FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Propofol Baxter 10 mg/ml emulsión inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de emulsión inyectable y para perfusión contiene 10 mg de propofol.
Un vial de 20 ml contiene 200 mg de propofol.
Un vial de 50 ml contiene 500 mg de propofol.
Un vial de 100 ml contiene 1000 mg de propofol.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada ml de emulsión inyectable y para perfusión contiene: 50 mg de aceite de soja refinado.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión inyectable y para perfusión.
Emulsión blanca, oleo-acuosa.
Osmolalidad: 250-390 mOsm/Kg
pH: 6,00 - 8,50

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Propofol Baxter es un anestésico intravenoso de acción corta, indicado para:
- Inducción y mantenimiento de la anestesia general en adultos y niños mayores de 1 mes.
- Sedación de pacientes mayores de 16 años sometidos a ventilación asistida en la unidad de cuidados intensivos.
- Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos, solo o en combinación con anestesia local o regional en adultos y niños mayores de 1 mes-.

4.2. Posología y forma de administración

Propofol Baxter únicamente debe ser administrado en hospitales o en unidades de terapia de día adecuadamente equipadas por médicos especialistas en anestesia o en el tratamiento de pacientes en cuidados intensivos. Propofol Baxter no deberá ser administrado por la persona que vaya a llevar a cabo el procedimiento quirúrgico o la técnica diagnóstica cuando se use para la sedación o la anestesia en los mismos.

Las funciones cardiovascular y respiratoria deben ser monitorizadas constantemente (por ejemplo, ECG, oxímetro de pulso) y deben estar disponibles en todo momento, los dispositivos necesarios para mantener abiertas las vías respiratorias, para la ventilación artificial y otros dispositivos de reanimación.

La dosis debe ser individualizada en función de la respuesta del paciente y de la medicación previa, Por lo general, se requieren agentes analgésicos suplementarios además del Propofol Baxter.

Posología

Anestesia general en adultos
Inducción de la anestesia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para la inducción de la anestesia general, la dosis de Propofol Baxter debe ajustarse a razón de 20 a 40 mg de propofol, cada 10 segundos, en función de la respuesta del paciente hasta que los signos clínicos muestren el inicio de la anestesia.

Es probable que la mayoría de los adultos menores de 55 años requieran una dosis total de 1,5 a 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal.

En pacientes de edad superior y en pacientes de grados ASA III y IV (Sociedad Americana de Anestesiología), especialmente aquellos con deterioro de la función cardíaca, la dosis total de Propofol Baxter puede tener que reducirse a 1 mg de propofol/kg de peso corporal. Se deben utilizar dosis más bajas de administración de Propofol Baxter (aproximadamente 2 ml de la emulsión de 10 mg/ml (20 mg de propofol) cada 10 segundos).

Mantenimiento de la anestesia general
Puede mantenerse la anestesia administrando Propofol Baxter mediante perfusión continua o mediante inyecciones repetidas en bolo.

Perfusión continua
Para el mantenimiento de la anestesia mediante perfusión continua, la dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse para cada individuo. Generalmente, la dosis es de 4 a 12 mg de propofol/kg de peso corporal por hora para mantener un nivel satisfactorio de anestesia. Una dosis de mantenimiento reducida de aproximadamente 4 mg de propofol/kg de peso corporal/h puede ser suficiente durante procedimientos quirúrgicos menos estresantes, como la cirugía mínimamente invasiva.

En pacientes de edad avanzada, pacientes en condiciones generales inestables, pacientes con función cardíaca deteriorada o pacientes hipovolémicos y pacientes con grados ASA III y IV, la dosis de Propofol Baxter puede reducirse aún más dependiendo de la gravedad de la condición del paciente y de la técnica anestésica utilizada.

Inyecciones repetidas en bolo
Para el mantenimiento de la anestesia usando inyecciones repetidas en bolo, generalmente se deben administrar dosies en incrementos de 25 a 50 mg de propofol (= 2,5 a 5 ml de propofol Baxter) de según los requisitos clínicos. La administración rápida en bolo (único o repetido) con Propofol Baxter no debe utilizarse en personas de edad avanzada, ya que esto puede producir depresión cardiopulmonar.

Anestesia general en niños mayores de 1 mes
Inducción de la anestesia
Para la inducción de la anestesia, Propofol Baxter debe administrarse lentamente hasta que se observen signos clínicos del inicio de la anestesia. La dosis debe ajustarse en función de la edad y/o el peso corporal. La mayoría de los niños mayores de 8 años requieren aproximadamente 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal para la inducción de la anestesia. En niños menores, especialmente entre 1 mes y 3 años, la dosis requerida puede ser más alta (2,5 – 4 mg de propofol/kg de peso corporal). En pacientes de grados ASA III y IV, se recomiendan dosis más bajas (ver sección 4.4).

Mantenimiento de la anestesia general
Se puede mantener la anestesia mediante la administración de Propofol Baxter por perfusión o por inyecciones repetidas en bolo para mantener la profundidad de anestesia requerida. La velocidad de administración requerida varía considerablemente entre pacientes, pero velocidades el rango de 9 a 15 mg/kg de peso corporal/h generalmente logran una anestesia satisfactoria. En niños menores, especialmente entre 1 mes y 3 años, la dosis necesaria puede ser más alta.

