

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

UNIFOL 10 mg/ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UNIFOL 10 mg/ml, emulsione per iniezione o infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di contiene 10 mg di propofol

Ogni flaconcino di 10 ml contiene 100 mg di propofol

Ogni flaconcino di 20 ml contiene 200 mg di propofol

Ogni flaconcino di 50 ml contiene 500 mg di propofol

Ogni flaconcino di 100 ml contiene 1000 mg di propofol

Eccipienti:

1 ml di emulsione per iniezione contiene: 100 mg di olio di semi di soia raffinato, 0,03 mg di sodio.

Per una lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per iniezione o per infusione.

Emulsione chiara olio in acqua.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

UNIFOL 10 mg/ml è un anestetico generale endovenoso ad azione rapida per:

- induzione e mantenimento dell'anestesia generale
- sedazione di pazienti ventilati in unità di terapia intensiva
- sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in associazione con anestesia locale o regionale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Avvertenze speciali

UNIFOL 10 mg/ml deve essere somministrato solo in ospedali o in centri terapeutici adeguatamente attrezzati da medici specialisti in anestesia o nella cura di pazienti in terapia intensiva.

E' necessario monitorare continuamente le funzioni circolatorie e respiratorie (es. ECG, pulsossimetro). Devono essere sempre prontamente disponibili in ogni momento i mezzi per prevenire l'ostruzione delle vie aeree, per la ventilazione artificiale e altri mezzi di rianimazione.

Per la sedazione durante interventi chirurgici o esami diagnostici, UNIFOL 10 mg/ml non deve essere somministrato dalla stessa persona che esegue la procedura chirurgica o diagnostica.

Generalmente in aggiunta a UNIFOL 10 mg/ml sono necessari altri medicinali analgesici.

Dose raccomandata e durata del trattamento

UNIFOL 10 mg/ml si somministra per via endovenosa. La dose viene stabilita individualmente, in base alla risposta del paziente.

Anestesia generale negli adulti

Per l'induzione dell'anestesia UNIFOL 10 mg/ml deve essere titolato (20-40 mg di propofol ogni 10 secondi) e la risposta del paziente deve essere costantemente monitorata fino alla comparsa dei segni clinici dell'inizio dell'anestesia. Generalmente un paziente adulto di età inferiore a 55 anni necessita di dosi comprese tra 1,5 e 2,5 mg di propofol per kg di peso corporeo.

Nei pazienti di età superiore e nei pazienti appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA (American Society of Anesthesiologists), soprattutto quelli con funzione cardiaca compromessa, la dose richiesta sarà inferiore e la dose totale di UNIFOL 10 mg/ml può essere ridotta a 1 mg/kg di peso corporeo. In questi pazienti devono essere applicate velocità di somministrazione inferiori (circa 2 ml, corrispondenti a 20 mg ogni 10 secondi).

Mantenimento dell'anestesia:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando UNIFOL 10 mg/ml tramite infusione continua o con iniezione di boli ripetuti. Se si utilizza una tecnica che implica l'iniezione di boli ripetuti, si possono somministrare dosi tra 25 mg (2,5 ml di UNIFOL 10 mg/ml) e 50 mg (5,0 ml UNIFOL 10 mg/ml), a seconda delle esigenze cliniche. Per il mantenimento dell'anestesia con infusione continua, le dosi richieste sono solitamente 4-12 mg/kg di peso corporeo/ora. Nei pazienti anziani, in pazienti in condizioni generali precarie oppure appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA e in pazienti ipovolemici, la dose può essere ridotta ulteriormente in relazione alla gravità delle condizioni del paziente e alla tecnica anestetica utilizzata.

Anestesia generale nei bambini

Non si raccomanda UNIFOL 10 mg/ml per il mantenimento dell'anestesia nei bambini con meno di un mese d'età.

Induzione dell'anestesia:

Per l'induzione dell'anestesia UNIFOL 10 mg/ml deve essere titolato lentamente, in base alla risposta del paziente, fino alla comparsa dei segni clinici dell'inizio dell'anestesia. La dose deve essere regolata in base all'età e/o al peso corporeo.

Per la maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni sono necessari solitamente 2,5 mg/kg di peso corporeo per l'induzione dell'anestesia. Al di sotto di questa età può essere necessaria una dose più elevata (2,5-4 mg/kg di peso corporeo). Per mancanza di esperienza clinica, giovani ad alto rischio (ASA-classificazione III e IV) sono raccomandate dosi inferiori.

Mantenimento dell'anestesia generale:

Per il mantenimento dell'anestesia generale, generalmente si raggiunge un livello soddisfacente di anestesia con l'infusione continua di una dose di 9-15 mg/Kg di peso corporeo/ora.

I bambini più piccoli, di età inferiore a tre anni, possono richiedere una dose maggiore, all'interno dell'intervallo di dosi raccomandate, in confronto a pazienti pediatrici più grandi.

La dose deve essere regolata individualmente e si deve porre particolare attenzione alla necessità di un'adeguata analgesia (vedere anche Paragrafo 4.2.1).

In studi sul mantenimento dell'anestesia effettuati su bambini di età inferiore a tre anni, la durata della somministrazione era principalmente di circa 20 minuti, con una durata massima di 75 minuti. La

durata massima di circa 60 minuti non deve quindi essere superata tranne quando vi è una indicazione specifica per un utilizzo prolungato, per es. ipertermia maligna, dove le sostanze volatili devono essere evitate.

Sedazione di pazienti ventilati in unità di terapia intensiva

Per la sedazione di pazienti in ventilazione meccanica durante terapia intensiva si raccomanda che UNIFOL 10 mg/ml sia somministrato per infusione continua. La velocità di infusione deve essere determinata dal livello di sedazione desiderata.

Nella maggior parte dei pazienti una sufficiente sedazione può essere ottenuta con una dose di 0,3-4 mg/Kg/h di propofol (vedere anche paragrafo 4.4).

UNIFOL 10 mg/ml non deve essere usato per la sedazione in terapia intensiva di pazienti di età inferiore a 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di UNIFOL 10 mg/ml con il sistema TCI (Target Controlled Infusion - Dispositivi di Infusione Controllata) non è consigliata per la sedazione in terapia intensiva.

Sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche in pazienti adulti

-

Per la sedazione durante procedure chirurgiche e diagnostiche, le dosi e la velocità di somministrazione devono essere regolate in base alla risposta clinica.

Come induzione la maggior parte dei pazienti richiede 0,5-1 mg/kg di peso corporeo per 1-5 minuti.

Il mantenimento della sedazione può essere ottenuto titolando l'infusione di UNIFOL 10 mg/ml in accordo al livello di sedazione richiesto. Per la maggior parte dei pazienti è necessario somministrare 1,5- 4 5 mg/Kg di peso corporeo/ora.

L'infusione può essere integrata con la somministrazione di boli di 10-20 mg (1-2 ml di UNIFOL 10 mg/ml), qualora sia necessario un rapido aumento della profondità della sedazione. Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA, possono essere richieste dosi più basse di UNIFOL 10 mg/ml e può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione.

UNIFOL 10 mg/ml non deve essere utilizzato per la sedazione durante procedure diagnostiche e chirurgiche nei ragazzi di 16 anni o di età inferiore.

Modo e durata della somministrazione

Modo di somministrazione

I contenitori devono essere agitati prima dell'uso.

