



União Química
farmacêutica nacional S/A

PROVIVE
(propofol)

União Química Farmacêutica Nacional S/A.

Emulsão injetável

10 mg/mL

PROVIVE 1% propofol 10 mg/mL

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Emulsão injetável estéril e apirogênica na concentração de 10 mg/mL em embalagens com 1 ou 5 frasco-ampolas de 10, 20, 50 e 100 mL.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de emulsão injetável contém 10,00 mg de propofol.

Excipientes: óleo de soja, lecitina de ovo, glicerol, oleato de sódio, hidróxido de sódio para ajuste de pH e água para injetáveis

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

PROVIVE é indicado para indução e manutenção de anestesia geral em procedimentos cirúrgicos. Isto significa que **PROVIVE** faz com que o paciente fique inconsciente ou sedado durante operações cirúrgicas ou outros procedimentos.

PROVIVE pode também ser usado para a sedação de pacientes adultos ventilados que estejam recebendo cuidados de terapia intensiva.

PROVIVE pode também ser usado para sedação consciente para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Agente anestésico de curta duração: indução e manutenção

Em estudos comparativos de óxido nitroso-sevoflurano com óxido nitroso-propofol para indução e manutenção da anestesia, foi determinada a taxa de recuperação para cada anestésico. Cinquenta pacientes, P 1 ou 2 na faixa etária de 18 a 70 anos, submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos com duração de 1 a 3 horas, foram distribuídos de maneira randomizada e receberam sevoflurano (grupo A) ou propofol (grupo B). Para a indução da anestesia: no grupo A o sevoflurano foi administrado em concentrações crescentes (até 3,5%) com o paciente em respiração espontânea, no grupo B o propofol foi administrado na dose de 2-2,5 mg/kg em 60 segundos com o paciente em respiração espontânea com oxigênio a 100%. A manutenção da anestesia no grupo A foi realizada com sevoflurano 0,3% a 1,8% e no grupo B com infusão de 50 a 200 mcg/kg/min de propofol. O óxido nitroso 60- 70% foi administrado em todos os pacientes e fentanila na dose de 1-3 mcg/kg foi administrado em bolus como suplemento anestésico nos dois grupos. Ao final da cirurgia foi interrompida a administração dos agentes anestésicos e instaurado um fluxo de oxigênio a 100% (6 L/min). Os resultados demonstraram que indução no grupo B foi mais rápida quando comparada com o grupo A (0,8 vs. 2,0 minutos respectivamente). A facilidade de indução e o tempo necessário para o despertar foram similares nos dois grupos. Dentre os efeitos indesejáveis, no grupo A, 13 pacientes apresentaram náuseas e 5 apresentaram vômitos, enquanto que no grupo B a incidência de náuseas foi de 3 pacientes. A incidência de tremores e dor foi similares nos dois grupos. (Lien CA et. al. Journal of Clinical Anesthesia 1996; 8(8):639).

Reves et al., descrevem o uso do propofol como agente anestésico para indução-manutenção da anestesia, assim como o seu uso em sedação para procedimentos cirúrgicos e em pacientes sob ventilação mecânica em UTI devido a sua eficácia e segurança. (Reves JG et al. Anesthesia Fourth Edition 1994, 1(11): 272).

Estudos comparativos do uso do propofol em infusão manual com o uso pela bomba de infusão alvo controlada (IAC) foram realizados em 160 pacientes (pacientes grau ASA 1-3 com idade \geq a 18 anos), submetidos a procedimentos cirúrgicos. Os dados analisados foram: aceitabilidade da técnica, eficácia e segurança. O grupo IAC apresentou doses de indução menores e taxa de infusão de manutenção maiores. Na avaliação dos anestesistas envolvidos, a facilidade de controle e o uso da bomba de IAC foi considerada melhor. Foi concluído que o sistema de IAC é efetivo e seguro, tendo melhor aceitabilidade do que a técnica de infusão manual. (Mazzarella B et al. Minerva Anestesiologica 1999;65 (10):701).