Se recomiendan dosis menores para pacientes de grados ASA III y IV (ver sección 4.4).

Sedación de pacientes mayores de 16 años en la unidad de cuidados intensivos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para la sedación de pacientes con respiración asistida en cuidados intensivos, Propofol Baxter debe administrarse por perfusión continua. La dosis debe ajustarse de acuerdo con la profundidad de sedación requerida. Normalmente pueden alcanzarse una sedación satisfactoria con dosis en el intervalo de 0,3 a 4,0 mg de propofol/kg de peso corporal por hora (ver sección 4.4). No se recomiendan dosis de perfusión superiores a 4,0 mg de propofol/kg de peso corporal/h (ver sección 4.4).

No se recomienda la administración de Propofol Baxter mediante el sistema Perfusión Controlada Dirigida (TCI) para la sedación en la unidad de cuidados intensivos.

Sedación para procedimientos diagnósticos y quirúrgicos en pacientes adultos

Durante la administración de Propofol Baxter, el paciente debe ser monitorizado continuamente para detectar signos de hipotensión, obstrucción de las vías respiratorias y desaturación de oxígeno y se debe tener listo el equipo de emergencia habitual para accidentes.

La mayoría de los pacientes requerirán entre 0,5 y 1 mg de propofol/kg de peso corporal durante 1 a 5 minutos para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación puede obtenerse regulando la administración de la perfusión a la profundidad de sedación deseada. La mayoría de los pacientes necesitarán entre 1,5 y 4,5 mg de propofol/kg de peso corporal/h.

En caso de que sea necesario aumentar rápidamente la profundidad de la sedación, ésta puede complementarse mediante la administración por bolo de 10-20 mg.

Es posible que los pacientes de grados ASA III y IV requieran dosis más bajas y que sea necesario reducir la velocidad de administración. También puede ser necesaria una dosis más baja en pacientes mayores de 55 años.

Nota
En el caso de pacientes de edad avanzada, se requieren dosis más bajas para la inducción de la anestesia con Propofol Baxter. Se debe tener en cuenta el estado médico general y la edad del paciente. La dosis reducida debe administrarse más lentamente y ajustarse de acuerdo con la respuesta.

Cuando se utiliza Propofol Baxter para el mantenimiento de la anestesia y para la sedación, también se debe disminuir la velocidad de perfusión y la concentración sanguínea seleccionada de propofol.

Es necesaria una reducción adicional de la dosis y de la velocidad de perfusión en pacientes de grados ASA III y IV. La administración rápida de bolo (único o repetido) no debe utilizarse en ancianos, ya que esto puede provocar depresión cardiopulmonar.

Sedación de niños de más de 1 mes para procedimientos quirúrgicos y diagnósticos

La dosis y los períodos entre dosis se ajustan en función de la profundidad requerida de la sedación y de la respuesta clínica. La mayoría de los pacientes pediátricos necesitan de 1 a 2 mg de propofol/kg de peso corporal para el inicio de la sedación. El mantenimiento de la sedación puede lograrse ajustando la perfusión de Propofol Baxter a la profundidad de sedación deseada. La mayoría de los pacientes necesitan de 1,5 a 9 mg de propofol/kg de peso corporal por hora. En caso de que sea necesario aumentar rápidamente la profundidad de la sedación, ésta puede complementarse mediante la administración por bolo de hasta 1 mg/kg peso corporal

Los pacientes de grados de riesgo ASA III y IV pueden requerir dosis menores.

Propofol Baxter está contraindicado en niños de 16 años o menos en la indicación de sedación en cuidados intensivos.

Forma de administración
Vía intravenosa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Solo para un solo uso. Cualquier emulsión no utilizada debe desecharse.

Los envases deben agitarse antes de su uso.
Si tras la agitación pueden verse dos capas, no debe utilizarse.
Utilice únicamente preparaciones homogéneas y envases que no estén dañados.

Antes de su utilización, la superficie del tapón de goma debe limpiarse con alcohol en espray o con una torunda humectada en alcohol. El tapón de goma no contiene látex. Después de su uso, los envases tapados deben desecharse. Propofol Baxter se administra por vía intravenosa, incluso sin diluir en jeringas de plástico o viales de vidrio o en forma de mezcla con una solución de glucosa al 5% en bolsas de PVC o viales de vidrio.

Propofol Baxter no contiene conservantes antimicrobianos y puede favorecer el crecimiento de microorganismos debido a su composición. La emulsión debe extraerse asépticamente mediante una jeringa estéril o en un equipo de administración inmediatamente después de romper el sellado del vial. La administración debe iniciarse de ***inmediato***.

Durante el período de perfusión la asepsia deberá mantenerse tanto para Propofol Baxter como para el equipo de perfusión. La administración concomitante de otros medicamentos o fluidos añadidos a la línea de perfusión de Propofol Baxter debe realizarse cerca de la cánula. Propofol Baxter no debe administrarse a través de un filtro microbiológico.

El contenido de un vial y el respectivo sistema de perfusión son de **un sólo uso** en un **único** paciente. Propofol Baxter 10 mg/ml emulsión inyectable/perfusión puede utilizarse para perfusión sin diluir o diluido (para dilución ver sección 6.6).