UNIFOL 10 mg/ml si somministra per via endovenosa tramite iniezione o infusione continua, sia non diluito che diluito con soluzione di glucosio 5% o soluzione di sodio cloruro 0,9%, o una combinazione delle soluzioni di glucosio e sodio cloruro a basse concentrazioni rispetto a quelle prima citate.

Vedere anche Paragrafo 6.6.

Prima dell'uso, il collo della fiala o la superficie del tappo in gomma del flaconcino devono essere puliti con alcol per uso medico (spray o tampone). Dopo l'uso eliminare ciò che rimane.

UNIFOL 10 mg/ml non contiene conservanti e può consentire un'eventuale crescita batterica. Pertanto l'emulsione deve essere aspirata in modo asettico in una siringa o in un set per infusione sterili subito dopo l'apertura della fiala. La somministrazione deve avvenire immediatamente dopo. Le condizioni di asepsi relative a UNIFOL 10 mg/ml e all'apparecchiatura per l'infusione devono essere garantite per tutto il periodo dell'infusione.

I medicinali o i liquidi aggiunti a un'infusione in corso di UNIFOL 10 mg/ml devono essere somministrati in prossimità della sede di inserimento della cannula. UNIFOL 10 mg/ml non deve essere somministrato usando set per infusione con filtri microbiologici.

Il contenuto di una fiala o di un flaconcino di UNIFOL 10 mg/ml e delle siringhe contenenti UNIFOL 10 mg/ml sono destinati ad essere impiegati una sola volta su un solo paziente. Gli eventuali residui non utilizzati devono essere eliminati dopo l'uso.

Infusione di UNIFOL 10 mg/ml non diluito

Quando si somministra UNIFOL 10 mg/ml mediante infusione continua, si raccomanda di usare sempre burette, contagocce, pompe a siringa o pompe a infusione volumetrica per controllare la velocità di infusione. Come stabilito per la somministrazione per via parenterale di tutti i tipi di emulsioni lipidiche, la durata dell'infusione continua di UNIFOL 10 mg/ml da un solo sistema di infusione non deve superare le 12 ore. Il sistema di infusione e il contenitore di UNIFOL 10 mg/ml devono essere eliminati e sostituiti al massimo dopo 12 ore.

Gli eventuali residui di UNIFOL 10 mg/ml al termine dell'infusione o dopo la sostituzione del sistema di infusione devono essere eliminati.

Infusione di UNIFOL 10 mg/ml diluito

Per somministrare infusioni di UNIFOL 10 mg/ml diluito, somministrato per infusione continua, si raccomanda di usare sempre burette, contagocce, pompe a siringa o pompe a infusione volumetrica per evitare il rischio di infusione accidentale non controllata di grossi volumi di UNIFOL 10 mg/ml.

UNIFOL 10 mg/ml non deve essere mescolato con altri medicinali liquidi di iniezione o di infusione tranne quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Comunque, la somministrazione contemporanea di UNIFOL 10 mg/ml con una infusione di glucosio 5%, o sodio cloruro 0,9% o con associazioni di glucosio con una soluzione di sodio cloruro a concentrazioni più basse rispetto a quelle menzionate sopra (glucosio 4% con sodio cloruro 0,18%), viene effettuata se possibile mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione.

Per diminuire il dolore all'inizio dell'iniezione, UNIFOL 10 mg/ml può essere mescolato con una soluzione per iniezione di lidocaina 1% senza conservanti (vedere anche paragrafo 6.6).

Vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8 per i rischi specifici della lidocaina.

Si deve lavare il sistema di infusione prima di somministrare rilassanti muscolari come atracurio o mivacurio se si utilizza lo stesso sistema di infusione di UNIFOL 10 mg/ml.

Durata della somministrazione

UNIFOL 10 mg/ml può essere somministrato per un massimo di 7 giorni.

4.3 Controindicazioni

UNIFOL 10 mg/ml non deve essere usato

- in pazienti con una ipersensibilità al propofol o ad uno qualsiasi degli eccipienti oppure alle emulsioni grasse (vedere anche paragrafo 4.4)
- in pazienti allergici alla soia o alle arachidi
- in bambini di 16 anni di età o età inferiore, per sedazione in terapia intensiva
- in bambini di età inferiore a 1 mese per l'induzione o il mantenimento dell'anestesia

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si deve prestare cautela in pazienti con problemi cardiaci, respiratori, renali o epatici o in pazienti che soffrono di ipovolemia, pazienti indeboliti o che soffrono di attacchi epilettici, ai quali UNIFOL 10 mg/ml deve essere somministrato a velocità bassa (vedere Posologia e modo di somministrazione).

Se possibile devono essere compensate l'ipovolemia, l'insufficienza cardiaca, la circolazione cardiaca diminuita o la diminuita respirazione prima di somministrare UNIFOL 10 mg/ml.

Prima dell'anestesia di un paziente epilettico, si deve controllare che il paziente abbia ricevuto il trattamento antiepilettico. Sebbene parecchi studi abbiano dimostrato l'efficacia durante il trattamento dello stato epilettico, la somministrazione di propofol in pazienti epilettici può aumentare il rischio di una crisi epilettica.

UNIFOL 10 mg/ml deve essere somministrato con cautela in pazienti che sono stati sottoposti a interventi in cui i movimenti involontari sono da evitare per es. in chirurgia oftalmica. L'uso del propofol con l'elettroterapia convulsivante non è raccomandato.

In pazienti con grave insufficienza cardiaca si raccomanda di somministrare UNIFOL 10 mg/ml con particolare cautela e sotto intenso monitoraggio.

Il rischio di vagotonia relativa può essere aumentato perchè UNIFOL 10 mg/ml non ha attività vagolitica. Può essere utile la somministrazione per via endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia, soprattutto in situazioni dove è più probabile che predomini il tono vagale oppure quando UNIFOL 10 mg/ml viene utilizzato in associazione con altri agenti che possono provocare bradicardia.

La sicurezza e l'efficacia di UNIFOL 10 mg/ml per sedazione (di fondo) in pazienti al di sotto dei 16 anni di età non sono state dimostrate.

L'uso di UNIFOL 10 mg/ml per l'anestesia generale in bambini al di sotto di 1 mese di età non è raccomandato.

Sebbene non sia stata stabilita alcuna reazione causale, sono stati segnalati effetti indesiderati gravi con sedazione (di fondo) in pazienti al di sotto di 16 anni di età (inclusi casi con esito letale) durante un uso non autorizzato. In particolare questi effetti riguardavano il verificarsi di acidosi metabolica, iperlipidemia, rabdomiolisi e/o insufficienza cardiaca. Questi effetti sono stati rilevati molto frequentemente in bambini con infezioni del tratto respiratorio a cui sono state somministrate dosi superiori a quelle consigliate per gli adulti per la sedazione in unità di terapia intensiva.

Sono stati segnalati casi simili molto rari di acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkaliemia e/o insufficienza cardiaca rapidamente progressiva (in alcuni casi con esito letale) in adulti che erano trattati per più di 58 ore con dosi eccedenti i 5 mg/kg di peso corporeo per ora. Questo supera la dose massima di 4 mg/kg di peso corporeo per ora che attualmente è consigliata per la sedazione in terapia intensiva. I pazienti affetti erano soprattutto (ma non solo) pazienti con gravi traumi alla testa con elevata pressione intracranica.