Sedação para procedimentos cirúrgicos/diagnósticos

Charles J Coté estabelece o uso de propofol em pediatria para sedação intermitente ou em infusão constante nos procedimentos radiológicos devido a sua eficácia na prática clínica (Coté CJ. Anesthesia Fourth Edition 1994, 2(63): 2104).

Foi reportado um estudo prospectivo e randomizado, comparando propofol e midazolam para sedação em colangiopancreatografia retrógrada via endoscópica. Foram selecionados 200 pacientes P 3 e 4 com idade entre 28-88 anos. Estes pacientes receberam de forma randomizada midazolam 2,5 mg para indução seguido de doses repetidas de acordo com a necessidade ou propofol 40-60 mg de dose inicial conforme o peso corporal seguido de 20 mg em doses repetidas. Do total dos pacientes, três foram excluídos devido a presença de carcinoma (2 pacientes no grupo midazolam e 1 paciente no grupo propofol). Os resultados demonstraram um tempo de início médio de ação da sedação menor no grupo propofol do que no grupo midazolam (3 min vs. 6 min), assim como um tempo médio de recuperação menor no grupo tratado com propofol em relação ao grupo tratado com midazolam (19 min vs. 29 min). Foi concluído que a sedação endovenosa com propofol para colangiopancreatografia retrógrada via endoscópica é mais efetiva do que com midazolam, associada com recuperação rápida e segura desde que haja monitorização adequada (Wehrmann T et al. Gastrointestinal Endoscopy 1999).

Sedação UTI

Barrientos et al., realizaram um estudo comparativo entre propofol 2% e midazolam, onde analisaram a eficácia, tempo para extubação e custo. Neste estudo foram selecionados 78 pacientes submetidos à cirurgia que necessitaram de ventilação controlada mecânica e sedação prolongada na unidade de terapia intensiva. Após distribuição randomizada, 40 pacientes receberam propofol 2% e 38 midazolam. A dose média de propofol 2% foi de 1-6 mg/kg/h e de midazolam 0,05-0,4 mg/kg/h. Nenhum bloqueador neuromuscular foi utilizado e a duração média da sedação foi de 141,2 h para o grupo propofol 2% e 140,5 h para o grupo midazolam. Os resultados demonstraram que a eficácia foi similar nos dois grupos, sendo que, no grupo propofol 2%, 2,5% dos pacientes apresentaram hipertrigliceridemia. O tempo necessário para extubação foi significativamente menor no grupo propofol 2% quando comparado com o grupo midazolam o que levou os autores a acreditarem que o custo benefício do propofol 2% é melhor. (Barrientos – Vega R et al. Intensive Care Medicine 1997; 23 (suppl): S176, Abs149).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O propofol (2,6-diisopropilfenol) é um agente de anestesia geral de curta duração com rápido início de ação de aproximadamente 30 segundos. A recuperação da anestesia geralmente é rápida. O mecanismo de ação, assim como com todos os anestésicos gerais, é pouco conhecido. Entretanto, propofol é conhecido por produzir efeito sedativo e anestésico pela modulação positiva da função inibitória do neurotransmissor GABA através do receptor GABAA ativado por ligante.

Em geral, queda na pressão arterial média e leves mudanças na frequência cardíaca são observadas quando **PROVIVE** é administrado para indução e manutenção da anestesia. Entretanto, os parâmetros hemodinâmicos normalmente permanecem relativamente estáveis durante a manutenção e a incidência de alterações hemodinâmicas adversas é baixa.

Apesar da possibilidade de ocorrência de depressão ventilatória após administração de **PROVIVE**, quaisquer efeitos são qualitativamente similares àqueles causados por outros agentes anestésicos intravenosos e são prontamente gerenciados na prática clínica.

PROVIVE reduz o fluxo sanguíneo cerebral, a pressão intracranial e metabolismo cerebral. A redução na pressão intracranial é maior em pacientes com uma linha de base elevada para pressão intracranial.