Perfusión de Propofol Baxter sin diluir
Utilice una bomba de perfusión o una bomba volumétrica para la perfusión de Propofol Baxter sin diluir.
Como es habitual con las emulsiones grasas, la perfusión de Propofol Baxter sin diluir a través de **un** sistema de perfusión no deberá exceder las 12 horas. Al final del procedimiento o a las 12 horas, lo que ocurra primero, tanto el resto de Propofol Baxter como la línea de perfusión deben desecharse o sustituirse si es necesario.

Perfusión de Propofol Baxter diluido
Cuando Propofol Baxter se perfunde diluido, siempre se deben utilizar equipos como buretas o bombas de perfusión volumétricas para controlar la velocidad de perfusión y evitar el riesgo de una sobredosis accidental de Propofol Baxter.

Puede diluirse 1 parte de Propofol Baxter con un máximo de 4 partes de solución de glucosa 5% (concentración mínima de 2 mg de propofol/ml). La mezcla lista para usar debe prepararse en condiciones asépticas inmediatamente antes de la administración y se debe usar dentro de las 6 horas siguientes.

Propofol Baxter no debe mezclarse con otras soluciones inyectables o perfundidas. Sin embargo, se puede añadir a una solución de perfusión continua de glucosa 5%, de cloruro de sodio 0,9% o de glucosa (4%) / cloruro de sodio (0,18%) utilizando un conector en Y en el lugar de la inyección.

Para reducir el dolor de la inyección durante la inducción de la anestesia, se puede mezclar Propofol Baxter con lidocaína inmediatamente antes de la administración (20 partes de Propofol Baxter con hasta 1 parte de lidocaína al 1%).

Los relajantes musculares atracurio y mivacurio solo deben administrarse después de enjuagar el mismo lugar de perfusión utilizado para Propofol Baxter.

Los viales deben agitarse antes de su uso.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de Perfusión Controlada (TCI). Administración en adultos de Propofol Baxter por el Sistema TCI

Con el fin de inducir y mantener la anestesia en adultos, Propofol Baxter también se puede administrar utilizando un sistema de perfusión controlada (TCI). Esto solo es posible con bombas de perfusión especiales que están equipadas con un software (software TCI) que contiene datos farmacocinéticos para Propofol. El sistema TCI funcionará únicamente con el reconocimiento de jeringas precargadas marcadas electrónicamente que contengan Propofol Baxter al 1% o al 2%. El sistema TCI ajusta automáticamente la velocidad de perfusión para alcanzar la dosis diana de Propofol Baxter seleccionada por el médico.

El anestesista debe estar familiarizado con el manual de usuario de la bomba de perfusión, la administración de Propofol Baxter mediante TCI y con el uso correcto del sistema de identificación de la jeringa.

Los sistemas TCI II y III permiten una perfusión controlada, con el fin de alcanzar una concentración **sanguínea** diana. Además, el sistema TCI III permite el ajuste a una concentración diana en el **lugar de acción (cerebro)**. La administración de Propofol Baxter mediante un sistema TCI se limita a la inducción y mantenimiento de la anestesia en adultos. El sistema está contraindicado para la sedación y no debe usarse en niños.

El sistema TCI permite regular el tiempo de inducción deseado y la profundidad de la anestesia configurando y ajustando la dosis diana. La dosis diana sanguínea de propofol o la dosis de propofol en el lugar de acción se calculan mediante el sistema TCI de acuerdo con un modelo farmacocinético; el resultado es mostrado en la pantalla. Cuando se utiliza el modo de concentración diana en el lugar de acción, se consigue una inducción de anestesia más rápida que cuando se ajusta la concentración sanguínea diana.

El sistema TCI asume que la concentración inicial de propofol en sangre en el paciente o en el lugar de acción es cero. Por lo tanto, en pacientes que han recibido propofol previo, puede ser necesario escoger una concentración inicial diana más baja al iniciar la perfusión con el sistema TCI. Del mismo modo, no se recomienda el reinicio inmediato de TCI si la bomba se ha apagado.

A continuación se proporciona orientación sobre las concentraciones diana de propofol.

En vista de la variabilidad entre pacientes en cuanto a la farmacocinética y la farmacodinámica del propofol, tanto en pacientes premedicados como no premedicados, la concentración diana de propofol debe valorarse frente a la respuesta del paciente para lograr la profundidad de la anestesia requerida.

Inducción y mantenimiento de la anestesia

En adultos menores de 55 años, habitualmente se puede inducir la anestesia con concentraciones **sanguínea**s diana de propofol que oscilen entre 4 a 8 µg/ml o concentraciones diana de propofol en el **sitio de acción** de 2,5 a 4 mcg/ml. Se recomienda una dosis diana inicial de 4 microgramos/ml o una dosis diana en el sitio de acción de 2,5 microgramos/ml en pacientes premedicados. Por el contrario, en pacientes no premedicados se aconseja una dosis sanguínea diana inicial de 6 microgramos/ml o una dosis diana en el sitio de acción de 4 microgramos/ml.

El tiempo de inducción con estas dosis diana oscila generalmente entre 60-120 segundos. Dosis diana mayores permitirán una inducción más rápida de la anestesia, pero pueden asociarse con una depresión hemodinámica y respiratoria más pronunciada. Cuando se utiliza el modo de sitio de acción, no se necesitan valores mayores para lograr una inducción más rápida y no se recomiendan.