L'insufficienza cardiaca in tali casi solitamente non rispondeva a trattamento isotropo di supporto.

Si raccomanda ai prescrittori di non superare, se possibile, la dose di 4 mg/kg di peso corporeo. I medici prescrittori devono prestare attenzione a tali possibili effetti indesiderati e prendere in considerazione di ridurre la dose o di passare a un sedativo alternativo all'insorgenza dei primi sintomi. I pazienti con elevata pressione intracranica devono ricevere un appropriato trattamento a supporto della pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche del trattamento.

Si deve prestare attenzione a disturbi del metabolismo dei grassi o a malattie che richiedono un uso particolarmente restrittivo delle emulsioni lipidiche.

La somministrazione di UNIFOL 10 mg/ml per l'anestesia nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età necessita di maggior attenzione sebbene dati recenti mostrino che non ci sono chiare differenze di sicurezza -rispetto ai bambini maggiori di 3 anni.

In caso i pazienti ricevano nutrizione parenterale, è necessario considerare la quantità di lipidi in UNIFOL 10 mg/ml: 1,0 ml di UNIFOL contiene 0,1 grammi di lipidi.

I livelli di lipidi plasmatici devono essere monitorati dopo **3** giorni durante il trattamento nel reparto di terapia intensiva.

A causa delle dosi più elevate che generalmente devono essere somministrate nel caso di pazienti con grave sovrappeso, si deve considerare l'aumentato rischio di effetti indesiderati di tipo emodinamico.

Si deve procedere con particolare attenzione nel caso di pazienti con alta pressione intracranica e bassa pressione arteriosa, perchè vi è il rischio di una notevole riduzione della pressione di perfusione intracerebrale.

Non devono essere somministrate diluizioni con soluzioni di lidocaina nei pazienti con predisposizione ereditaria alla porfiria acuta.

In casi rari si può verificare un periodo di incoscienza postoperatoria accompagnata da un incremento del tono muscolare. Il verificarsi di tali eventi non è legato fatto che il paziente sia o non sia sveglio. Sebbene lo stato di coscienza ritorni spontaneamente, il paziente non cosciente deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Prima della dimissione il paziente deve essere monitorato perchè recuperi completamente dall'anestesia generale.

Per l'uso durante l'allattamento, vedere paragrafo 4.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

UNIFOL 10 mg/ml può essere somministrato in associazione con altri medicinali per anestesia (premedicazione, anestetici per inalazione, analgesici, miorellassanti, anestetici locali). Fino ad ora non sono state rilevate interazioni con questi medicinali. Alcuni di questi medicinali che agiscono a livello centrale, possono avere un effetto depressivo sul sistema circolatorio e respiratorio. Se vengono utilizzati insieme a UNIFOL 10 mg/ml l'effetto può essere accentuato.

E' stato evidenziato che l'uso concomitante di benzodiazepine, parasimpaticolitici o anestetici per inalazione prolunga l'anestesia e riduce il ritmo respiratorio.

Dopo premedicazione aggiuntiva con oppiacei può verificarsi un'incidenza superiore e una maggiore durata dell'apnea.

Dopo il trattamento con suxametonio o neostigmina si possono avere bradicardia e arresto cardiaco.

Occorre prendere in considerazione il fatto che l'uso concomitante del propofol e di medicinali per premedicazione, anestetici inalatori o analgesici può potenziare l'anestesia e gli effetti indesiderati di tipo cardiovascolare. L'uso concomitante di depressivi del sistema nervoso centrale, come alcol, anestetici generali, analgesici narcotici può causare un'intensificazione del loro effetto sedativo.

Dopo la somministrazione di fentanil, la concentrazione di propofol nel sangue può aumentare temporaneamente con un incremento della frequenza di apnea.

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia in caso di somministrazione di emulsioni lipidiche come il propofol in pazienti trattati con ciclosporina.

Se viene usato in aggiunta all'anestesia regionale, può essere necessario ridurre la dose di UNIFOL 10 mg/ml.

4.6 Gravidanza e allattamento

Poiché la sicurezza del propofol durante la gravidanza non è stata stabilita, il propofol non deve essere somministrato in donne in gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario. Il propofol attraversa la placenta e può essere associato a depressione neonatale (vedere anche paragrafo 5.3). Alte dosi (più di 2,5 mg/kg di peso corporeo per l'induzione o 6 mg/kg di peso corporeo/h per il mantenimento dell'anestesia) devono essere evitate.

Studi effettuati su madri in allattamento mostrano che il propofol viene escreto nel latte in piccole quantità. Quindi le madri devono interrompere l'allattamento al seno e scartare il latte per 24 ore dopo la somministrazione di propofol.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dopo la somministrazione di UNIFOL 10 mg/ml è consigliabile un adeguato periodo di supervisione del paziente dopo il risveglio per assicurarne un recupero soddisfacente.

Si deve raccomandare al paziente di non guidare, utilizzare macchinari o lavorare in situazioni potenzialmente pericolose.

Dopo la dimissione dall'ospedale i pazienti devono essere accompagnati a casa e devono essere informati affinché evitino di bere alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati sono ipotensione e depressione respiratoria. Questi effetti dipendono non solo dalla dose di propofol somministrata, ma anche dal tipo di premedicazione e da altre medicazioni concomitanti. Nello specifico, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono definiti come segue:

Molto comuni	(>1/10)
Comuni	(da $\geq 1/100$ a <1/10)
Non comuni	(da $\geq 1/1,000$ a <1/100)
Rari	(da $\geq 1/10,000$ a <1/1,000)
Molto rari	(< 1/10,000)
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Entro ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie cardiache, patologie vascolari

Comuni: ipotensione da lieve a moderata

Non comuni: ipotensione marcata

Questo può richiedere l'uso di liquidi endovena, se necessario vasocostrittori e una più lenta somministrazione di UNIFOL 10 mg/ml. Occorre considerare la possibilità di una grave diminuzione

della pressione del sangue nei pazienti con per-fusione coronarica o cerebrale compromessa o in quelli con ipovolemia.

Rari: aritmia cardiaca durante il periodo di recupero

Durante l'anestesia generale si può verificare accidentalmente bradicardia progressiva (asistolia).

Deve essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di un farmaco anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia (vedere anche paragrafo 4.4)

Patologie del sistema nervoso

Comuni: durante l'induzione dell'anestesia si noteranno probabilmente movimenti spontanei e mioclonia.

Rari: durante il periodo di recupero si possono verificare cefalea, capogiri, brividi e sensazione di freddo, e convulsioni epilettiformi incluso opistotono.

Molto rari: attacchi epilettici ritardati con un ritardo che può variare da poche ore a molti giorni. Sono state osservate convulsioni (in casi isolati) dopo la somministrazione di propofol a pazienti epilettici. Casi di incoscienza postoperatoria (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: durante l'induzione dell'anestesia si possono verificare iperventilazione, apnea temporanea e tosse

Non comuni: tosse durante il mantenimento

Rari: tosse durante il recupero ,

Molto rari: sono stati segnalati casi isolati di edema polmonare dopo la somministrazione di propofol

Patologie gastrointestinali

Comuni: singhiozzo durante l'induzione dell'anestesia

Non comuni: nausea e vomito durante il recupero

Molto rari: è stata segnalata pancreatite dopo la somministrazione di propofol anche se non è stata stabilita una relazione causale.