A recuperação da anestesia geralmente é rápida e sem efeitos residuais, com baixa incidência de dor de cabeça, náusea e vômitos pós-operatórios.

Em geral, há menos náusea e vômitos pós-operatórios após anestesia com **PROVIVE** do que com agentes anestésicos inalatórios. Há evidência de que isso possa estar relacionado ao efeito antiemético do propofol.

Nas concentrações atingidas clinicamente, **PROVIVE** não inibe a síntese de hormônios adrenocorticais.

Propriedades Farmacocinéticas

O declínio das concentrações de propofol após uma dose em bolus ou após o final de uma infusão pode ser descrito por um modelo tricompartmental aberto. A primeira fase é caracterizada por uma distribuição muito rápida (meia-vida de 2-4 minutos), seguido por rápida eliminação (meia-vida de 30-60 minutos) e uma fase final mais lenta, representativa da redistribuição do propofol por tecidos pouco perfundidos.

O propofol é amplamente distribuído e rapidamente eliminado do corpo (depuração total: 1,5-2 litros/minuto). A depuração ocorre através de processos metabólicos, principalmente no fígado, para formar conjugados inativos de propofol e seu quinol correspondente, os quais são excretados na urina.

Quando **PROVIVE** é usado para manter a anestesia, as concentrações sanguíneas de propofol aproximam-se assintoticamente do valor do estado de equilíbrio para a dada velocidade de administração. A farmacocinética de **PROVIVE** é linear ao longo da faixa recomendada de velocidades de infusão.

Dados de segurança pré-clínica

O propofol é um fármaco com extensa experiência clínica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

PROVIVE é contraindicado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade conhecida ao propofol a qualquer componente de sua fórmula;
- Sedação em crianças com menos de 3 anos de idade com infecção grave do trato respiratório, recebendo tratamento intensivo;

- Sedação de crianças de todas as idades com difteria ou epigloteite recebendo tratamento intensivo (ver item Advertências e Precauções).

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

PROVIVE deve ser administrado por pessoal treinado em técnicas de anestesia (ou quando for o caso, por médicos treinados em cuidados de pacientes em terapia intensiva). Os pacientes devem ser constantemente monitorados e devem estar disponíveis instalações para manutenção das vias aéreas abertas, ventilação artificial, enriquecimento de oxigênio, além de instalações ressuscitórias. **PROVIVE** não deve ser administrado pela pessoa que conduziu o procedimento diagnóstico ou o procedimento cirúrgico.

Quando **PROVIVE** é administrado para sedação consciente, procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, os pacientes devem ser continuamente monitorados para sinais precoces de hipotensão, obstrução das vias aéreas e dessaturação de oxigênio.

Assim como outros agentes sedativos, quando **PROVIVE** é usado para sedação durante procedimentos cirúrgicos, podem ocorrer movimentos involuntários dos pacientes. Durante procedimentos que requerem imobilidade, esses movimentos podem ser perigosos para o local da cirurgia.

Um período adequado é necessário antes da alta do paciente para garantir a recuperação total após a anestesia geral. Muito raramente o uso de **PROVIVE** pode estar associado ao desenvolvimento de um período de inconsciência pós-operatória, o qual pode ser acompanhado por um aumento no tônus muscular. Isto pode ou não ser precedido por um período de vigília. Apesar da recuperação ser espontânea, deve-se ter um cuidado apropriado ao paciente inconsciente.

Assim como com outros agentes anestésicos intravenosos, deve-se tomar cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca, respiratória, renal ou hepática, pacientes hipovolêmicos ou debilitados.

PROVIVE não possui atividade vagolítica e tem sido associado com relatos de bradicardia (ocasionalmente profunda) e também assistolia. Deve-se considerar a administração intravenosa de um agente anticolinérgico antes da indução ou durante a manutenção da anestesia, especialmente em situações em que haja probabilidade de predominância do tônus vagal ou quando **PROVIVE** for associado a outros agentes com potencial para causar bradicardia.

Quando **PROVIVE** for administrado a um paciente epilético, pode haver risco de convulsão.