En pacientes mayores de 55 años y en pacientes de grados ASA III y IV inicialmente deben emplear una concentración diana inicial menor. No se recomienda el uso del modo de sitio de acción para pacientes de grado ASA IV. En el modo de sitio de acción, se debe utilizar inicialmente una concentración diana de 0,5 a 1,0 mcg/ml. Ambas concentraciones diana pueden aumentarse en fracciones de 0,5 a 1,0 microgramos/ml a intervalos de 1 minuto para lograr una inducción gradual de la anestesia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Habitualmente se requerirá analgesia suplementaria. La cantidad de analgesia concomitante administrada influirá en la medida en que se reduzcan las concentraciones diana para el mantenimiento de la anestesia. Por lo general, se puede inducir y mantener una anestesia satisfactoria con concentraciones sanguíneas diana de propofol de aproximadamente 3 a 6 microgramos/ml o de 2,5 a 4 mcg/ml en el lugar de acción. **Tabla 1**

Tabla 1	**Establecimiento de la concentración diana de propofol en adultos**			
Ajuste	**18 – 55 años**	**18 – 55 años Sin premedicación**	**18 – 55 años premedicado**	**Mayor de 55 años o grados ASA III y IV**
Concentración sanguínea diana	4 a 8 µg/mL	6 µg/mL	4 µg/mL	Reducción de la concentración diana
Concentración diana en el sitio de acción	2.5 a 4 µg/mL	4 µg/mL	2.5 µg/mL	Aumentar de 0,5 a 1,0 µg/ml y de 0,5 a 1,0 µg/ml según sea necesario a intervalos de 1 minuto*

*no recomendada en pacientes de grado ASA IV

Los pacientes normalmente se despiertan con una concentración de propofol de 1.0 a 2.0 mcg/mL. La concentración prevista de propofol, que se muestra en el sistema TCI (tanto en los modos de concentración sanguínea diana como en los modos de concentración diana en el lugar de acción) permite al médico predecir cuándo se despertará el paciente. El estado general de salud del paciente y la medicación concomitante pueden afectar a la concentración de propofol con la que el paciente se despierta. Si se reducen las concentraciones diana, el sistema TCI interrumpe temporalmente la perfusión, de modo que la concentración de propofol disminuye y se puede alcanzar más rápidamente la nueva dosis diana.

¡Para el correcto funcionamiento del sistema TCI se debe seguir la ficha con datos técnica con exactitud!

El sistema está contraindicado para la sedación y no debe usarse en niños.

Duración de la administración
Propofol Baxter puede administrarse durante un período máximo de 7 días.

4.3. Contraindicaciones

Propofol Baxter *no* se debe usar

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo,a la soja, al cacahuete, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

para la sedación en cuidados intensivos de pacientes de 16 años o menores (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando Propofol Baxter se administra para la sedación durante procedimientos diagnósticos y quirúrgicos, los pacientes deberán ser monitorizados de forma continua para detectar signos tempranos de hipotensión, obstrucción de vías respiratorias y desaturación de oxígeno.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Como sucede con otros agentes sedantes Propofol Baxter se utiliza para la sedación durante procedimientos quirúrgicos, pueden producirse movimientos involuntarios en los pacientes. En los procedimientos que requieren un paciente inmóvil, estos movimientos pueden poner en peligro el éxito de la operación.

Se ha informado del abuso y la dependencia de propofol, predominantemente entre profesionales de la salud. Como sucede con otros anestésicos generales, la administración de propofol sin atención de las vías respiratorias puede tener como resultado complicaciones respiratorias mortales. .

Se necesita un periodo adecuado antes de dar el alta al paciente para asegurar una recuperación total después del uso de Propofol Baxter.

En casos raros, el uso de Propofol Baxter puede asociarse con el desarrollo de un periodo de inconsciencia postoperatoria, que puede verse acompañado por un aumento del tono muscular. Esto depende de si previamente el paciente estaba despierto o no. Aunque la recuperación es espontanea, debe proporcionarse el cuidado adecuado del paciente inconsciente.

El deterioro inducido por Propofol Baxter generalmente no es detectable tras 12 horas. Se deben considerar, el tipo de procedimiento, la medicación concomitante, edad y situación médica del paciente cuando se les advierte sobre los efectos de Propofol Baxter y al hacer las siguientes recomendaciones:
- El paciente debe estar acompañado por otra persona cuando regrese a casa.,
- El paciente debe ser consciente de cuándo se pueden volver a realizar actividades manuales o actividades que requieran destreza/actividades de riesgo (por ejemplo, conducir un vehículo de motor).
- El paciente debe ser consciente de que el uso de otros sedantes (por ejemplo, benzodiacepinas, opiáceos, alcohol) puede prolongar y aumentar las alteraciones.

Los ataques epileptiformes tardíos pueden ocurrir incluso en pacientes no epilépticos, el período de demora oscila entre unas pocas horas y varios días.

<u>Grupos de pacientes especiales</u>

Insuficiencia cardíaca, circulatoria o pulmonar e hipovolemia

Como con otros agentes anestésicos intravenosos, el uso de Propofol Baxter debe hacerse con especial precaución y moderación en pacientes con insuficiencia cardiaca, respiratoria, renal o hepática o en pacientes hipovolémicos o debilitados (ver sección 4.2). Si es posibe, la insuficiencia cardiovascular y respiratoria, así como la hipovolemia, deben compensarse antes de la administración.