Patologie renali e urinarie

Rari: casi di decolorazione delle urine dopo un trattamento intenso con UNIFOL 10 mg/ml

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: vampate di calore durante l'induzione dell'anestesia

Rari: febbre dopo l'intervento

Molto rari: sono stati segnalati in casi rari rabdomiolisi, acidosi metabolica, iperkaliemia o insufficienza cardiaca, in alcuni casi fatale, dopo la somministrazione di propofol in dosi maggiori di 4 mg/kg di peso corporeo/h per la sedazione nell'unità di terapia intensiva (vedere anche paragrafo 4.4)

Molto comuni: dolore localizzato durante l'iniezione iniziale. Per profilassi e trattamento vedere sotto.

Rari: trombosi e flebite.

Molto rari: gravi reazioni nei tessuti dopo somministrazione extravascolare accidentale (casi isolati)

Il dolore locale, che può verificarsi durante l'iniezione iniziale di UNIFOL 10 mg/ml può essere diminuito dalla somministrazione simultanea di lidocaina (vedere anche paragrafo 4.2.3) e dall'uso di vene più grandi dell'avambraccio o della fossa antecubitale. In seguito alla somministrazione di lidocaina possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati: capogiro, vomito, sonnolenza, convulsioni, bradicardia, aritmia cardiaca e shock

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) ,inclusi edema di Quincke, broncospasmo, eritema e ipotensione

Disturbi psichiatrici

Rari: euforia e disinibizione sessuale durante il periodo di recupero

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio accidentale può causare depressione cardio-respiratoria. In caso di depressione respiratoria intervenire con la respirazione artificiale. In caso di depressione cardiovascolare è richiesto l'abbassamento del capo del paziente e l'impiego di sostituti del plasma e farmaci vasopressori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali

Codice ATC: NO1AX10.

Dopo l'iniezione endovenosa di UNIFOL 10 mg/ml, L'effetto ipnotico si verifica rapidamente. A seconda della velocità di iniezione, il tempo di induzione dell'anestesia varia tra i 30 e i 40 secondi. La durata di azione dopo la somministrazione di un unico bolo è breve, a causa del rapido metabolismo ed escrezione (4-6 minuti).

Con lo schema di dosi raccomandato non si è osservato alcun accumulo clinicamente rilevante del propofol dopo l'iniezione ripetuta di boli o dopo l'infusione. I pazienti riprendono coscienza rapidamente.

Occasionalmente durante l'induzione dell'anestesia si possono verificare bradicardia e ipotensione, probabilmente a causa della mancanza di attività vagolitica. Solitamente la situazione cardio-circolatoria si normalizza durante la fase di mantenimento dell'anestesia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa, circa il 98% del propofol si lega alle proteine plasmatiche. Dopo l'iniezione endovenosa in bolo, il livello iniziale di propofol nel sangue scende velocemente in seguito alla rapida distribuzione in diversi compartimenti (fase α).

L'emivita di distribuzione è stata calcolata in 2-4 minuti.

Durante l'eliminazione, il calo dei livelli ematici è più lento. L'emivita di eliminazione durante la fase β varia da 30 a 60 minuti. Successivamente si evidenzia un terzo compartimento che rappresenta la redistribuzione del propofol dai tessuti irrorati più debolmente.

La clearance è maggiore nei bambini che negli adulti.

Il volume di distribuzione centrale varia da 0,2 a 0,79 l/kg di peso corporeo, il volume allo stato stazionario è 1,8-5,3 l/kg di peso corporeo. Il propofol viene eliminato rapidamente dal corpo (clearance totale circa 2 l/min).

La clearance avviene per via metabolica, principalmente nel fegato, con la formazione di glucuronidi del propofol e di glucuronidi e solfati del metabolita chinolo. Tutti i metaboliti sono inattivi. Circa

l'88% della dose somministrata viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti. Solo lo 0,3% viene escreto non modificato nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato effetti associati alle proprietà farmacodinamiche del propofol solo a dosi elevate. Non sono stati osservati effetti teratogeni.

In studi di tollerabilità locale l'iniezione intramuscolare ha provocato danno al tessuto intorno al punto di iniezione.

6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di semi di soia, raffinato

Glicerolo

Lecitina d'uovo

Sodio oleato

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio idrossido (per modificare il pH)

6.2 Incompatibilità

Prima della somministrazione UNIFOL 10 mg/ml non deve essere miscelato con liquidi per iniezione o infusione (ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione).

UNIFOL 10 mg/ml non deve essere somministrato con sangue o plasma attraverso lo stesso tubo endovenoso; sebbene il significato clinico di questo non sia noto. Gli studi in vitro hanno dimostrato che i globuli grassi dell'emulsione formano aggregati, se vengono in contatto con il plasma umano.

Si raccomanda di lavare il sistema di infusione prima di somministrare il rilassante muscolare atracurio o mivacurio, attraverso lo stesso sistema di infusione, dopo la somministrazione di propofol.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Da usare immediatamente dopo la prima apertura o diluizione.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 30 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere maggiori di 24 ore da 2 a 8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione (etc.) sia avvenuta in condizioni asettiche e controllate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da un flaconcino di vetro (tipo II) con capsula in gomma bromobutilica e capsula di chiusura di plastica, contenenti 10 ml, 20ml, 50ml o 100ml di emulsione per iniezione o infusione. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitate prima dell'uso.

UNIFOL può essere diluito con soluzione di glucosio 5% o soluzione di sodio cloruro 0,9% o una combinazione delle soluzioni di glucosio e sodio cloruro concentrazioni più basse rispetto a quelle citate sopra (4% di glucosio con 0,18% di sodio cloruro).

La diluizione massima non deve superare 1 parte di UNIFOL 10 mg/ml per 4 parti delle soluzioni citate sopra (minima concentrazione 2 mg di Propofol/ml). Inoltre UNIFOL può essere mescolato con lidocaina 1% soluzione per iniezione senza conservanti. Una parte di soluzione di lidocaina per iniezione deve essere mescolata con 20 parti di UNIFOL 10 mg/ml.

La miscela deve essere preparata asetticamente immediatamente prima della somministrazione.

Le soluzioni possono essere usate in flaconi di vetro o nelle sacche PVC, purchè siano ben mescolate prima della somministrazione.

La somministrazione contemporanea di UNIFOL 10 mg/ml con una infusione di glucosio 5%, o sodio cloruro 0,9% o con associazioni di glucosio con una soluzione di sodio cloruro a concentrazioni più basse rispetto a quelle menzionate sopra (glucosio 4% con sodio cloruro 0,18%), viene effettuata se possibile mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione.

Solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente, immediatamente dopo l'uso.

7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Claris Lifesciences (UK) Limited
Golden Gate Lodge, Crewe Hall, Crewe, Cheshire, CWI 6UL
Regno Unito

8.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg/ml, emulsione per iniezione o infusione – 1 flaconcino in vetro da 10 ml AIC n. 039184015
10 mg/ml, emulsione per iniezione o infusione – 1 flaconcino in vetro da 20 ml AIC n. 039184027
10 mg/ml, emulsione per iniezione o infusione – 1 flaconcino in vetro da 50 ml AIC n. 039184039
10 mg/ml, emulsione per iniezione o infusione – 1 flaconcino in vetro da 100 ml AIC n. 039184041

9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02 febbraio 2009

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2009

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

UNIFOL 20 mg/ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UNIFOL 20 mg/ml, emulsione per iniezione o infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 20 mg di propofol

Ogni flaconcino di 50 ml contiene 1000 mg di propofol

Eccipienti:

1 ml di emulsione per iniezione contiene: 100 mg di olio di semi di soia raffinato, 0,03 mg di sodio.