Deve-se dispensar cuidado especial aos pacientes com disfunções no metabolismo de gordura e em outras condições que requeiram cautela na utilização de emulsões lipídicas.

Caso se administre **PROVIVE** a pacientes que estejam sob risco de acumular gordura, recomenda-se que os níveis sanguíneos de lipídios sejam controlados. A administração de **PROVIVE** deve ser ajustada adequadamente se o controle indicar que a gordura não está sendo bem eliminada. Se o paciente estiver recebendo concomitantemente outro lipídio por via intravenosa, sua quantidade deve ser reduzida, levando-se em consideração que a fórmula de **PROVIVE** contém lipídios (1,0 mL de **PROVIVE** contém aproximadamente 0,1 g de lipídio).

O EDTA é um quelante de metais iônicos, incluindo o zinco. A necessidade de zinco suplementar deve ser considerada durante a administração prolongada de **PROVIVE** particularmente em pacientes que tenham predisposição à deficiência em zinco, tais como pacientes com queimaduras, diarreia e/ou sepse.

Foram recebidos relatos muito raros de acidose metabólica, de rabdomiólise, de hipercalemia, alterações no ECG* e/ou de falha cardíaca, em alguns casos com um resultado fatal, em pacientes gravemente acometidos recebendo **PROVIVE** para sedação em UTI. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento destes eventos são: diminuição na liberação de oxigênio para os tecidos; lesão neurológica grave e/ou sepse; altas doses de um ou mais agentes farmacológicos: vasoconstritores, esteroides, inotrópicos e/ou propofol. Todos sedativos e agentes terapêuticos usados na UTI (incluindo **PROVIVE**) devem ser titulados para manter uma liberação de oxigênio ótima e parâmetros hemodinâmicos.

*elevação do segmento ST (similar às alterações de ECG na síndrome de Brugada).

PROVIVE não é recomendado para uso em neonatos para a indução e manutenção da anestesia.

Não há dados que dão suporte ao uso de **PROVIVE** em sedação para neonatos prematuros, recebendo tratamento intensivo. Não há dados de estudos clínicos que deem suporte ao uso de **PROVIVE** em sedação de crianças com difteria ou epigloteite, recebendo tratamento intensivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser alertados de que o desempenho para tarefas que exijam atenção, tais como, dirigir veículos e operar máquinas pode estar comprometido durante algum tempo após o uso de **PROVIVE**.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A segurança para o neonato, quando do uso de **PROVIVE** em mulheres que estejam amamentando, não foi estabelecida.

PROVIVE não deve ser usado durante a gravidez.

PROVIVE atravessa a placenta e pode estar associado à depressão neonatal. O produto não deve ser utilizado em anestesia obstétrica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

PROVIVE foi usado em associação com anestesia espinal e epidural, com pré-medicação normalmente usada, bloqueadores neuromusculares, agentes inalatórios e agentes analgésicos. Nenhuma incompatibilidade farmacológica foi encontrada. Entretanto, recomenda-se que os bloqueadores neuromusculares atracúrio e mivacúrio, não devem ser administrados na mesma via IV antes de se eliminar os indícios de **PROVIVE**.

Doses menores de **PROVIVE** podem ser necessárias em situações que a anestesia geral é utilizada como um adjunto às técnicas anestésicas regionais

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

PROVIVE deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

PROVIVE tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, este medicamento pode ser utilizado em 12 horas (não diluído).

Após preparo, este medicamento pode ser utilizado em 6 horas (diluído).

PROVIVE é apresentado na forma de emulsão homogênea, branca a quase branca.

Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Agite antes de usar.

Não utilize se houver evidência de separação de fases da emulsão.

Descartar o conteúdo remanescente após o uso.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

PROVIVE é uma emulsão óleo em água, branca, aquosa e isotônica para injeção intravenosa. Geralmente, além de **PROVIVE**, são necessários agentes analgésicos suplementares.