En el caso de pacientes con daño cardíaco avanzado, Propofol Baxter debe administrarse con la precaución correspondiente y en combinación con una monitorización intensiva.

Una caída pronunciada de la presión arterial puede requerir la administración de sustitutos del plasma, posiblemente de vasoconstrictores, y una administración más lenta de Propofol Baxter. Se debe tener en cuenta la posibilidad de una caída masiva de la presión arterial en pacientes con perfusión coronaria o cerebral reducida o con hipovolemia. El aclaramiento del propofol depende del flujo sanguíneo, por lo tanto, la medicación concomitante que disminuya el gasto cardíaco reducirá también el aclaramiento del propofol

Propofol Baxter carece de actividad vagolítica. Su uso se ha asociado a casos de bradicardia que ocasionalmente son profundos (paro cardiaco). Por tanto, la administración intravenosa de agentes anticolinérgicos antes de la inducción o durante el mantenimiento de la anestesia con Propofol Baxter debe considerarse, especialmente en situaciones donde es probable que el tono vagal predomine o cuando Propofol Baxter se usa conjuntamente con otros agentes que pueden producir bradicardia.

Epilepsia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando Propofol Baxter se administra a un paciente epiléptico, puede haber riesgo de convulsiones.

Antes de la anestesia de un paciente epiléptico, se debe comprobar que el paciente ha recibido el tratamiento antiepiléptico. Aunque varios estudios han demostrado eficacia en el tratamiento del estado epiléptico, la administración de propofol en pacientes epilépticos también puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso de Propofol no está recomendado en terapia electroconvulsiva.

Pacientes con desórdenes en el metabolismo lipídico.

Se debe tener especial cuidado en pacientes con desórdenes del metabolismo lipídico y en otras situaciones, en las cuales deben emplearse con prudencia las emulsiones lipídicas.

Pacientes con elevada presión intracraneal

Deberá tenerse un especial cuidado en pacientes con presión intracraneal alta y una presión media arterial baja puesto que existe un riesgo de un descenso significativo de la presión de perfusión intracerebral.

Los beneficios y riesgos del procedimiento propuesto deben considerarse antes de proceder con el uso repetido o prolongado (>3 horas) de propofol en niños pequeños (< 3 años) y en mujeres embarazadas, ya que se han notificado casos de neurotoxicidad en estudios preclínicos. Ver sección 5.3.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Propofol Baxter en recién nacidos, ya que esta población de pacientes no se ha investigado completamente. Los datos farmacocinéticos (ver sección 5.2) indican que el aclaramiento se reduce considerablemente recién nacidos con una variabilidad inter-individual muy alta. Al administrar las dosis recomendadas para niños de más edad podría producirse una sobredosis relativa dando lugar a una depresión cardiovascular grave (ver sección 4.8).

No se recomienda la administración de Propofol Baxter 10 mg/ml para la anestesia general en niños menores de 1 mes.

Propofol no debe utilizarse en pacientes de 16 años o menores para la sedación en cuidados intensivos, ya que no se ha demostrado la seguridad y eficacia del propofol para la sedación en este grupo de edad (ver sección 4.3).

Consejos referentes al manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos

El uso de perfusiones de emulsión de propofol para la sedación en cuidados intensivos (UCI) se ha asociado con un conjunto de alteraciones metabólicas y fallos orgánicos sistémicos que pueden provocar la muerte.

Además se han notificado casos de combinaciones de los siguientes efectos: acidosis metabólica, rabdomiólisis, hipercalemia, hepatomegalia, fallo renal, hiperlipidemia, arritmia cardiaca, ECG tipo brugada (segmento ST en silla de montar o verticales, elevaciones de las derivaciones precordiales derechas [V1V3] y y onda T negativa) y fallo cardiaco rápidamente progresivo que normalmente no responde a tratamiento de soporte inotrópico. Las combinaciones de estos acontecimientos se han denominado como “síndrome de perfusión de propofol”. Estos acontecimientos se han observado mayoritariamente en pacientes con lesiones cefálicas graves y en niños con infecciones del tracto respiratorio que han recibido dosis superiores a las recomendadas en adultos para la sedación en unidades de cuidados intensivos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de estos eventos parecen ser los siguientes: disminución del oxígeno que llega a los tejidos, daño neurológico grave y/o sepsis, altas dosis de uno o más de los siguientes agentes farmacológicos: vasoconstrictores, esteroides, inotrópicos y/o propofol (por lo general a dosis de propofol mayores de 4 mg/kg/h durante más de 48 horas).

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

Se debe prestar atención a los trastornos del metabolismo de los lípidos u otras afecciones en las que las emulsiones lipídicas deben usarse con precaución.
Si se administra Propofol Baxter en pacientes que puedan presentar riesgo de niveles sanguíneos de lípidos elevados, se recomienda realizar una monitorización de los niveles sanguíneos de lípidos. La administración de propofol se deberá ajustar adecuadamente, si la monitorización realizada indica una alteración del metabolismo lipídico. Si el paciente está recibiendo concomitantemente otro lípido intravenoso se debe tener en cuenta la cantidad de lípidos perfundidos como parte de Propofol Baxter. 1,0 ml de propofol contiene 0,1 g de grasa.