Per una lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione per iniezione o per infusione.

Emulsione chiara olio in acqua.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

UNIFOL 20 mg/ml è un anestetico generale endovenoso ad azione rapida per:

- induzione e mantenimento dell'anestesia generale
- sedazione di pazienti ventilati in unità di terapia intensiva
- sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in associazione con anestesia locale o regionale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Avvertenze speciali

UNIFOL 20 mg/ml deve essere somministrato solo in ospedali o in centri terapeutici adeguatamente attrezzati da medici specialisti in anestesia o nella cura di pazienti in terapia intensiva.

E' necessario monitorare continuamente le funzioni circolatorie e respiratorie (es. ECG, pulsossimetro).

Devono essere sempre prontamente disponibili in ogni momento i mezzi per prevenire l'ostruzione delle vie aeree, per la ventilazione artificiale e altri mezzi di rianimazione.

Per la sedazione durante interventi chirurgici o esami diagnostici, UNIFOL 20 mg/ml non deve essere somministrato dalla stessa persona che esegue la procedura chirurgica o diagnostica.

Generalmente in aggiunta a UNIFOL 20 mg/ml sono necessari altri medicinali analgesici.

Dose raccomandata e durata del trattamento

UNIFOL 20 mg/ml si somministra per via endovenosa. La dose viene stabilita individualmente, in base alla risposta del paziente.

Anestesia generale negli adulti

Per l'induzione dell'anestesia UNIFOL 20 mg/ml deve essere titolato (20-40 mg di propofol ogni 10 secondi) e la risposta del paziente deve essere costantemente monitorata fino alla comparsa dei segni clinici dell'inizio dell'anestesia. Generalmente un paziente adulto di età inferiore a 55 anni necessita di dosi comprese tra 1,5 e 2,5 mg di propofol per kg di peso corporeo.

Nei pazienti di età superiore e nei pazienti appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA (American Society of Anesthesiologists), soprattutto quelli con funzione cardiaca compromessa, la dose richiesta sarà inferiore e la dose totale di UNIFOL 20 mg/ml può essere ridotta a 1 mg/kg di peso corporeo. In questi pazienti devono essere applicate velocità di somministrazione inferiori (circa 2 ml, corrispondenti a 20 mg ogni 10 secondi).

Mantenimento dell'anestesia:

L'anestesia può essere mantenuta somministrando UNIFOL 20 mg/ml tramite infusione continua o con iniezione di boli ripetuti. Se si utilizza una tecnica che implica l'iniezione di boli ripetuti, si possono somministrare dosi tra 25 mg (2,5 ml di UNIFOL 20 mg/ml) e 50 mg (5,0 ml UNIFOL 20 mg/ml), a seconda delle esigenze cliniche. Per il mantenimento dell'anestesia con infusione continua, le dosi richieste sono solitamente 4-12 mg/kg di peso corporeo/ora. Nei pazienti anziani, in pazienti in condizioni generali precarie oppure appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA e in pazienti ipovolemici, la dose può essere ridotta ulteriormente in relazione alla gravità delle condizioni del paziente e alla tecnica anestetica utilizzata.

Anestesia generale nei bambini

Non si raccomanda UNIFOL 20 mg/ml per il mantenimento dell'anestesia nei bambini con meno di un mese d'età.

Induzione dell'anestesia:

Per l'induzione dell'anestesia UNIFOL 20 mg/ml deve essere titolato lentamente, in base alla risposta del paziente, fino alla comparsa dei segni clinici dell'inizio dell'anestesia. La dose deve essere regolata in base all'età e/o al peso corporeo.

Per la maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni sono necessari solitamente 2,5 mg/kg di peso corporeo per l'induzione dell'anestesia. Al di sotto di questa età può essere necessaria una dose più elevata (2,5-4 mg/kg di peso corporeo). Per mancanza di esperienza clinica, nei pazienti giovani ad alto rischio (ASA-classificazione III e IV) sono raccomandate dosi inferiori.

Mantenimento dell'anestesia generale:

Per il mantenimento dell'anestesia generale, generalmente si raggiunge un livello soddisfacente di anestesia con l'infusione continua di una dose di 9-15 mg/Kg di peso corporeo/ora.

I bambini più piccoli, di età inferiore a tre anni, possono richiedere una dose maggiore, all'interno dell'intervallo di dosi raccomandate, in confronto a pazienti pediatrici più grandi.

La dose deve essere regolata individualmente e si deve porre particolare attenzione alla necessità di un'adeguata analgesia (vedere anche Paragrafo 4.2.1).

In studi sul mantenimento dell'anestesia effettuati su bambini di età inferiore a tre anni, la durata della somministrazione era principalmente di circa 20 minuti, con una durata massima di 75 minuti. La

durata massima di circa 60 minuti non deve quindi essere superata tranne quando vi è una indicazione specifica per un utilizzo prolungato, per es. ipertermia maligna, dove le sostanze volatili devono essere evitate.

Sedazione di pazienti ventilati in unità di terapia intensiva

Per la sedazione di pazienti in ventilazione meccanica durante terapia intensiva si raccomanda che UNIFOL 20 mg/ml sia somministrato per infusione continua. La velocità di infusione deve essere determinata dal livello di sedazione desiderata.

Nella maggior parte dei pazienti una sufficiente sedazione può essere ottenuta con una dose di 0,3-4 mg/Kg/h di propofol (vedere anche paragrafo 4.4).

UNIFOL 20 mg/ml non deve essere usato per la sedazione in terapia intensiva di pazienti di età inferiore a 16 anni (vedere paragrafo 4.3).

La somministrazione di UNIFOL 20 mg/ml con il sistema TCI (Target Controlled Infusion - Dispositivi di Infusione Controllata) non è consigliata per la sedazione in terapia intensiva.

Sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche in pazienti adulti

-
Per la sedazione durante procedure chirurgiche e diagnostiche, le dosi e la velocità di somministrazione devono essere regolate in base alla risposta clinica.

Come induzione la maggior parte dei pazienti richiede 0,5-1 mg/kg di peso corporeo per 1-5 minuti.

Il mantenimento della sedazione può essere ottenuto titolando l'infusione di UNIFOL 20 mg/ml in accordo al livello di sedazione richiesto. Per la maggior parte dei pazienti è necessario somministrare 1,5- 4 5 mg/Kg di peso corporeo/ora.

L'infusione può essere integrata con la somministrazione di boli di 10-20 mg (1-2 ml di UNIFOL 20 mg/ml), qualora sia necessario un rapido aumento della profondità della sedazione. Nei pazienti di età superiore ai 55 anni e nei pazienti appartenenti alla classe III e IV della classificazione ASA, possono essere richieste dosi più basse di UNIFOL 20 mg/ml e può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione.

UNIFOL 20 mg/ml non deve essere utilizzato per la sedazione durante procedure diagnostiche e chirurgiche nei ragazzi di 16 anni o di età inferiore.