PROVIVE foi usado em associação com anestesia espinal e epidural, com pré-medicação normalmente usada, bloqueadores neuromusculares, agentes inalatórios e agentes analgésicos. Nenhuma incompatibilidade farmacológica foi encontrada. Doses menores de **PROVIVE** podem ser necessárias em situações em que a anestesia geral é utilizada como um adjunto às técnicas anestésicas regionais.

A administração de **PROVIVE** 2% por injeção em *bolus* não é recomendada.

PROVIVE não contém conservantes antimicrobianos, assim, pode apresentar desenvolvimento de microorganismos. É importante ressaltar que, embora o EDTA seja eficaz em retardar a taxa de crescimento microbiano do **PROVIVE** o produto não deve ser considerado como um conservante antimicrobiano.

PROVIVE e qualquer seringa contendo **PROVIVE** destina-se a um único uso em apenas um paciente.

De acordo com as orientações para a administração de outras emulsões lipídicas, uma infusão única (não diluída) de **PROVIVE** não deve exceder 12 horas. No final do procedimento cirúrgico ou após o término da estabilidade (6 horas após diluição e 12 horas sem diluição), o que ocorrer primeiro, tanto o reservatório de **PROVIVE** como o equipamento de infusão devem ser descartados e substituídos de maneira apropriada.

PROVIVE pode ser usado para infusão, sem diluição, em seringas plásticas ou frascos de vidro para infusão. Quando **PROVIVE** é usado sem diluição na manutenção da anestesia, recomenda-se que seja sempre utilizado um equipamento tal como bomba de seringa ou bomba volumétrica para infusão, a fim de controlar as velocidades de infusão.

PROVIVE 1% pode também ser administrado diluído somente em infusão intravenosa de dextrose a 5%, em bolsas de infusão de PVC ou frascos de vidro de infusão. As diluições, que não devem exceder a proporção de 1:5 (2 mg de propofol/mL), devem ser preparadas assepticamente imediatamente antes da administração. A mistura é estável por até 6 horas.

A diluição pode ser usada com várias técnicas de controle de infusão, porém um determinado tipo de equipo usado sozinho não evitará o risco de infusão acidental incontrolada de grandes volumes de **PROVIVE** diluído. Uma bureta, contador de gotas ou uma bomba

volumétrica devem ser incluídos na linha de infusão. O risco de infusão incontrolada deve ser considerado durante a decisão da quantidade máxima de diluição na bureta.

PROVIVE pode ser administrado via equipo em Y próximo ao local da injeção, em infusões intravenosas de dextrose a 5%, em infusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9% ou de dextrose a 4% com infusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,18%.

PROVIVE 1% pode ser pré-misturado com injeções contendo 500 mcg/mL de alfentanila na velocidade de 20:1 a 50:1 v/v. As misturas devem ser preparadas usando técnicas estéreis e devem ser usadas dentro de 6 horas após a preparação.

A fim de reduzir a dor da injeção inicial, **PROVIVE 1%** usado para indução pode ser misturado com injeção de lidocaína em uma seringa plástica na proporção de 20 partes de **PROVIVE 1%** com até 1 parte de injeção de lidocaína 0,5% ou 1% (ver tabela de diluições) imediatamente antes da administração.

PROVIVE não deve ser previamente misturado para administração com fluidos para injeção ou infusão com exceção de **PROVIVE 1%** que pode ser misturado com glicose 5% em bolsas de infusão de PVC ou frascos de vidro para infusão ou injeção de lidocaína ou alfentanila em seringas plásticas.

- **Diluição e coadministração de PROVIVE com outros fármacos ou fluidos de infusão (ver item Advertências e Precauções)**

Técnicas de coadministração	Aditivo ou Diluente	Preparação	Precauções
Pré-mistura	Infusão intravenosa de dextrose a 5%.	Misturar 1 parte de PROVIVE 1% com até 4 partes de infusão intravenosa de dextrose a 5% em bolsas de infusão de PVC ou em frascos de infusão de vidro. Quando diluído em bolsas de PVC, recomenda-se utilizar uma bolsa cheia, e que a diluição seja preparada retirando um volume do fluido de infusão e substituindo-o por um volume igual ao de PROVIVE 1% .	Preparar a mistura de forma asséptica imediatamente antes da administração. A mistura é estável por até 6 horas.
Pré-mistura	Injeção de cloridrato de lidocaína (0,5% ou 1,0%, sem conservantes)	Misturar 20 partes de PROVIVE 1% com até 1 parte de injeção de cloridrato de lidocaína a 0,5% ou 1,0%	Preparar a mistura de forma asséptica imediatamente antes da administração. Usar apenas para indução
	Injeção de alfentanila (500 mcg/mL)	Misturar PROVIVE 1% com injeção de alfentanila na proporção de 20:1 a 50:1 v/v	Preparar a mistura de forma asséptica; usar dentro de 6 horas da preparação
Co-administração com equipo em Y	Infusão intravenosa de dextrose a 5%	Co-administrar através de um equipo em Y	Colocar o conector em Y perto do local da injeção
	Infusão intravenosa de cloreto de sódio a 0,9%	Conforme acima	Conforme acima
	Infusão intravenosa de dextrose a 4% com cloreto de sódio a 0,18%	Conforme acima	Conforme acima

Posologia

- Sistema de Classificação do Estado Físico de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA):

GRAU	CLASSIFICAÇÃO
P1	Paciente normal
P2	Paciente com doença sistêmica leve a moderada
P3	Paciente com doença sistêmica grave
P4	Paciente com doença sistêmica grave que limita atividades diárias
P5	Paciente moribundo que não é esperada a sobrevivência sem cirurgia
P6	Paciente com morte cerebral declarada cujos órgãos serão removidos para propósitos de doação

A) Adultos

- Indução de anestesia geral

PROVIVE 1% pode ser usado para induzir anestesia através de infusão ou injeção lenta em bolus.

Em pacientes com ou sem pré-medicação, recomenda-se que **PROVIVE** seja titulado de acordo com a resposta do paciente. Administrar aproximadamente 40 mg a cada 10 segundos em adulto razoavelmente saudável por injeção em bolus ou por infusão, até que os sinais clínicos demonstrem o início da anestesia. A maioria dos pacientes adultos com menos de 55 anos possivelmente requer de 1,5 a 2,5 mg/kg de **PROVIVE**. A dose total necessária pode ser reduzida pela diminuição da velocidade de administração (20-50 mg/min). Acima desta idade, as necessidades serão geralmente menores. Em pacientes de Graus ASA 3 e 4 deve-se usar velocidade de administração menor (aproximadamente 20 mg a cada 10 segundos).

- Manutenção de anestesia geral

A profundidade requerida da anestesia pode ser mantida pela administração de **PROVIVE** por infusão contínua ou por injeções repetidas em bolus.

- Infusão contínua: A velocidade adequada de administração varia consideravelmente entre pacientes, mas velocidades na faixa de 4 a 12 mg/kg/h, normalmente mantêm a anestesia satisfatoriamente.

- Injeções repetidas em bolus: Se for utilizada a técnica que envolve injeções repetidas em bolus, podem ser administrados aumentos de 25 mg (2,5 mL) a 50 mg (5 mL), de acordo com a necessidade clínica.

- Sedação na UTI

Quando utilizado para promover sedação em pacientes adultos ventilados na UTI, recomenda-se que **PROVIVE** seja administrado por infusão contínua. As taxas de infusão entre 0,3 e 4,0 mg/kg/h atingem a sedação de forma satisfatória na maioria dos pacientes adultos. A administração de **PROVIVE** para sedação na UTI em pacientes adultos não deve exceder a 4 mg/kg/h, a menos que os benefícios para o paciente superem os riscos.

- Sedação consciente para cirurgia e procedimentos de diagnóstico

Para promover a sedação em procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico, as velocidades de administração devem ser individualizadas e tituladas de acordo com a resposta clínica.

A maioria dos pacientes necessitará de 0,5 a 1 mg/kg por aproximadamente 1 a 5 minutos para iniciar a sedação.

A manutenção da sedação pode ser atingida pela titulação da infusão de **PROVIVE** até o nível desejado de sedação – a maioria dos pacientes irá necessitar de 1,5 a 4,5 mg/kg/h. Adicional à infusão, a administração em bolus de 10 a 20 mg pode ser usada se for necessário um rápido aumento na profundidade da sedação. Em pacientes Graus ASA 3 e 4, a velocidade de administração e a dosagem podem necessitar de redução.

B) Crianças

Não se recomenda o uso de **PROVIVE** em crianças com menos de 3 anos de idade.

- Indução de anestesia geral

Quando usado para induzir anestesia em crianças, recomenda-se que **PROVIVE** seja administrado lentamente, até que os sinais clínicos demonstrem o início da anestesia.

A dose deve ser ajustada em relação à idade e/ou ao peso. A maioria dos pacientes com mais de 8 anos provavelmente irá necessitar aproximadamente 2,5 mg/kg de **PROVIVE** para a indução da anestesia. Entre 3 e 8 anos de idade, a necessidade pode ser ainda maior. Doses mais baixas são recomendadas para crianças com Graus ASA 3 e 4.

- Manutenção da anestesia geral

A profundidade necessária de anestesia pode ser mantida pela administração de **PROVIVE** por infusão ou por injeções repetidas em bolus. É recomendado que somente **PROVIVE 1%** seja usado se forem usadas injeções repetidas em bolus. A velocidade necessária de administração varia consideravelmente entre os pacientes, no entanto, a faixa de 9 a 15 mg/kg/h normalmente produz anestesia satisfatória.

- Sedação consciente para procedimentos de diagnóstico e cirúrgicos

PROVIVE não é recomendado para sedação consciente em crianças uma vez que a segurança e eficácia não foram demonstradas.

- Sedação na UTI

PROVIVE não é recomendado para sedação em crianças, uma vez que a segurança e a eficácia não foram demonstradas. Apesar de não ter sido estabelecida nenhuma relação causal, reações adversas sérias (incluindo fatalidades) foram observadas através de relatos espontâneos sobre o uso não aprovado em UTI. Esses eventos foram mais frequentes em crianças com infecções do trato respiratório e que receberam doses maiores que aquelas recomendadas para adultos.

C) Idosos

Em pacientes idosos, a dose de **PROVIVE** necessária para a indução de anestesia é reduzida. Esta redução deve levar em conta a condição física e a idade do paciente. A dose reduzida deve ser administrada mais lentamente e titulada conforme a resposta. Quando **PROVIVE** é usado para manutenção da anestesia ou sedação, a taxa de infusão ou “concentração alvo” também deve ser diminuída. Pacientes com Graus ASA 3 e 4 necessitarão de reduções adicionais na dose e na velocidade de administração. A administração rápida em bolus (único ou repetida) não deve ser utilizada no idoso, pois pode levar à depressão cardiorrespiratória.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A indução da anestesia com **PROVIVE** é geralmente suave, com evidência mínima de excitação. As reações adversas mais comumente informadas são efeitos colaterais farmacologicamente previsíveis de um agente anestésico, como a hipotensão. Dada a natureza anestésica e pacientes que recebem cuidado intensivo, eventos relatados em associação com anestesia e cuidado intensivo também podem estar relacionados aos procedimentos utilizados ou as condições do paciente.

Resumo tabelado de reações adversas

A seguinte convenção foi utilizada para a classificação de frequência: Muito comum (>1 / 10), comum (>1 / 100 e ≤ 1/10), incomum (>1 / 1000 e ≤ 1/100), rara (>1 / 10.000 e ≤ 1/1000), muito rara (≤ 1 / 10.000) e desconhecida (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum >1/10 (>10%)	Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Dor local em indução ⁽¹⁾
Comum >1/100 e < 1/10 (>1% e <10%)	Distúrbios vasculares	Hipotensão (2); Ruborização em crianças (4)
	Distúrbios cardíacos	Bradicardia (3)
	Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Apneia transitória durante a indução
	Distúrbios gastrointestinais	Náusea e vômito durante a fase de recuperação
	Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça durante a fase de recuperação
Incomum >1/1.000 e < 1/100 (>0,1% e <1%)	Distúrbios vasculares	Trombose e flebite
Rara >1/10.000 e < 1/1.000 (>0,01% e <0,1%)	Distúrbios do Sistema Nervoso Distúrbios psiquiátricos	Movimentos epiléptiformes, incluindo convulsões e opistótono durante a indução, manutenção e recuperação.
Muito rara < 1/10.000 (<0,01%)	Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Rabdomiólise (5)
	Distúrbios gastrointestinais	Pancreatite
	Lesões, envenenamento e complicações de procedimento	Febre pós-operatória
	Distúrbios renais	Descoloração da urina após administração prolongada
	Distúrbios do sistema imune	Anafilaxia - pode incluir angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensão.
	Distúrbios do sistema reprodutivo e mamário	Anafilaxia - pode incluir angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensão.
	Distúrbios cardíacos	Edema pulmonar
Desconhecida	Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	Inconsciência pós-operatória Priapismo

⁽¹⁾ Pode ser minimizada usando veias maiores do antebraço e da fossa antecubital. Com **PROVIVE 1%** a dor local também pode ser minimizada pela coadministração de lidocaína (ver item Modo de Usar).

⁽²⁾ Ocasionalmente, hipotensão pode requerer o uso de fluidos intravenosos e redução da velocidade de administração de **PROVIVE**.

⁽³⁾ Bradicardias sérias são raras. Houve relatos isolados de progressão a assístole.

⁽⁴⁾ Após interrupções abruptas de **PROVIVE** durante cuidado intensivo.

⁽⁵⁾ Raros relatos de rabdomiólise foram recebidos onde **PROVIVE** foi administrado em doses superiores a 4 mg/kg/h para sedação em UTI.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É possível que a superdose acidental acarrete depressão cardiorrespiratória. A depressão respiratória deve ser tratada através de ventilação artificial com oxigênio. A depressão cardiovascular requer a inclinação da cabeça do paciente e, se for grave, o uso de expansões plasmáticas e agentes vasopressores.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS – 1.0497.1449

Registrado e Importado por:
UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90
Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krencas
CRF-SP: 49136

Fabricado por:
Baxter Pharmaceuticals India Private Limited - Unidade 1
Vasana-Chacharwadi
Ahmedabad-382 213 – Índia.

SAC 0800 0 11 1559



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
12/01/2021	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2020	2121155/20-8	1995 - SIMILAR – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	13/12/2020	III) DIZERES LEGAIS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL

29/10/2019	2624068/19-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2019	2624068/19-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2019	4. O QUE DEVO SABER ANTER DE USAR ESSE MEDICAMENTO? 7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? - DIZERES LEGAIS 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL
09/09/2019	2134077/19-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019	2134077/19-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019	Dizeres legais	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL
08/08/2018	0784056/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2018	0784056/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2018	Dizeres legais	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL
05/01/2017	0022990/17-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2017	0022990/17-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2017	Dizeres legais	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL
26/04/2016	1626040/16-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a Intercambialidade	26/04/2016	1626040/16-6	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a Intercambialidade	26/04/2016	Identificação do produto	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL

26/04/2016	1622167/16-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2016	1622167/16-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2016	Dizeres legais	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL
22/01/2015	0060004/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2015	0060004/15-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/01/2015	Dizeres Legais - Correção da descrição do endereço do Fabricante (Claris Injectable Limited).	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL
15/12/2014	1122364/14-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2014	1122364/14-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2014	Dizeres Legais - Alteração da Razão Social do Fabricante (Claris Injectables Limited) e correção do CEP da empresa detentora do registro (Claris Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.)	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL
25/07/2014	0599843/14-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2014	0599843/14-3	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2014	Todos os itens foram revisados e adequados à RDC 47/2009	VP VPS	Emulsão injetável 10 mg/mL