Precauciones adicionales

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

Propofol Baxter no contiene conservantes antimicrobianos y es posible el crecimiento de microorganismos debido a su composición.

Si Propofol Baxter se administra en combinación con lidocaína, debe tenerse en cuenta que la lidocaína no debe administrarse a pacientes con porfiria hereditaria aguda.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada 100 ml, por lo que esencialmente es libre de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Propofol Baxter es compatible con otros agentes anestésicos (premedicación, relajantes musculares, inhalantes, analgésicos, anestésicos locales). Con las técnicas de anestesia regional, es posible que se requieran dosis más pequeñas de Propofol Baxter. No se han observado indicios de interacciones graves.

Algunos de los agentes mencionados pueden reducir la presión arterial o afectar la respiración y, por lo tanto, pueden producirse efectos acumulativos cuando se usa Propofol Baxter. Se ha notificado hipotensión profunda después de la anestesia con propofol en pacientes tratados con rifampicina. Con la premedicación adicional de opiáceos, la apnea puede ocurrir con más frecuencia y durante un período de tiempo más largo.

Se ha observado la necesidad de dosis más bajas de propofol en pacientes que toman valproato. Cuando se usa concomitantemente, se puede considerar una reducción de la dosis de propofol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha observado una necesidad de dosis más baja de propofol en pacientes que toman midazolam. Es probable que la administración conjunta de midazolam con propofol provoque una mayor sedación y depresión respiratoria. Se debe considerar una reducción de la dosis de propofol en caso de uso concomitante.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se ha establecido la seguridad del propofol durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por tanto, Propofol Baxter solo debe usarse durante el embarazo si es absolutamente necesario. Sin embargo, Propofol Baxter puede ser utilizado durante un aborto inducido.

Propofol atraviesa la placenta y puede asociarse con depresión de las funciones vitales en neonatos (ver sección 5.3).

Deben evitarse dosis elevadas (más de 2,5 mg de propofol/kg de peso corporal para la inducción o 6 mg de propofol/kg de peso corporal por hora para el mantenimiento de la anestesia).

Lactancia
Los estudios en madres lactantes mostraron que propofol se elimina en pequeñas cantidades por la leche materna. Por lo tanto, las mujeres deben suspender la lactancia y desechar la leche materna durante las 24 horas posteriores a la administración de propofol.

Fertilidad
No se ha establecido la seguridad del propofol durante la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tras la administración de Propofol Baxter, los pacientes deben mantenerse en observación durante un periodo adecuado de tiempo. Se debe advertir a los pacientes que la capacidad para conducir y operar maquinas puede verse afectada durante algún tiempo después de la administración de Propofol Baxter. Por lo general, no se observan alteraciones relacionadas con Propofol Baxter tras más de 12 horas (ver sección 4.4). No se debe permitir al paciente que se vaya a su domicilio sin acompañante y se le debe advertir que evite el consumo de alcohol.

4.8. Reacciones adversas

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

La información sobre la frecuencia de las reacciones adversas se basa en las siguientes categorías: Muy frecuentes: (≥ 1/10); Frecuentes: (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes: (≥ 1/1.000 a < 1/100); Raras: (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); Muy raras: (< 1/10.000); No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

En particular, se observaron las siguientes reacciones adversas:

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

del sistema		
Trastornos del sistema inmunológico:	Muy raras	Reacción alérgicas graves (anafilaxia) que puede incluir angioedema, broncoespasmo, eritema e hipotensión
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	No conocida	Acidosis metabólica[5], hiperkalemia[5], hiperlipidemia[5]
Trastornos psiquiátricos:	No conocida	Euforia durante la fase de recuperación. Abuso del medicamento y dependencia[8]
Trastornos del sistema nervioso:	Frecuentes	Movimientos espontáneos y espasmos musculares durante la inducción de la anestesia, cefalea durante la fase de recuperación
	Raras	Mareos, escalofríos y sensaciones de frío durante la fase de recuperación, convulsiones similares a las de la epilepsia y opistótonos durante la inducción, mantenimiento y recuperación (muy raramente se retrasa de horas a unos pocos días)
	Muy raras	Inconsciencia postquirúrgica (ver sección 4.4)
	No conocida	Movimientos involuntarios
Trastornos cardiacos:	Frecuentes	Bradicardia[1]
	Muy raras	Edema pulmonar
	No conocida	Arritmia[5], insuficiencia cardíaca[5,7]
Trastornos vasculares:	Frecuentes	Hipotensión[2]
	Poco frecuentes	Trombosis y flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	Frecuentes	Hiperventilación, tos y apnea transitoria durante la inducción
	Poco frecuentes	Tos durante el mantenimiento
	Raras	Tos durante la fase de recuperación
	No conocida	Depresión respiratoria (dosis-dependiente)
Trastornos gastrointestinales:	Frecuentes	Hipos durante la inducción, náuseas y vómitos durante la fase de recuperación
	Muy raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:	No conocida	Hepatomegalia[5] Hepatitis, insuficiencia hepática aguda[10]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	No conocida	Rabdomiólisis[3,5]
Trastornos renales y urinarios:	Muy raras	Decoloración en la orina después de la administración prolongada
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal[5]
Trastornos del aparato reproductor y de la mama:	Muy raras	Desinhibición sexual
	No conocida	Priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Muy Frecuentes	Dolor local durante la primera inyección[4]
	Frecuentes	Sofocos durante la inducción de la anestesia.
	Muy raras	Reacciones tisulares graves y necrosis tisular[9] tras la administración con extravasación accidental
	No conocida	Dolor local, hinchazón, tras la administración con extravasación accidental
Exploraciones	No conocida	ECG tipo Brugada[5,6]