Modo e durata della somministrazione

Modo di somministrazione

I contenitori devono essere agitati prima dell'uso.

UNIFOL 20 mg/ml si somministra per via endovenosa tramite iniezione o infusione continua, sia non diluito che diluito con soluzione di glucosio 5% o soluzione di sodio cloruro 0,9%, o una combinazione delle soluzioni di glucosio e sodio cloruro a basse concentrazioni rispetto a quelle prima citate.

Vedere anche Paragrafo 6.6.

Prima dell'uso, il collo della fiala o la superficie del tappo in gomma del flaconcino devono essere puliti con alcol per uso medico (spray o tampone). Dopo l'uso eliminare ciò che rimane.

UNIFOL 20 mg/ml non contiene conservanti e può consentire un'eventuale crescita batterica. Pertanto l'emulsione deve essere aspirata in modo asettico in una siringa o in un set per infusione sterili subito dopo l'apertura della fiala. La somministrazione deve avvenire immediatamente dopo. Le condizioni di asepsi relative a UNIFOL 20 mg/ml e all'apparecchiatura per l'infusione devono essere garantite per tutto il periodo dell'infusione.

I medicinali o i liquidi aggiunti a un'infusione in corso di UNIFOL 20 mg/ml devono essere somministrati in prossimità della sede di inserimento della cannula. UNIFOL 20 mg/ml non deve essere somministrato usando set per infusione con filtri microbiologici.

Il contenuto di una fiala o di un flaconcino di UNIFOL 20 mg/ml e delle siringhe contenenti UNIFOL 20 mg/ml sono destinati ad essere impiegati una sola volta su un solo paziente. Gli eventuali residui non utilizzati devono essere eliminati dopo l'uso.

Infusione di UNIFOL 20 mg/ml non diluito

Quando si somministra UNIFOL 10 mg/ml mediante infusione continua, si raccomanda di usare sempre burette, contagocce, pompe a siringa o pompe a infusione volumetrica per controllare la velocità di infusione. Come stabilito per la somministrazione per via parenterale di tutti i tipi di emulsioni lipidiche, la durata dell'infusione continua di UNIFOL 20 mg/ml da un solo sistema di infusione non deve superare le 12 ore. Il sistema di infusione e il contenitore di UNIFOL 20 mg/ml devono essere eliminati e sostituiti al massimo dopo 12 ore.

Gli eventuali residui di UNIFOL 20 mg/ml al termine dell'infusione o dopo la sostituzione del sistema di infusione devono essere eliminati.

Infusione di UNIFOL 20 mg/ml diluito

Per somministrare infusioni di UNIFOL 20 mg/ml diluito, somministrato per infusione continua, si raccomanda di usare sempre burette, contagocce, pompe a siringa o pompe a infusione volumetrica per evitare il rischio di infusione accidentale non controllata di grossi volumi di UNIFOL 20 mg/ml.

UNIFOL 20 mg/ml non deve essere mescolato con altri medicinali liquidi di iniezione o di infusione tranne quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Comunque, la somministrazione contemporanea di UNIFOL 20 mg/ml con una infusione di glucosio 5%, o sodio cloruro 0,9% o con associazioni di glucosio con una soluzione di sodio cloruro a concentrazioni più basse rispetto a quelle menzionate sopra (glucosio 4% con sodio cloruro 0,18%), viene effettuata se possibile mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione.

Per diminuire il dolore all'inizio dell'iniezione, UNIFOL 20 mg/ml può essere mescolato con una soluzione per iniezione di lidocaina 1% senza conservanti (vedere anche paragrafo 6.6).

Vedere anche paragrafi 4.4 e 4.8 per i rischi specifici della lidocaina.

Si deve lavare il sistema di infusione prima di somministrare rilassanti muscolari come atracurio o mivacurio se si utilizza lo stesso sistema di infusione di UNIFOL 20 mg/ml.

Durata della somministrazione

UNIFOL 10 mg/ml può essere somministrato per un massimo di 7 giorni.

4.3 Controindicazioni

UNIFOL 20 mg/ml non deve essere usato

- in pazienti con una ipersensibilità al propofol o ad uno qualsiasi degli eccipienti oppure alle emulsioni grasse (vedere anche paragrafo 4.4)
- in pazienti allergici alla soia o alle arachidi
- in bambini di 16 anni di età o età inferiore, per sedazione in terapia intensiva
- in bambini di età inferiore a 1 mese per l'induzione o il mantenimento dell'anestesia

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si deve prestare cautela in pazienti con problemi cardiaci, respiratori, renali o epatici o in pazienti che soffrono di ipovolemia, pazienti indeboliti o che soffrono di attacchi epilettici, ai quali UNIFOL 20 mg/ml deve essere somministrato a velocità bassa (vedere Posologia e modo di somministrazione).

Se possibile devono essere compensate l'ipovolemia, l'insufficienza cardiaca, la circolazione cardiaca diminuita o la diminuita respirazione prima di somministrare UNIFOL 20 mg/ml.

Prima dell'anestesia di un paziente epilettico, si deve controllare che il paziente abbia ricevuto il trattamento antiepilettico. Sebbene parecchi studi abbiano dimostrato l'efficacia durante il trattamento dello stato epilettico, la somministrazione di propofol in pazienti epilettici può aumentare il rischio di una crisi epilettica.

UNIFOL 20 mg/ml deve essere somministrato con cautela in pazienti che sono stati sottoposti a interventi in cui i movimenti involontari sono da evitare per es. in chirurgia oftalmica. L'uso del propofol con l'elettroterapia convulsivante non è raccomandato.

In pazienti con grave insufficienza cardiaca si raccomanda di somministrare UNIFOL 20 mg/ml con particolare cautela e sotto intenso monitoraggio.

Il rischio di vagotonia relativa può essere aumentato perchè UNIFOL 20 mg/ml non ha attività vagolitica. Può essere utile la somministrazione per via endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia, soprattutto in situazioni dove è più probabile che predomini il tono vagale oppure quando UNIFOL 20 mg/ml viene utilizzato in associazione con altri agenti che possono provocare bradicardia.

La sicurezza e l'efficacia di UNIFOL 20 mg/ml per sedazione (di fondo) in pazienti al di sotto dei 16 anni di età non sono state dimostrate.

L'uso di UNIFOL 20 mg/ml per l'anestesia generale in bambini al di sotto di 1 mese di età non è raccomandato.

Sebbene non sia stata stabilita alcuna reazione causale, sono stati segnalati effetti indesiderati gravi con sedazione (di fondo) in pazienti al di sotto di 16 anni di età (inclusi casi con esito letale) durante un uso non autorizzato. In particolare questi effetti riguardavano il verificarsi di acidosi metabolica, iperlipidemia, rabdomiolisi e/o insufficienza cardiaca. Questi effetti sono stati rilevati molto frequentemente in bambini con infezioni del tratto respiratorio a cui sono state somministrate dosi superiori a quelle consigliate per gli adulti per la sedazione in unità di terapia intensiva.

Sono stati segnalati casi simili molto rari di acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkaliemia e/o insufficienza cardiaca rapidamente progressiva (in alcuni casi con esito letale) in adulti che erano trattati per più di 58 ore con dosi eccedenti i 5 mg/kg di peso corporeo per ora. Questo supera la dose massima di 4 mg/kg di peso corporeo per ora che attualmente è consigliata per la sedazione in terapia intensiva. I pazienti affetti erano soprattutto (ma non solo) pazienti con gravi traumi alla testa con elevata pressione intracranica.

