kg de peso corporal aumentou com a idade, da seguinte forma: mediana da depuração foi consideravelmente mais baixa em recém-nascidos < 1 mês de idade (n=25) (20 ml/kg/min) comparativamente a crianças mais velhas (n=36, intervalo de idades 4 meses –7 anos). Adicionalmente, a variabilidade interindividual foi considerável em recém-nascidos (intervalo 3,7–78 ml/kg/min). Devido a estes dados limitados de ensaios clínicos que indicam uma grande variabilidade, não são feitas recomendações de doses neste grupo etário.

A mediana da depuração do propofol em crianças mais velhas após a administração de um bólus único de 3 mg/kg foi 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 anos) (n=12); 28,2 ml/min/kg (4–7 anos) (n=10) comparativamente a 23,6 ml/min/kg em adultos (n=6).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos relevantes para o ser humano, segundo estudos de farmacologia pré-clínica, nomeadamente de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óleo de soja refinado
Lecitina do ovo
Glicerol
Edetato dissódico
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis
Azoto

Ver também secção 4.3.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto com dextrose a 5%, em sacos de PVC ou frascos de vidro para perfusão, ou lidocaína injetável 0,5% ou 1% ou alfentanil injetável 500 microgramas/ml, em seringas de plástico (ver secção 4.2).

Os agentes bloqueadores neuromusculares, atracúrio e mivacúrio, não devem ser administrados através da mesma via intravenosa do Diprivan, sem primeiro limpar essa via.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade da embalagem fechada:

Ampolas e frascos para injetáveis: 3 anos
Seringas pré-cheias: 2 anos

Prazo de validade após diluição
Diprivan deve ser utilizado até 6 horas após a diluição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.
Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Emulsão injetável ou para perfusão em:

- Ampolas de vidro tipo I de 20 ml, contendo propofol 10 mg/ml
- Frascos para injetáveis de vidro tipo I de 50 ml, contendo propofol 10 mg/ml

- Frascos para injetáveis de vidro tipo I de 100 ml, contendo propofol 10 mg/ml
- Seringas pré-cheias de vidro tipo I de 20 ml, contendo propofol 10 mg/ml
- Seringas pré-cheias de vidro tipo I de 50 ml, contendo propofol 10 mg/ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Agitar os recipientes antes de usar.

As ampolas, os frascos para injetáveis e as seringas pré-cheias são apenas para uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A assepsia deverá ser mantida durante o manuseamento de Diprivan e do equipamento de perfusão (ver secção 4.4).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanda

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8666800 - 5 ampolas de 20 ml de emulsão injetável ou para perfusão, 10 mg/ml, ampola de vidro tipo I

N.º de registo: 8666818 - 1 frasco de 50 ml de emulsão injetável ou para perfusão, 10 mg/ml, frasco para injetáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 8666826 - 1 frasco de 100 ml de emulsão injetável ou para perfusão, 10 mg/ml, frasco para injetáveis de vidro tipo I

N.º de registo: 8666834 - 1 seringa pré-cheia de 20 ml de emulsão injetável ou para perfusão, 10 mg/ml, seringa de vidro tipo I

N.º de registo: 8666842 - 1 seringa pré-cheia de 50 ml de emulsão injetável ou para perfusão, 10 mg/ml, seringa de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 03 setembro 1987

Data de revisão: 27 outubro 1997

Data da última renovação: 27 outubro 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/11/2018