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

complementarias:		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:	Muy raras	Fiebre postquirúrgica

1 Las bradicardias graves son raras. Se han registrado casos aislados de progresión a asistolia.
2 Ocasionalmente, la hipotensión puede requerir el uso de fluidos intravenosos y una reducción de la velocidad de administración de Propofol Baxter.
3 Se han notificado casos raros de rabdomiólisis, cuando se ha administrado propofol en dosis superiores a 4 mg de propofol por kg de peso corporal por hora para la sedación en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
4 Puede minimizarse mediante la administración concomitante de lidocaína y utilizando venas gruesas del antebrazo o de la fosa antecubital.
5 La combinación de estas reacciones, también notificadas como "síndrome de perfusión de propofol", se pueden observar en pacientes gravemente enfermos que a menudo presentan múltiples factores de riesgo para el desarrollo de estos eventos (ver sección 4.4).
6 Síndrome Brugada– segmento ST elevado y onda T invertida en el ECG.
7 Insuficiencia cardíaca de rápida progresión (en ocasiones mortal) en adultos. La insuficiencia cardíaca en estos casos no suele responder a tratamiento de soporte con inotrópicos.
8 Abuso del fármaco y dependencia, principalmente por profesionales sanitarios.
9 Se ha notificado necrosis con alteración de la viabilidad del tejido.
10 Después de tratamientos tanto a largo como a corto plazo y en pacientes sin factores de riesgo subyacentes.

Las siguientes reacciones adversas se pueden producir después de la administración simultánea de lidocaína: mareos, vómitos, somnolencia, convulsiones, bradicardia, arritmias y shock.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis accidental podría causar depresión cardiovascular y respiratoria. La apnea requiere ventilación artificial con oxígeno. Para la depresión cardiovascular se deben tomar las medidas habituales, bajar la cabeza del paciente y/o expansores del plasma y vasocontrictores.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos, otros anestésicos generales
Código ATC: N01A X10

Mecanismo de acción
Un efecto hipnótico ocurre rápidamente después de la inyección intravenosa de Propofol Baxter. El tiempo de inducción depende de la velocidad de inyección y generalmente es de 30 a 40 segundos. La duración de la acción es corta (4 – 6 minutos) debido a la rápida metabolización y excreción. Como el de todos los anestésicos, no se conoce con exactitud el mecanismo de acción. Sin embargo, se cree que el propofol produce sus efectos sedantes / anestésicos por la modulación positiva de la función inhibitoria del neurotransmisor GABA a través de los receptores $GABA_A$ activados por ligando.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando se siguen las pautas de dosificación, se puede descartar una acumulación clínicamente relevante de propofol después de múltiples inyecciones o infusiones repetidas.

Población pediátrica
Se dispone de un número de estudios limitado sobre la duración de la anestesia con propofol en niños que indican que la seguridad y la eficacia permanecen sin cambios durante 4 horas. Las referencias bibliográficas sobre el uso de propofol en niños tampoco muestran cambios en la seguridad y eficacia cuando se utiliza propofol para tratamientos más prolongados.
La mayoría de los pacientes recuperan la conciencia rápidamente.
La bradicardia y la hipotensión ocurren ocasionalmente durante la inducción de la anestesia, probablemente debido a un efecto vagotónico central o a la inhibición de la actividad simpática. La situación cardiovascular suele normalizarse durante el mantenimiento de la anestesia.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución
El 98% del propofol se une a proteínas plasmáticas. Después de la administración intravenosa en bolo, el nivel inicial de propofol en sangre disminuye rápidamente debido a la rápida distribución en diferentes compartimentos (fase alfa). La vida media de distribución se ha calculado entre 1,8 y 4,1 minutos.

Eliminación
En la fase de eliminación o beta, la disminución de los niveles sanguíneos es más lenta y en ella se ha calculado una vida media de entre 34 y 64 minutos.

A lo largo de un período de observación más largo, se hace evidente el llamado compartimento profundo. La vida media para esta fase (fase gamma) de la curva del nivel sanguíneo es de 184 a 382 minutos.

El volumen inicial de distribución V es de 22 a 76 litros, el volumen total de distribución Vdß 387 – 1587 litros.

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

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

El promedio del aclaramiento del propofol en niños de mayor edad después de una dosis simple en bolus de 3 mg de propofol/kg fue de 37,5 ml/min/kg (niños de 4-24 meses) (n=8), 38,7 ml/min/ kg (niños de 11-43 meses) (n=6), 48 ml/min/kg (niños de 1-3 años) (n=12), 28,2 ml/min/ kg (niños de 4-7 años) (n=10) en comparación con los 23,6 ml/min/kg en adultos (n=6).