L'insufficienza cardiaca in tali casi solitamente non rispondeva a trattamento isotropo di supporto.

Si raccomanda ai prescrittori di non superare, se possibile, la dose di 4 mg/kg di peso corporeo. I medici prescrittori devono prestare attenzione a tali possibili effetti indesiderati e prendere in considerazione di ridurre la dose o di passare a un sedativo alternativo all'insorgenza dei primi sintomi. I pazienti con elevata pressione intracranica devono ricevere un appropriato trattamento a supporto della pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche del trattamento.

Si deve prestare attenzione a disturbi del metabolismo dei grassi o a malattie che richiedono un uso particolarmente restrittivo delle emulsioni lipidiche.

La somministrazione di UNIFOL 20 mg/ml per l'anestesia nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età necessita di maggior attenzione sebbene dati recenti mostrino che non ci sono chiare differenze di sicurezza -rispetto ai bambini maggiori di 3 anni.

In caso i pazienti ricevano nutrizione parenterale, è necessario considerare la quantità di lipidi in UNIFOL 20 mg/ml: 1,0 ml di UNIFOL contiene 0,1 grammi di lipidi.

I livelli di lipidi plasmatici devono essere monitorati dopo 3 giorni durante il trattamento nel reparto di terapia intensiva.

A causa delle dosi più elevate che generalmente devono essere somministrate nel caso di pazienti con grave sovrappeso, si deve considerare l'aumentato rischio di effetti indesiderati di tipo emodinamico.

Si deve procedere con particolare attenzione nel caso di pazienti con alta pressione intracranica e bassa pressione arteriosa, perchè vi è il rischio di una notevole riduzione della pressione di perfusione intracerebrale.

Non devono essere somministrate diluizioni con soluzioni di lidocaina nei pazienti con predisposizione ereditaria alla porfiria acuta.

In casi rari si può verificare un periodo di incoscienza postoperatoria accompagnata da un incremento del tono muscolare. Il verificarsi di tali eventi non è legato fatto che il paziente sia o non sia sveglio. Sebbene lo stato di coscienza ritorni spontaneamente, il paziente non cosciente deve essere tenuto sotto stretta osservazione.

Prima della dimissione il paziente deve essere monitorato perchè recuperi completamente dall'anestesia generale.

Per l'uso durante l'allattamento, vedere paragrafo 4.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

UNIFOL 20 mg/ml può essere somministrato in associazione con altri medicinali per anestesia (premedicazione, anestetici per inalazione, analgesici, miorilassanti, anestetici locali). Fino ad ora non sono state rilevate interazioni con questi medicinali. Alcuni di questi medicinali che agiscono a livello centrale, possono avere un effetto depressivo sul sistema circolatorio e respiratorio. Se vengono utilizzati insieme a UNIFOL 20 mg/ml l'effetto può essere accentuato.

E' stato evidenziato che l'uso concomitante di benzodiazepine, parasimpaticolitici o anestetici per inalazione prolunga l'anestesia e riduce il ritmo respiratorio.

Dopo premedicazione aggiuntiva con oppiacei può verificarsi un'incidenza superiore e una maggiore durata dell'apnea.

Dopo il trattamento con suxametonio o neostigmina si possono avere bradicardia e arresto cardiaco.

Occorre prendere in considerazione il fatto che l'uso concomitante del propofol e di medicinali per premedicazione, anestetici inalatori o analgesici può potenziare l'anestesia e gli effetti indesiderati di tipo cardiovascolare. L'uso concomitante di depressivi del sistema nervoso centrale, come alcol, anestetici generali, analgesici narcotici può causare un'intensificazione del loro effetto sedativo.

Dopo la somministrazione di fentanil, la concentrazione di propofol nel sangue può aumentare temporaneamente con un incremento della frequenza di apnea. Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia in caso di somministrazione di emulsioni lipidiche come il propofol in pazienti trattati con ciclosporina.

Se viene usato in aggiunta all'anestesia regionale, può essere necessario ridurre la dose di UNIFOL 20 mg/ml.

4.6 Gravidanza e allattamento

Poiché la sicurezza del propofol durante la gravidanza non è stata stabilita, il propofol non deve essere somministrato in donne in gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario. Il propofol attraversa la placenta e può essere associato a depressione neonatale (vedere anche paragrafo 5.3). Alte dosi (più di 2,5 mg/kg di peso corporeo per l'induzione o 6 mg/kg di peso corporeo/h per il mantenimento dell'anestesia) devono essere evitate.

Studi effettuati su madri in allattamento mostrano che il propofol viene escreto nel latte in piccole quantità. Quindi le madri devono interrompere l'allattamento al seno e scartare il latte per 24 ore dopo la somministrazione di propofol.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dopo la somministrazione di UNIFOL 20 mg/ml è consigliabile un adeguato periodo di supervisione del paziente dopo il risveglio per assicurarne un recupero soddisfacente.

Si deve raccomandare al paziente di non guidare, utilizzare macchinari o lavorare in situazioni potenzialmente pericolose.

Dopo la dimissione dall'ospedale i pazienti devono essere accompagnati a casa e devono essere informati affinché evitino di bere alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comunemente osservati sono ipotensione e depressione respiratoria. Questi effetti dipendono non solo dalla dose di propofol somministrata, ma anche dal tipo di premedicazione e da altre medicazioni concomitanti. Nello specifico, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

In questo paragrafo gli effetti indesiderati sono definiti come segue:

Molto comuni	(>1/10)
Comuni	(da $\geq 1/100$ a <1/10)
Non comuni	(da $\geq 1/1,000$ a <1/100)
Rari	(da $\geq 1/10,000$ a <1/1,000)
Molto rari	(< 1/10,000)
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Entro ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie cardiache, patologie vascolari

Comuni: ipotensione da lieve a moderata

Non comuni: ipotensione marcata

Questo può richiedere l'uso di liquidi endovena, se necessario vasocostrittori e una più lenta somministrazione di UNIFOL 20 mg/ml. Occorre considerare la possibilità di una grave diminuzione della pressione del sangue nei pazienti con per-fusione coronarica o cerebrale compromessa o in quelli con ipovolemia.

Rari: aritmia cardiaca durante il periodo di recupero

Durante l'anestesia generale si può verificare accidentalmente bradicardia progressiva (asistolia).

Deve essere presa in considerazione la somministrazione endovenosa di un farmaco anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia (vedere anche paragrafo 4.4)

Patologie del sistema nervoso

Comuni: durante l'induzione dell'anestesia si noteranno probabilmente movimenti spontanei e mioclonia.

Rari: durante il periodo di recupero si possono verificare cefalea, capogiri, brividi e sensazione di freddo, e convulsioni epilettiformi incluso opistotono.

Molto rari: attacchi epilettici ritardati con un ritardo che può variare da poche ore a molti giorni. Sono state osservate convulsioni (in casi isolati) dopo la somministrazione di propofol a pazienti epilettici. Casi di incoscienza postoperatoria (vedere paragrafo 4.4)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: durante l'induzione dell'anestesia si possono verificare iperventilazione, apnea temporanea e tosse

Non comuni: tosse durante il mantenimento

Rari: tosse durante il recupero ,

Molto rari: sono stati segnalati casi isolati di edema polmonare dopo la somministrazione di propofol

Patologie gastrointestinali

Comuni: singhiozzo durante l'induzione dell'anestesia

Non comuni: nausea e vomito durante il recupero

Molto rari: è stata segnalata pancreatite dopo la somministrazione di propofol anche se non è stata stabilita una relazione causale.

Patologie renali e urinarie

Rari: casi di decolorazione delle urine dopo un trattamento intenso con UNIFOL 20 mg/ml

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: vampate di calore durante l'induzione dell'anestesia

Rari: febbre dopo l'intervento

Molto rari: sono stati segnalati in casi rari rabdomiolisi, acidosi metabolica, iperkaliemia o insufficienza cardiaca, in alcuni casi fatale, dopo la somministrazione di propofol in dosi maggiori di 4 mg/kg di peso corporeo/h per la sedazione nell'unità di terapia intensiva (vedere anche paragrafo 4.4)

Molto comuni: dolore localizzato durante l'iniezione iniziale. Per profilassi e trattamento vedere sotto.

Rari: trombosi e flebite.

Molto rari: gravi reazioni nei tessuti dopo somministrazione extravascolare accidentale (casi isolati)

Il dolore locale, che può verificarsi durante l'iniezione iniziale di UNIFOL 20 mg/ml può essere diminuito dalla somministrazione simultanea di lidocaina (vedere anche paragrafo 4.2.3) e dall'uso di vene più grandi dell'avambraccio o della fossa antecubitale. In seguito alla somministrazione di lidocaina possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati: capogiro, vomito, sonnolenza, convulsioni, bradicardia, aritmia cardiaca e shock

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni di ipersensibilità (anafilatliche) ,inclusi edema di Quincke, broncospasmo, eritema e ipotensione

Disturbi psichiatrici

Rari: euforia e disinibizione sessuale durante il periodo di recupero

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio accidentale può causare depressione cardio-respiratoria. In caso di depressione respiratoria intervenire con la respirazione artificiale. In caso di depressione cardiovascolare è richiesto l'abbassamento del capo del paziente e l'impiego di sostituti del plasma e farmaci vasopressori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali

Codice ATC: NO1AX10.

Dopo l'iniezione endovenosa di UNIFOL 20 mg/ml, L'effetto ipnotico si verifica rapidamente. A seconda della velocità di iniezione, il tempo di induzione dell'anestesia varia tra i 30 e i 40 secondi. La durata di azione dopo la somministrazione di un unico bolo è breve, a causa del rapido metabolismo ed escrezione (4-6 minuti).

Con lo schema di dosi raccomandato non si è osservato alcun accumulo clinicamente rilevante del propofol dopo l'iniezione ripetuta di boli o dopo l'infusione. I pazienti riprendono coscienza rapidamente.

Occasionalmente durante l'induzione dell'anestesia si possono verificare bradicardia e ipotensione, probabilmente a causa della mancanza di attività vagolitica. Solitamente la situazione cardio-circolatoria si normalizza durante la fase di mantenimento dell'anestesia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa, circa il 98% del propofol si lega alle proteine plasmatiche. Dopo l'iniezione endovenosa in bolo, il livello iniziale di propofol nel sangue scende velocemente in seguito alla rapida distribuzione in diversi compartimenti (fase α).

L'emivita di distribuzione è stata calcolata in 2-4 minuti.

Durante l'eliminazione, il calo dei livelli ematici è più lento. L'emivita di eliminazione durante la fase β varia da 30 a 60 minuti. Successivamente si evidenzia un terzo compartimento che rappresenta la redistribuzione del propofol dai tessuti irrorati più debolmente.

La clearance è maggiore nei bambini che negli adulti.

Il volume di distribuzione centrale varia da 0,2 a 0,79 l/kg di peso corporeo, il volume allo stato stazionario è 1,8-5,3 l/kg di peso corporeo. Il propofol viene eliminato rapidamente dal corpo (clearance totale circa 2 l/min).

La clearance avviene per via metabolica, principalmente nel fegato, con la formazione di glucuronidi del propofol e di glucuronidi e solfati del metabolita chinolo. Tutti i metaboliti sono inattivi. Circa

l'88% della dose somministrata viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti. Solo lo 0,3% viene escreto non modificato nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità.

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato effetti associati alle proprietà farmacodinamiche del propofol solo a dosi elevate. Non sono stati osservati effetti teratogeni.

In studi di tollerabilità locale l'iniezione intramuscolare ha provocato danno al tessuto intorno al punto di iniezione.

6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Olio di semi di soia, raffinato

Glicerolo

Lecitina d'uovo

Sodio oleato

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio idrossido (per modificare il pH)

6.2 Incompatibilità

Prima della somministrazione UNIFOL 20 mg/ml non deve essere miscelato con liquidi per iniezione o infusione (ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione).

UNIFOL 20 mg/ml non deve essere somministrato con sangue o plasma attraverso lo stesso tubo endovenoso; sebbene il significato clinico di questo non sia noto. Gli studi in vitro hanno dimostrato che i globuli grassi dell'emulsione formano aggregati, se vengono in contatto con il plasma umano.

Si raccomanda di lavare il sistema di infusione prima di somministrare il rilassante muscolare atracurio o mivacurio, attraverso lo stesso sistema di infusione, dopo la somministrazione di propofol.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Da usare immediatamente dopo la prima apertura o diluizione.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 30 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere maggiori di 24 ore da 2 a 8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione (etc.) sia avvenuta in condizioni asettiche e controllate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da un flaconcino di vetro (tipo II) con capsula in gomma bromobutilica e capsula di chiusura di plastica, contenenti 50ml di emulsione per iniezione o infusione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitate prima dell'uso.

UNIFOL può essere diluito con soluzione di glucosio 5% o soluzione di sodio cloruro 0,9% o una combinazione delle soluzioni di glucosio e sodio cloruro concentrazioni più basse rispetto a quelle citate sopra (4% di glucosio con 0,18% di sodio cloruro).

La diluizione massima non deve superare 1 parte di UNIFOL 20 mg/ml per 4 parti delle soluzioni citate sopra (minima concentrazione 2 mg di Propofol/ml). Inoltre UNIFOL può essere mescolato con lidocaina 1% soluzione per iniezione senza conservanti. Una parte di soluzione di lidocaina per iniezione deve essere mescolata con 20 parti di UNIFOL 20 mg/ml.

La miscela deve essere preparata asetticamente immediatamente prima della somministrazione.

Le soluzioni possono essere usate in flaconi di vetro o nelle sacche PVC, purchè siano ben mescolate prima della somministrazione.

La somministrazione contemporanea di UNIFOL 20 mg/ml con una infusione di glucosio 5%, o sodio cloruro 0,9% o con associazioni di glucosio con una soluzione di sodio cloruro a concentrazioni più basse rispetto a quelle menzionate sopra (glucosio 4% con sodio cloruro 0,18%), viene effettuata se possibile mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione.

Solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente, immediatamente dopo l'uso.

7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Claris Lifesciences (UK) Limited
Golden Gate Lodge, Crewe Hall, Crewe, Cheshire, CWI 6UL
Regno Unito

8.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 mg/ml, emulsione per iniezione o infusione – 1 flaconcino in vetro da 50 ml AIC n. 039184054

9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02 febbraio 2009

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2009