Propofol se metaboliza predominantemente en el hígado. Los metabolitos encontrados son glucurónidos de propofol y glucurónidos y conjugados de sulfato de 2,6diisopropil1,4quinol. El 40% de la dosis administrada se encuentra en forma de glucurónido de propofol. Todos los metabolitos son inactivos. Aproximadamente el 88% del propofol administrado se excreta en forma de metabolitos en la orina y aproximadamente un 0,3% sin metabolizar en las heces.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos pre-clínicos no revelan riesgo especial para los humanos en base a los estudios convencionales sobre toxicidad o genotoxicidad a dosis repetidas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Los estudios de toxicidad reproductiva han mostrado efectos relacionados con las propiedades farmacodinámicas de propofol sólo a dosis elevadas. No se han observado efectos teratogénicos.

En los estudios de tolerancia local, la inyección intramuscular produjo daños tisulares alrededor del lugar de inyección, y las inyecciones paravenosas y subcutáneas indujeron reacciones histológicas marcadas por infiltración inflamatoria y fibrosis focal.

Toxicidad aguda
La DL50 intravenosa en ratones es de 53 y en ratas de 42 mg de propofol/kg de peso corporal.

Toxicidad crónica
Se llevaron a cabo experimentos sobre toxicidad crónica en ratas y perros. Se perfundieron dosis de 10 a 30 mg de propofol/kg de peso corporal diariamente o 2-3 veces por semana durante un máximo de un mes. No se demostraron efectos tóxicos ni cambios patológicos.

Efecto mutagénico
Los estudios in vitro sobre *Salmonella typhimurium* (prueba de Ames) y *Saccharomyces cerevisiae*, así como los estudios in vivo sobre ratones y hámsteres chinos, no mostraron pruebas de un efecto mutagénico.

Toxicidad para la reproducción
Propofol atraviesa la placenta. Los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos no dieron indicios de un efecto teratogénico.

Los estudios publicados en animales (incluidos los primates) a dosis que dan como resultado una anestesia ligera a moderada demuestran que el uso de agentes anestésicos durante el período de rápido crecimiento cerebral o sinaptogénesis produce una pérdida de células en el cerebro en desarrollo que puede estar asociada con deficiencias cognitivas prolongadas. La importancia clínica de estos hallazgos pre-clínicos se desconoce. Propofol Baxter se excreta en la leche materna. En humanos, no hay experiencia con el uso durante el embarazo y la lactancia.

Carcinogenicidad
No se han llevado a cabo estudios a largo plazo para identificar un potencial tumorigénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Aceite de soja refinado
Triglicéridos de cadena media
Glicerol
Lecitina de huevo
Oleato sódico
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, a excepción de los mencionados en la sección 6.6.

Los bloqueantes neuromusculares, como atracurio y mivacurio, no deberán ser administrados por el mismo sistema de perfusión que propofol sin un lavado previo.

6.3. Periodo de validez

2 años.
Tras la primera apertura: usar inmediatamente.

Tras dilución: La estabilidad física y química ha sido demostrada durante un periodo de uso de 24 horas a 25ºC ±2ºC. Desde el punto de visto microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario, y no debería ser mayor a 24 horas a 2-8ºC, a no ser que se haya diluido en condiciones asépticas controladas y validadas.

La mezcla debe prepararse asépticamente inmediatamente antes de la administración y debe ser administrada dentro de las 24 horas después de la preparación.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de 20 ml de vidrio incoloro (tipo II) con tapón de goma sellado gris de bromobutilo. Envases de 5 y 10 viales.
Viales de 50 ml de vidrio incoloro (tipo II) con tapón de goma sellado gris de bromobutilo. Envases de 1 vial.
Viales de 100 ml de vidrio incoloro (tipo II) con tapón de goma sellado gris de bromobutilo. Envases de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso y para un único paciente.
Desechar cualquier porción sobrante después de su uso.

Siempre deben agitarse los envases antes de usar.

Propofol Baxter no se debe mezclar con otras soluciones inyectables o para perfusión. Sin embargo, sí que es posible la administración simultánea de propofol con: solución inyectable de glucosa 50 mg/ml (5%), solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución inyectable de cloruro sódico 1,8 mg/ml (0,18 %) y solución inyectable de glucosa 40 mg/ml (4 %), y solución inyectable de lidocaína 10 mg/ml (1%) sin conservantes mediante un conector en Y situado cerca del lugar de inyección.

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

Precauciones adicionales:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Propofol Baxter no contiene conservantes antimicrobianos y puede favorecer el crecimiento de microorganismos. Es necesario mantener la asepsia de Propofol Baxter y del equipo de perfusión a lo largo del período de perfusión. Cualquier medicamento o fluido que se añada a una perfusión de Propofol Baxter debe administrarse cerca de la cánula. Propofol Baxter no debe administrarse mediante equipos de perfusión que contengan filtros microbiológicos.

Como establece la administración parenteral de todo tipo de emulsiones grasas, la duración de la perfusión continua de Propofol 10 mg/ml mediante un único sistema de perfusión no debe superar las 12 horas. La vía de perfusión y el envase que contiene Propofol deben ser desechados y sustituidos por otros al final de la perfusión o al cabo de 12 horas como máximo.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BAXTER HOLDING B.V.
Kobaltweg 49, 3542CE Utrecht
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84394

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2019
Renovación: Abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios