

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## UNIFOL 10 mg/ml

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UNIFOL 10 mg/ml, emulsione iniettabile/per 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

Eccipiente con effetto noto:

1 ml di emulsione per iniezione contiene: 100 mg di olio di semi di soia raffinato.

Per una lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile/per infusione.

Emulsione chiara olio in acqua.

Osmolalità: da 250 a 390 mOsm/Kg.

pH tra 6,00 e 8,50

### 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 in adulti e bambini di età superiore a 1 mese
- sedazione di adulti e bambini di età superiore a 1 mese durante procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in combinazione con anestesia locale o regionale
- sedazione di pazienti di età superiore ai 16 anni sottoposti a ventilazione meccanica in un reparto di terapia intensiva

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

UNIFOL è somministrato per via endovenosa. E' generalmente richiesta analgesia in aggiunta.. Il dosaggio è determinato individualmente e dipende dalla risposta del paziente. Vedere anche paragrafo 6.6. Se il propofol è somministrato per iniezione di bolo, si raccomanda solo Unifol 10 mg/ml.

Per una guida specifica relativa alla somministrazione di Unifol 10 mg/ml attraverso un dispositivo di infusione controllata mirata (TCI), che incorpora un Software TCI, vedere il paragrafo 4.2 al punto “Infusione controllata mirata – Somministrazione di propofol”. Tale utilizzo è limitato all’induzione ed al mantenimento dell’anestesia generale negli adulti. Il sistema TCI non è raccomandato per l’uso nell’unità di cura intensiva o in pazienti di 16 anni o di età inferiore.

## **Posologia**

### **Adulti**

#### *Induzione dell’anestesia generale*

La dose usuale negli adulti fino a 55 anni di età è tra 1,5 e 2,5 mg di propofol per kg di peso corporeo. Una velocità inferiore di somministrazione da 20 a 50 mg di propofol al minuto diminuisce la dose totale richiesta.

Negli adulti sani, la velocità di somministrazione è di 40 mg di propofol per 10 secondi; in pazienti ad alto rischio (Classi III e IV della classificazione ASA; Società Americana di Anestesiologia), la velocità è inferiore, circa 20 mg di propofol per 10 secondi.

In pazienti con età superiore a 55 anni, una dose inferiore, somministrata più lentamente, sarà generalmente sufficiente. Sia la dose che la velocità di somministrazione dipendono dalla risposta del paziente.

#### *Mantenimento dell’anestesia generale*

Mantenimento negli adulti, 4-12 mg/kg/ora di propofol per infusione continua.

Se sono usate iniezioni di bolo ripetute, la dose deve essere ripetuta in fasi da 25 mg di propofol (2,5 ml di Unifol 10 mg/ml) a 50 mg di propofol (5 ml di Unifol 10 mg/ml).

#### *Sedazione di pazienti ventilati in terapia intensiva*

Per la sedazione in terapia intensiva si consiglia di somministrare propofol per infusione continua. La velocità di infusione è regolata secondo la profondità di sedazione richiesta. La dose richiesta varia considerevolmente tra pazienti. I pazienti anziani richiedono generalmente una velocità di infusione inferiore.

Una sedazione sufficiente si ottiene con 0,3-4 mg/kg/ora di propofol in molti pazienti (vedere anche il paragrafo 4.4).

La somministrazione di propofol a pazienti adulti per la sedazione in terapia intensiva non deve superare i 4 mg/kg/ora a meno che i benefici per il paziente non superino i rischi (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di propofol usando il sistema TCI non è raccomandata per la sedazione in terapia intensiva.

#### *Sedazione background in procedure chirurgiche e diagnostiche*

Per raggiungere la sedazione durante procedure chirurgiche e diagnostiche, la dose e la velocità di somministrazione devono essere regolate secondo la risposta clinica.

Inizialmente, 0,5-1 mg/kg di propofol somministrati da 1 a 5 minuti sono sufficienti per molti pazienti. Il mantenimento della sedazione può essere ottenuto titolando l’infusione di propofol fino al livello di

sedazione richiesto. 1,5-4,5 mg/kg/ora di propofol sono sufficienti per molti pazienti. Quando si usa Unifol 10 mg/ml, un'iniezione di bolo di 10-20 mg di propofol (da 1 a 2 ml di Unifol 10 mg/ml) può essere suata in aggiunta all'infusione se è richiesto un rapido aumento della profondità di sedazione.

Nei pazienti con età superiore a 55 anni, una dose inferiore sarà generalmente sufficiente. Può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione e la dose in paziente di classe III e IV ASA. Iniezioni rapide di bolo devono essere evitate in pazienti anziani dato che possono portare a depressione cardiorespiratoria. La somministrazione di propofol usando il sistema TCI non è raccomandata per la sedazione background.

## **Popolazione pediatrica**

Unifol 10 mg/ml

*Anestesia generale in bambini di età superiore a 1 mese*

Induzione dell'anestesia: Per l'induzione dell'anestesia Unifol 10 mg/ml deve essere titolato lentamente finché i segni clinici non indicano l'inizio dell'anestesia. La dose deve essere aggiustata in base all'età e/o alla massa corporea. Per molti pazienti di età superiore agli 8 anni, l'induzione richiederà circa 2,5 mg/kg per peso corporeo di propofol.

Dosi superiori possono essere necessarie in bambini più piccoli, specialmente tra 1 mese e tre anni di età, (2,5 – 4 mg/kg/peso corporeo).

Mantenimento dell'anestesia: L'anestesia può essere mantenuta somministrando Unifol 10 mg/ml per infusione o con iniezioni di bolo ripetute per mantenere il livello richiesto di anestesia. La velocità di somministrazione può variare significativamente tra pazienti, ma adeguati livelli di anestesia si raggiungono di solito a velocità di 9-15 mg/kg/peso corporeo per ora. Dosi superiori possono essere necessarie in bambini più giovani, specialmente di età compresa tra 1 mese e 3 anni.

Per i pazienti ASA III e IV, dosi inferiori sono raccomandate (vedere anche il paragrafo 4.4).

*Sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche in bambini di età superiore a 1 mese*

Le dosi e le velocità di somministrazione devono essere aggiustate in base alla profondità di sedazione richiesta e alla risposta clinica. All'inizio sono richiesti 1-2 mg/kg di Unifol 10 mg/ml per molti pazienti pediatrici. La sedazione può essere mantenuta titolando l'infusione di Unifol 10 mg/ml fino al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei pazienti necessiterà di 1,5-9 mg/kg/ora. L'infusione può essere sostenuta dalla somministrazione in bolo fino a 1 mg/kg quando la sedazione deve essere aumentata rapidamente.

Nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA possono essere sufficienti dosi inferiori.

I bambini in particolare sono a rischio maggiore di sindrome di "sovraccarico di grasso". Di conseguenza i livelli dei lipidi nel plasma devono essere monitorati nei bambini che assumono propofol (vedere paragrafo 4.4)

Di solito è richiesta analgesia aggiuntiva.

Dopo l'infusione di propofol, la dose deve essere diminuita gradualmente per ridurre il rischio di sintomi di recesso.

### **Modo di somministrazione**

#### *Infusione Controllata Mirata (TCI) -Somministrazione di Unifol 10 mg/ml*

Unifol può essere usato mediante TCI solo usando un sistema TCI che incorpori un software TCI per la somministrazione. Il sistema TCI lavora solo quando le siringhe pre-riempite contenenti Unifol 10 mg/ml o Unifol 20 mg/ml che sono state elettronicamente etichettate per questo scopo sono identificate. Il sistema TCI automaticamente regola la velocità di infusione per raggiungere la concentrazione pre-selezionata di propofol. L'utilizzatore deve avere familiarità con il manuale della pompa di infusione e con la somministrazione di Unifol mediante TCI e con l'uso corretto del sistema di identificazione delle siringhe (vedere il Manuale di Training).

Il sistema TCI ha due metodi TCI: concentrazione target nel sangue e concentrazione target nel punto di iniezione (cervello). I modelli precedenti sono solo per la concentrazione target nel sangue.

La somministrazione di propofol usando un sistema TCI è intesa per gli adulti solo per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale. Non è raccomandato per la sedazione in terapia intensiva, per la sedazione background, o in pazienti di 16 anni di età o più giovani.

Per ottenere l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale negli adulti, il propofol può essere somministrato usando un sistema TCI. Questo sistema permette il controllo dell'induzione e della profondità dell'anestesia regolando e aggiustando le concentrazioni target (stimate) di propofol nel sangue o nel punto di azione. Il metodo che usa la concentrazione target nel punto di azione raggiunge un'induzione più veloce dell'anestesia del metodo che usa le concentrazioni target nel sangue.

Il sistema TCI presuppone che le concentrazioni del paziente all'inizio del trattamento siano zero. La concentrazione target può essere regolata in seguito se necessario. I pazienti che hanno ricevuto propofol molto recentemente, devono iniziare con una concentrazione target di base più bassa.. Si raccomanda inoltre di non ricominciare il sistema TCI immediatamente dopo che la pompa è stata spenta (vedere paragrafo 4.4).

Una guida sulle concentrazioni target di propofol viene riportata di seguito. In considerazione della variabilità, tra le altre cose, nella farmacocinetica e farmacodinamica tra pazienti, le concentrazioni target di propofol sia in pazienti premedicati che in pazienti non premedicati deve essere calibrata sulla base della risposta del paziente in modo da ottenere il grado di anestesia richiesto.

In pazienti adulti sotto i 55 anni di età, l'anestesia generale può di solito essere indotta con una concentrazione target nel sangue di propofol di 4-8 mcg/ml o concentrazioni al sito di azione di 2,5-4 mcg/ml. Per pazienti che hanno ricevuto premedicazione, è raccomandato un target iniziale di concentrazione nel sangue di 4 mcg/ml o una concentrazione target nel sito di azione di 2,5 mcg/ml, mentre per pazienti che non hanno ricevuto premedicazione si raccomanda un target iniziale di concentrazione nel sangue di 6 mcg/ml o una concentrazione target nel sito di azione di 4 mcg/ml. Il tempo richiesto per l'induzione alla concentrazione target nel sangue è generalmente tra 60 e 120 secondi. Concentrazioni target maggiori nel sangue accelerano l'induzione dell'anestesia ma possono essere associate con depressione emodinamica e respiratoria più pronunciate. Se le concentrazioni

target sono usate nel sito di azione, non è necessario e non è raccomandato usare target maggiori per raggiungere un'induzione dell'anestesia più veloce.

In pazienti con più di 55 anni di età ed in pazienti con grado ASA III o IV, devono essere usate concentrazioni target minori all'inizio del dosaggio. L'uso del metodo del sito di azione on pazienti con grado ASA IV non è raccomandato. I metodi target del sito devono usare una concentrazione target di 0,5-1 mcg/ml all'inizio del dosaggio. In altri metodi di concentrazione target, il target può essere aumentato con incrementi di 0,5-1 mcg/ml per minuto per raggiungere la graduale induzione dell'anestesia.

L'analgesia supplementare è generalmente richiesta. La quantità di analgesia somministrata simultaneamente determina il grado al quale le concentrazioni target per mantenere l'anestesia possono essere ridotte. Le concentrazioni target di propofol nel sangue di circa 3-6 mcg/ml ed una concentrazione target al sito di azione di 2,5-4 mcg/ml sono di solito sufficienti per indurre e mantenere un'anestesia soddisfacente. In assenza di analgesia supplementare, può essere necessario un target maggiore al sito di azione di 5-6 mcg/ml per facilitare la laringoscopia o per eliminare le risposte a stimoli dolorosi.

Per entrambi i metodi target di concentrazione, la concentrazione di propofol (nel sangue o al sito di azione) al risveglio è generalmente intorno a 1-2 mcg/ml ed è influenzata dalla quantità di analgesia che il paziente ha ricevuto per mantenere l'anestesia. Se le concentrazioni target sono ridotte, il sistema TCI fermerà temporaneamente l'infusione per diminuire le concentrazioni e raggiungere un nuovo target più velocemente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al propofol o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencato nel paragrafo 6.1.

In bambini di 16 anni di età e più giovani, per sedazione in terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4.)

Questo medicinale contiene olio di soia. Non deve essere usato in pazienti allergici alle arachidi o alla soia.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Esperienza in anestesia e disponibilità di respiratori ed altri equipaggiamenti di rianimazione sono necessari quando si usa propofol.

Poiché il sistema TCI presuppone che le concentrazioni target del paziente siano inizialmente a zero, si raccomanda una concentrazione target più bassa quando si usa questo sistema in pazienti che hanno ricevuto il propofol molto recentemente. L'uso del sistema TCI per raggiungere la concentrazione target nel sistema nervoso centrale non è raccomandato in pazienti con disturbi di grado ASA IV (vedere paragrafo 4.2).

Il paziente deve essere continuamente monitorato per segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e mancanza di ossigeno. Il propofol non deve essere somministrato dalla stessa persona che effettua la procedura chirurgica o diagnostica.

Sono stati riportati abuso e dipendenza da propofol, specie da parte dei professionisti sanitari. Come con altri anestetici, l'uso di propofol senza trattamento respiratorio può portare a complicazioni respiratorie fatali.

Come con altri sedativi, possono sopravvenire movimenti involontari del paziente quando propofol è usato per la sedazione durante procedure chirurgiche. Ciò può essere pericoloso in interventi chirurgici che richiedono che il paziente sia immobile.

Il dolore locale può essere limitato somministrando il prodotto in una vena grande dell'avambraccio o nella fossa cubitale o con somministrazione concomitante di lidocaina con Unifol 10 mg/ml (vedere anche paragrafo 6.6).

### **Popolazione pediatrica**

L'uso di propofol non è raccomandato per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia in neonati dato che questi pazienti non sono stati completamente studiati.

I dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) indicano che la clearance è considerevolmente ridotta nei neonati and ha una variabilità molto alta tra individui. Un sovradosaggio relativo può verificarsi nella somministrazione di dosi raccomandate per bambini più grandi e può causare una grave depressione cardiovascolare.

Non ci sono dati a supporto sull'uso di propofol nella sedazione di bambini prematuri in terapia intensiva.

Non ci sono dati clinici per supportare l'uso di propofol per la sedazione di bambini con croup o epiglottite in terapia intensiva.

Propofol non è raccomandato per l'anestesia generale in bambini al di sotto di 1 mese di età.

Propofol non deve essere usato in pazienti di 16 anni o più piccoli per la sedazione in terapia intensiva poiché la sicurezza e l'efficacia di propofol non sono state dimostrate in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.3).

### **Consigli per le Unità di Cura Intensiva**

L'uso delle infusioni di emulsione di propofol per la sedazione in Unità di cura intensiva è stato associato ad un insieme di disordini metabolici e insufficienze d'organo che possono provocare un decesso. Sono stati ricevuti report relativi al verificarsi dei seguenti episodi: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkalemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (segmento ST elevato e onda T concava) ed insufficienza cardiaca rapidamente progressiva di solito non rispondente a trattamento inotropo di supporto. Ciò include principalmente (ma non solo) pazienti con gravi danni alla testa ed un'aumentata ICP (pressione intracranica) e bambini con infezioni respiratorie che hanno ricevuto dosi maggiori di quelle raccomandate per gli adulti per la sedazione in terapia intensiva.

Le seguenti situazioni sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di questi sintomi: ridotta fornitura di ossigeno ai tessuti; gravi danni neurologici e/o sepsi; elevate dosi di uno o più dei seguenti agenti farmacologicamente attivi: vasocostrittori, steroidi, agenti inotropi e/o propofol (di solito a velocità di dosi maggiori di 4 mg/kg/ora per più di 48 ore).

I prescrittori devono essere allertati su questi eventi in pazienti con i fattori di rischio sopra indicati ed immediatamente devono interrompere il propofol quando si sviluppano i suddetti segnali. Tutti gli

agenti sedativi e terapeutici usati nell'Unità di cura intensiva devono essere titolati per mantenere l'erogazione ottimale di ossigeno ed i parametri emodinamici. Ai pazienti con aumentata ICP deve essere fornito un trattamento appropriato per supportare la pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche di trattamento.

I medici sono fortemente avvisati di non superare la dose di 4 mg/kg/ora se possibile.

Un'attenzione particolare deve essere posta in pazienti con disturbi di metabolismo dei grassi ed in altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con attenzione.

I livelli dei lipidi nel plasma devono essere monitorati in pazienti che sono ad aumentato rischio della sindrome di sovraccarico dei grassi. Se desiderato, la clearance dei grassi può essere monitorata sulla base dei livelli di lipidi nel plasma ed il dosaggio di propofol può essere regolato di conseguenza. Se il paziente sta ricevendo altri lipidi per via endovenosa simultaneamente, la quantità deve essere ridotta poiché propofol contiene anche lipidi (0,1 grammi di grasso per 1 ml di Unifol 10 mg/ml).

### **Ulteriori precauzioni**

Deve essere posta attenzione quando si trattano pazienti con patologie mitocondriali. Questi pazienti possono essere suscettibili di inasprimenti dei loro disturbi quando ricevono anestesia, interventi chirurgici e Unità di terapia intensiva. Per tali pazienti si raccomanda il mantenimento della normotermia, fornitura di carboidrati e buona idratazione. Le prime forme di inasprimento delle patologie mitocondriali e della "sindrome di infusione di propofol" possono essere simili.

E' richiesto un tempo sufficiente per assicurare un completo recupero dopo l'anestesia generale prima di dimettere il paziente. Molto raramente l'uso di propofol può essere associato allo sviluppo di un periodo di incoscienza postoperatoria, che può essere accompagnato da un aumento nel tono muscolare.

Questo può essere o non essere preceduto da un periodo di veglia. Sebbene il recupero sia spontaneo, deve essere somministrata una cura appropriata per i pazienti incoscienti. A seconda della dose, della pre-medicazione e della co-medicazione, possono sopravvenire un leggero calo della pressione sanguigna o apnea temporanea.

Come con gli altri agenti anestetici endovenosi, deve essere posta attenzione speciale quando propofol è usato in pazienti con danni cardiaci, respiratori, renali o epatici come anche in pazienti ipovolemici o debilitati.

La clearance di propofol dipende dal flusso sanguigno. Di conseguenza, la medicazione concomitante che riduce la portata cardiaca ridurrà anche la clearance di propofol.

Propofol non ha attività vagolitica ed è stato associato a bradicardia (occasionalmente profonda) ed anche ad asistole. Deve essere considerata la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia, specialmente in situazioni in cui il tono vagale è probabile che predomini, o quando propofol è usato insieme ad altri agenti che possono probabilmente causare bradicardia.

Quando propofol è somministrato ad un paziente epilettico, può esserci un rischio di convulsioni. La sicurezza di propofol nelle endoscopie diagnostiche non è stata sufficientemente studiata.

Propofol contiene lecitina d'uovo come emulsionante. La sua rottura porta alla formazione di lisolecitina, una sostanza che ha proprietà emolitiche in vitro. Alla dose raccomandata, anche con la massima rottura, il rischio di emolisi sarà piccolo. Tuttavia, in situazioni patologiche (anormalità di fegato e reni) in cui i livelli di albumina sono significativamente ridotti, la possibilità di emolisi deve essere presa in considerazione. In tal caso si raccomanda il regolare monitoraggio del sangue per l'emolisi.

Propofol non contiene conservanti antimicrobici e supporta la crescita di micro-organismi.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (=23 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

#### **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, miorilassanti, anestetici locali). Fino ad ora non sono state rilevate interazioni gravi con questi medicinali. Alcuni di questi medicinali che agiscono a livello centrale, possono avere un effetto depressivo sul sistema circolatorio o respiratorio. Se vengono utilizzati insieme a propofol, l'effetto può essere accentuato.

Dosi minori possono essere usate quando l'anestesia generale è usata in combinazione con l'anestesia locale.

E' stata riportata grave ipotensione a seguito di induzione dell'anestesia con propofol in pazienti trattati con rifampicina.

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

Dopo premedicazione aggiuntiva con oppiacei, gli effetti anestetici di propofol possono essere aumentati e prolungati, e può verificarsi un'incidenza superiore e una maggiore durata dell'apnea.

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. Quando propofol è usato in combinazione con depressivi ad azione centrale somministrati per via parenterale, possono sopravvenire grave depressione respiratoria e cardiovascolare.

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

Possono verificarsi bradicardia ed arresto cardiaco dopo il trattamento con suxametonio o neostigmine.

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di propofol durante la gravidanza per valutare i suoi possibili effetti dannosi. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, propofol non deve essere usato in donne in gravidanza. Tuttavia, propofol può essere usato durante l'induzione dell'aborto nel primo trimestre.

### Anestesia ostetrica

Propofol attraversa la placenta e può causare depressione neonatale. Propofol non deve essere usato per l'anestesia ostetrica.

### Allattamento

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di propofol durante l'allattamento per valutare i suoi possibili effetti dannosi. Per motivi generali, propofol non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

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

Il paziente deve essere avvisato che le attività quotidiane, come guidare e utilizzare macchinari, possono essere negativamente influenzate per un periodo di tempo dopo la somministrazione di propofol.

## 4.8 Effetti indesiderati

L'induzione dell'anestesia con propofol è generalmente blanda con minima evidenza di eccitazione.

Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono farmacologicamente prevedibili reazioni ad un anestetico come l'ipotensione.

A causa della natura degli anestetici e dei pazienti che ricevono cure intensive, i reports riguardo ad anestesia e cure intensive possono anche essere correlati alle procedure effettuate o alla condizione del paziente.

Le seguenti definizioni delle frequenze sono usate: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); Molto raro ( $< 1/1,000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni anafilattiche possibilmente con angio-edema, broncospasmo, eritema ed ipotensione
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota <sup>9</sup>	Acidosi metabolica <sup>5</sup> , Ipercalemia <sup>5</sup> , iperlipidemia <sup>5</sup>
Disturbi psichiatrici	Non nota <sup>9</sup>	Stato d'animo euforico, abuso di farmaci <sup>8</sup>

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea al risveglio
	Raro	Durante l'induzione anestesia e risveglio: movimenti di tipo epilettico incluso convulsioni e opistotono
	Molto raro	Incoscienza post-operatoria
	Non nota <sup>9</sup>	Movimenti involontari
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia <sup>1</sup>
	Molto raro	Edema polmonare
	Non nota <sup>9</sup>	Aritmie cardiache <sup>5</sup> , insufficienza cardiaca <sup>5,7</sup>
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione <sup>2</sup>
	Non comune	Trombosi e flebiti
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Apnea temporanea durante l'induzione
	Non nota <sup>9</sup>	Depressione respiratoria (dose dipendente)
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea e vomito al risveglio
	Molto raro	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Non nota <sup>9</sup>	Epatomegalia <sup>5</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Non nota <sup>9</sup>	Rabdomiolisi <sup>3,5</sup>
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Decolorazione delle urine (di solito verdi) dopo prolungata somministrazione
	Non nota <sup>9</sup>	Insufficienza renale <sup>5</sup>
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Pulsione sessuale
	Non nota	Priapismo

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore locale durante l'induzione <sup>4</sup>
	Molto raro	Necrosi dei tessuti <sup>10</sup> a seguito di somministrazione extravascolare accidentale
	Non nota <sup>9</sup>	Dolore locale, gonfiore, a seguito di somministrazione extravascolare accidentale
Esami diagnostici	Non nota <sup>9</sup>	ECG di tipo Brugada <sup>5, 6</sup>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Molto raro	Febbre post-operatoria

<sup>1</sup> Gravi bradicardie sono rare. Ci sono stati isolati rapporti di progressione ad asistolia

<sup>2</sup> Occasionalmente l'ipotensione può richiedere l'uso di soluzioni endovenose e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol

<sup>3</sup> Sono stati ricevuti rapporti molto rari di rhabdomiolisi nei casi in cui propofol è stato somministrato a dosi maggiori di 4 mg/kg/ora per la sedazione nell'Unità di cura intensiva

<sup>4</sup> Può essere minimizzato usando le vene più grandi dell'avambraccio e la fossa antecubitale. Con Unifol 10 mg/ml il dolore locale può anche essere minimizzato con la somministrazione concomitante di lidocaina

<sup>5</sup> Le combinazioni di questi effetti indesiderati, riportate come "Sindrome da infusione di propofol", possono essere viste in pazienti gravemente malati che spesso hanno molteplici fattori di rischio per lo sviluppo degli eventi, vedere paragrafo 4.4.

<sup>6</sup> ECG tipo Brugada – segmento ST elevato e onda T concava nell'ECG

<sup>7</sup> Insufficienza cardiaca rapidamente progressiva (in alcuni casi con esito fatale) negli adulti. L'insufficienza cardiaca in tali casi di solito non ha risposto al trattamento di supporto inotropico

<sup>8</sup> Abuso e dipendenza da propofol, soprattutto da parte degli operatori sanitari

<sup>9</sup> Non noto in quanto non può essere stimato dai dati degli studi clinici disponibili

<sup>10</sup> E' stata riportata necrosi dove la sopravvivenza del tessuto è stata compromessa

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Può verificarsi depressione cardio-respiratoria a seguito di sovradosaggio. In caso di depressione respiratoria intervenire con la respirazione artificiale con ossigeno. In caso di depressione cardiovascolare è richiesto l'abbassamento del capo del paziente (posizione Trendelenburg) e, se necessario, l'impiego di sostituti del plasma e farmaci vasopressori.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici generali

Codice ATC: NO1AX10.

Propofol è un anestetico endovenoso di breve durata per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale e per la sedazione di pazienti ventilati nell'unità di cura intensiva. Alla dose usuale, propofol porta ad una rapida sedazione (in un minuto). La durata dell'anestesia varia, a seconda della dose e della co-medicazione, da 10 minuti a circa 1 ora. Propofol è stato usato come ipnotico nell'anestesia epidurale e spinale.

Il meccanismo di azione di propofol non è stato completamente chiarito. Tuttavia, si ritiene che propofol produca effetti sedativi/anestetici attraverso l'effetto positivo della funzione inibitoria del neurotrasmettitore GABA sui recettori GABAA ligando-dipendenti.

Con il propofol, il paziente si sveglia velocemente e lucidamente dall'anestesia, gli occhi possono essere aperti in 10 minuti, a seconda della profondità dell'anestesia; l'incidenza di emicrania e di nausea e vomito post-operatori è bassa, e generalmente più bassa che in anestesia con agenti inalatori. Ci sono alcune evidenze secondo le quali l'incidenza più bassa di nausea e vomito sia correlata ad un effetto anti-emetico di propofol.

Quando propofol è stato somministrato per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale, sono state osservate una diminuzione della pressione arteriosa media e leggere modifiche nella frequenza cardiaca.

Normalmente, tuttavia, i parametri emodinamici rimangono relativamente stabili durante il mantenimento dell'anestesia generale, e l'incidenza di modifiche emodinamiche avverse è bassa.

Sebbene la depressione respiratoria può verificarsi dopo che il propofol è stato somministrato, è qualitativamente simile agli effetti causati da altri anestetici endovenosi ed è in pratica clinica bene controllata.

Propofol diminuisce il flusso ematico cerebrale, la pressione intracranica ed il metabolismo cerebrale. La riduzione della pressione intracranica è maggiore nei pazienti con una più elevata pressione intracranica basale.

### Popolazione pediatrica

Studi limitati sulla durata di anestesia a base di propofol nei bambini indicano che la sicurezza e l'efficacia non cambiano fino a 4 ore di durata.

Dati di letteratura sull'uso nei bambini documentano l'uso per procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza o efficacia.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico dopo la somministrazione endovenosa ha 3 fasi: una rapida fase di distribuzione di pochi minuti; una fase di eliminazione beta con un'emivita che va da mezz'ora a circa

1 ora ed una fase di eliminazione gamma di circa 3 ore o più, che riflette la redistribuzione del propofol da tessuti scarsamente perfusi. Alla durata dell'anestesia di 1 ora o meno, solo la fase di distribuzione e la fase di eliminazione beta determinano la velocità di eliminazione. Propofol è metabolizzato principalmente per coniugazione nel fegato, ma si verifica anche metabolismo extraepatico. I metaboliti inattivi sono principalmente escreti (circa 90%) attraverso i reni. La clearance totale di propofol è 1,5-2 litri/min. Alla dose solita, la possibilità di accumulo è molto piccola.

La clearance media è maggiore nei bambini più grandi dopo una singola iniezione di bolo di 3 mg/kg è stata di 37,5 ml/min/kg (4-24 mesi) (n=8), 38,7 ml/min/g (11-43 mesi) (n=6), 48 ml/min/g (1-3 anni) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4-7 anni) (n=10) paragonato a 23,6 ml/min/kg negli adulti (n=6).

Propofol è ampiamente distribuito e rapidamente rimosso dal corpo (clearance corporea totale: 1,5-2 litri/minuto). La clearance avviene per via metabolica, principalmente nel fegato, **dipendente dal flusso ematico**, con la formazione di coniugati inattivi del propofol e del metabolita chinolo, che sono escreti nelle urine.

Dopo una singola dose endovenosa di 3 mg/kg, la clearance di propofol per kg di peso corporeo aumenta con l'età come segue: la clearance media è stata considerevolmente più bassa nei neonati <1 mese (n=25) (20 ml/kg/min) paragonata a bambini più grandi (n=36, età da 4 mesi a 7 anni). Inoltre, la variabilità inter-individuale è considerevole nei neonati (da 3,7 a 78 ml/kg/min). A causa di questi limitati dati di trial che indicano una grande variabilità, non possono essere fornite raccomandazioni sulle dosi per questo gruppo di età.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi pubblicati sugli animali (inclusi i primati) a dosi che inducono un'anestesia da lieve a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita del cervello o sinaptogenesi causa perdita di cellule nel cervello in via di sviluppo, che può essere associata a deficit cognitivi prolungati. La significatività clinica di tali evidenze non cliniche non è nota.

## 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

Un numero di restrizioni si applicano alla compatibilità con altri medicinali o soluzioni (vedere paragrafo 6.6).

### 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 6 ore a 2-8°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbica, 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.

#### **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**

Emulsione iniettabile/per infusione in flaconcino di vetro incolore (tipo II) con tappi in gomma bromobutilica grigia e capsule di plastica.

##### **Confezioni:**

Flaconcino di vetro incolore (tipo II) da 10 ml con una chiusura in gomma bromobutilica grigia, confezione singola.

Flaconcino di vetro incolore (tipo II) da 20 ml con una chiusura in gomma bromobutilica grigia, confezioni da 1, 5, 10 unità.

Flaconcino di vetro incolore (tipo II) da 50 ml con una chiusura in gomma bromobutilica grigia, confezione singola.

Flaconcino di vetro incolore (tipo II) da 100 ml con una chiusura in gomma bromobutilica grigia, confezione singola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Agitate prima dell'uso. In linea di principio UNIFOL non deve essere miscelato con altri farmaci in una siringa o per infusione. La somministrazione contemporanea di altri medicinali o soluzioni in una linea di infusione con UNIFOL deve avvenire vicino alla connessione della cannula.

Prima che i miorilassanti atracurio o mivacurio siano somministrati attraverso la stessa linea di infusione di UNIFOL, la linea di infusione deve essere prima lavata.

La somministrazione contemporanea di UNIFOL 10 mg/ml con una infusione di glucosio 5%, o sodio cloruro 0,9% o con glucosio 4% con sodio cloruro 0,18%, può essere effettuata mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione.

UNIFOL 10 mg/ml può essere diluito fino a 1 su 5 in sacche per infusione in PVC o in flaconi di vetro per infusione solo con soluzione di glucosio 5%, in modo che la miscela non contenga meno di 2 mg di propofol per ml. Per motivi di stabilità, si raccomanda di usare solo sacche infusionali piene. Almeno un quinto del volume deve essere sostituito con un volume uguale di UNIFOL 10 mg/ml per emulsione.

Per alleviare il dolore durante l'iniezione, UNIFOL 10 mg/ml può essere miscelato con una soluzione per infusione di lidocaina 0,5% o 1% (20 parti di UNIFOL 10 mg/ml con 1 parte di lidocaina 0,5% o 1%) in una siringa di plastica immediatamente prima dell'uso.

UNIFOL 10 mg/ml può essere miscelato prima della somministrazione con una soluzione per iniezione di alfentanil 500 mcg/ml con un rapporto di 20 a 50 parti di volume di UNIFOL 10 mg/ml per volume di alfentanil.

Diluizione e somministrazione contemporanea di propofol con altri farmaci o soluzioni per infusione (ved. anche paragrafo 4.4)

Tecnica di somministrazione e concomitante	Additivo o diluente	Preparazione	Precauzioni
Miscela per la somministrazione	Glucosio 5% soluzione per infusione	In sacche per infusione in PVC o flaconi di vetro, miscelare 1 parte di UNIFOL 10 mg/ml con fino a 4 parti di Glucosio 5% soluzione per infusione. Se viene diluito in una sacca per infusione in PVC, il volume di UNIFOL 10 mg/ml da miscelare deve essere aggiunto dopo che lo stesso volume di Glucosio 5% è stato rimosso da una sacca per infusione piena.	Preparare la miscela in modo asettico immediatamente prima della somministrazione. Usare la miscela entro 6 ore.
	Lidocaina 0,5% o 1% soluzione per infusione (senza conservanti)	Miscelare 20 parti di UNIFOL 10 mg/ml con fino a 1 parte di lidocaina 0,5% o 1% soluzione per iniezione.	Preparare la miscela in modo asettico immediatamente prima della somministrazione. Usare solo per l'induzione dell'anestesia generale.
	500 mcg/ml di alfentanil soluzione per iniezione	Miscelare da 20 a 50 parti di volume di UNIFOL 10 mg/ml con 1 volume di alfentanil 500 mcg/ml soluzione per iniezione	Preparare la miscela in modo asettico. Usare la miscela entro 6 ore.
Somministrazione e concomitante con un connettore a Y	Glucosio 5% soluzione per infusione	Somministrare tramite un connettore a Y	Porre il connettore a Y vicino al punto di iniezione
	Sodio Cloruro 0,9% soluzione per infusione	Somministrare tramite un connettore a Y	Porre il connettore a Y vicino al punto di iniezione
	Glucosio 4% con Sodio Cloruro 0,18% soluzione per infusione	Somministrare tramite un connettore a Y	Porre il connettore a Y vicino al punto di iniezione

Somministrazione per infusione

Propofol non diluito o una miscela di UNIFOL 10 mg/ml possono essere somministrati usando varie tecniche di infusione. Quando propofol viene somministrato non diluito per il mantenimento dell'anestesia, si raccomanda l'uso di una pompa volumetrica per infusione o si una pompa a siringa per controllare la velocità di infusione. Sulla linea di infusione per la miscela devono essere presenti una buretta, un contagocce o una pompa volumetrica per evitare l'infusione accidentale non controllata di una grande quantità di UNIFOL 10 mg/ml disciolto. Il rischio di infusione non controllata deve essere considerato quando si determina la quantità massima di UNIFOL 10 mg/ml nella buretta.

### **Manipolazione**

Le fiale di propofol ed i sistemi di somministrazione che contengono propofol sono monouso per un singolo paziente. Se UNIFOL 10 mg/ml deve essere estratto, deve essere fatto in condizioni asettiche in una siringa sterile (di vetro o plastica) immediatamente dopo l'apertura della fiala. Deve essere poi somministrata al paziente immediatamente. La sterilità di propofol ed il sistema di infusione deve essere mantenuta per tutto il periodo di infusione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La data di scadenza è indicata sulla confezione e si applica solo se il metodo di conservazione sopra indicato è seguito. Quando la data di scadenza è espressa per mese/anno, la data si riferisce al primo giorno del mese in questione. Le fiale il cui contenuto è stato congelato non possono più essere usate. La fiala è monouso.

## **7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542CE Utrecht, Paesi Bassi (NL)

## **8.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

10 mg/ml, emulsione iniettabile/per infusione – 1 flaconcino in vetro da 10 ml AIC n. 039184015  
10 mg/ml, emulsione iniettabile/per infusione – 1 flaconcino in vetro da 20 ml AIC n. 039184027  
10 mg/ml, emulsione iniettabile/per infusione – 1 flaconcino in vetro da 50 ml AIC n. 039184039  
10 mg/ml, emulsione iniettabile/per infusione – 1 flaconcino in vetro da 100 ml AIC n. 039184041  
10mg/ml, emulsione iniettabile/per infusione – 5 flaconcini in vetro da 20 ml AIC n. 039184066  
10mg/ml, emulsione iniettabile/per infusione – 10 flaconcini in vetro da 20 ml AIC n. 039184078

## **9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

02 febbraio 2009

## 10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO UNIFOL 20 mg/ml

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UNIFOL 20 mg/ml, emulsione iniettabile/per infusione

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di contiene 20 mg di propofol

Ogni flaconcino di 50 ml contiene 1000 mg di propofol

Eccipienti con effetto noto:

17

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2024

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

1 ml di emulsione iniettabile/per infusione contiene: 100 mg di olio di semi di soia raffinato.  
Per una lista completa degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile/per infusione.  
Emulsione chiara olio in acqua.

Osmolalità: da 250 a 390 mOsm/Kg.  
pH tra 6,00 e 8,50

### 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 in adulti e bambini di età superiore a 3 anni
- sedazione di adulti e bambini di età superiore a 3 anni durante procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in combinazione con anestesia locale o regionale
- sedazione di pazienti di età superiore ai 16 anni sottoposti a ventilazione meccanica in un reparto di terapia intensiva

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Propofol è somministrato per via endovenosa. Sostanze analgesiche supplementari sono generalmente richieste in aggiunta. Il dosaggio è determinato individualmente e dipende dalla risposta del paziente. Vedere anche paragrafo 6.6. Se il propofol è somministrato per iniezione di bolo, si raccomanda solo Unifol 10 mg/ml.

UNIFOL 20 mg/ml, l'anestesia deve essere iniziata per infusione e solo in quei pazienti che assumeranno UNIFOL 20mg/ml per mantenere l'anestesia.

Per una guida specifica relativa alla somministrazione di propofol attraverso un sistema di infusione controllata mirata (TCI), che incorpora un Software TCI, vedere il paragrafo 4.2 al punto "Infusione controllata mirata – Somministrazione di propofol". Tale utilizzo è limitato all'induzione ed al mantenimento dell'anestesia generale negli adulti. Il sistema TCI non è raccomandato per l'uso nell'unità di cura intensiva o in pazienti di 16 anni o di età inferiore.

#### Posologia

##### Adulti

##### *Induzione dell'anestesia generale*

La dose usuale negli adulti fino a 55 anni di età è tra 1,5 e 2,5 mg di propofol per kg di peso corporeo. Una velocità inferiore di somministrazione da 20 a 50 mg di propofol al minuto diminuisce la dose totale richiesta.

Negli adulti sani, la velocità di somministrazione è di 40 mg di propofol per 10 secondi; in pazienti ad alto rischio (Classi III e IV della classificazione ASA; Società Americana di Anestesiologia), la velocità è inferiore, circa 20 mg di propofol per 10 secondi.

In pazienti con età superiore a 55 anni, una dose inferiore, somministrata più lentamente, sarà generalmente sufficiente. Sia la dose che la velocità di somministrazione dipendono dalla risposta del paziente.

#### *Mantenimento dell'anestesia generale*

Mantenimento negli adulti, 4-12 mg/kg/ora di propofol per infusione continua.

Se vengono usate iniezioni di bolo ripetute, la dose deve essere ripetuta in fasi da 25 mg di propofol (2,5 ml di Unifol 10 mg/ml) a 50 mg di propofol (5 ml di Unifol 10 mg/ml).

#### *Sedazione di pazienti ventilati in terapia intensiva*

Per la sedazione in terapia intensiva si consiglia di somministrare propofol per infusione continua. La velocità di infusione è regolata secondo la profondità di sedazione richiesta. La dose richiesta varia considerevolmente tra pazienti. I pazienti anziani richiedono generalmente una velocità di infusione inferiore.

Una sedazione sufficiente si ottiene con 0,3-4 mg/kg/ora di propofol in molti pazienti (vedere anche il paragrafo 4.4).

La somministrazione di propofol a pazienti adulti per la sedazione in terapia intensiva non deve superare i 4 mg/kg/ora a meno che i benefici per il paziente non superino i rischi (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di propofol usando il sistema TCI non è raccomandata per la sedazione in terapia intensiva.

#### *Sedazione background in procedure chirurgiche e diagnostiche*

Per raggiungere la sedazione durante procedure chirurgiche e diagnostiche, la dose e la velocità di somministrazione devono essere regolate secondo la risposta clinica.

Inizialmente, 0,5-1 mg/kg di propofol somministrati da 1 a 5 minuti sono sufficienti per molti pazienti. Il mantenimento della sedazione può essere ottenuto titolando l'infusione di propofol fino al livello di sedazione richiesto. 1,5-4,5 mg/kg/ora di propofol sono sufficienti per molti pazienti. Quando si usa Unifol 10 mg/ml, un'iniezione di bolo di 10-20 mg di propofol (da 1 a 2 ml di Unifol 10 mg/ml) può essere suata in aggiunta all'infusione se è richiesto un rapido aumento della profondità di sedazione.

Nei pazienti con età superiore a 55 anni, una dose inferiore sarà generalmente sufficiente. Può essere necessario ridurre la velocità di somministrazione e la dose in paziente di classe III e IV ASA. Iniezioni rapide di bolo devono essere evitate in pazienti anziani dato che possono portare a depressione cardiorespiratoria. La somministrazione di propofol usando il sistema TCI non è raccomandata per la sedazione background.

### **Popolazione pediatrica**

Unifol 20 mg/ml

*Anestesia generale in bambini di età superiore a 3 anni*

Induzione dell'anestesia: Per l'induzione dell'anestesia Unifol 20 mg/ml deve essere titolato lentamente finché i segni clinici non indicano l'inizio dell'anestesia. La dose deve essere aggiustata in base all'età e alla massa corporea. Per molti pazienti di età superiore agli 8 anni, l'induzione richiederà circa 2,5 mg/kg per peso corporeo di propofol.

Dosi superiori possono essere necessarie in bambini più piccoli, (2,5 – 4 mg/kg/peso corporeo).

Mantenimento dell'anestesia: L'anestesia può essere mantenuta somministrando Unifol 20 mg/ml per infusione o con iniezioni di bolo ripetute per mantenere il livello richiesto di anestesia. La velocità di somministrazione può variare significativamente tra pazienti, ma adeguati livelli di anestesia si raggiungono di solito a velocità di 9-15 mg/kg/peso corporeo per ora. Dosi superiori possono essere necessarie in bambini più piccoli.

Per i pazienti ASA III e IV, dosi inferiori sono raccomandate (vedere anche la sezione 4.4).

#### *Sedazione per procedure diagnostiche e chirurgiche in bambini di età superiore a 3 anni*

La dose e la velocità di somministrazione devono essere aggiustate in base alla profondità di sedazione richiesta e alla risposta clinica. All'inizio sono richiesti 1-2 mg/kg di Unifol 20 mg/ml per molti pazienti pediatrici. La sedazione può essere mantenuta titolando l'infusione di Unifol 20 mg/ml al livello desiderato di sedazione. La maggior parte dei pazienti necessiterà di 1,5-9 mg/kg peso corporeo/ora di Unifol 20 mg/ml.

Nei pazienti appartenenti alle classi III e IV della classificazione ASA possono essere sufficienti dosi inferiori.

I bambini in particolare sono a rischio maggiore di sindrome di "sovraccarico di grasso". Di conseguenza i livelli dei lipidi nel plasma devono essere monitorati nei bambini che assumono propofol (vedere paragrafo 4.4).

Di solito è richiesta analgesia aggiuntiva.

Dopo l'infusione di propofol, la dose deve essere diminuita gradualmente per ridurre il rischio di sintomi di recesso.

#### **Modo di somministrazione**

##### *Infusione Controllata Mirata (TCI) -Somministrazione di Unifol 20 mg/ml*

Unifol 20 mg/ml può essere usato mediante TCI solo usando un sistema TCI che incorpori un software TCI per la somministrazione. Il sistema TCI lavora solo quando le siringhe pre-riempite contenenti Unifol 10 mg/ml o Unifol 20 mg/ml che sono state elettronicamente etichettate per questo scopo sono identificate. Il sistema TCI automaticamente regola la velocità di infusione per raggiungere la concentrazione pre-selezionata di propofol. L'utilizzatore deve avere familiarità con il manuale della pompa di infusione e con la somministrazione di Unifol 20 mg/ml mediante TCI e con l'uso corretto del sistema di identificazione delle siringhe (vedere il Manuale di Training).

Il sistema TCI ha due metodi TCI: concentrazione target nel sangue e concentrazione target nel punto di iniezione (cervello). I modelli precedenti sono solo per la concentrazione target nel sangue.

La somministrazione di propofol usando un sistema TCI è intesa per gli adulti solo per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale. Non è raccomandato per la sedazione in terapia intensiva, per la sedazione background, o in pazienti di 16 anni o di età inferiore.

Per ottenere l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale negli adulti, il propofol può essere somministrato usando un sistema TCI. Questo sistema permette il controllo dell'induzione e della profondità dell'anestesia regolando e aggiustando le concentrazioni target (stimate) di propofol nel sangue o nel punto di azione. Il metodo che utilizza la concentrazione target nel punto di azione raggiunge un'induzione più veloce dell'anestesia rispetto al metodo che utilizza le concentrazioni target nel sangue.

Il sistema TCI presuppone che le concentrazioni del paziente all'inizio del trattamento siano zero. La concentrazione target può essere regolata in seguito se necessario. I pazienti che hanno ricevuto propofol molto recentemente, devono iniziare con una concentrazione target di base più bassa. Si raccomanda inoltre di non ricominciare il sistema TCI immediatamente dopo che la pompa è stata spenta (vedere paragrafo 4.4).

Una guida sulle concentrazioni target di propofol viene riportata di seguito. In considerazione della variabilità, tra le altre cose, nella farmacocinetica e farmacodinamica tra pazienti, le concentrazioni target di propofol sia in pazienti premedicati che in pazienti non premedicati deve essere calibrata sulla base della risposta del paziente in modo da ottenere il grado di anestesia richiesto.

In pazienti adulti sotto i 55 anni di età, l'anestesia generale può di solito essere indotta con una concentrazione target nel sangue di propofol di 4-8 mcg/ml o concentrazioni al sito di azione di 2,5-4 mcg/ml. Per pazienti che hanno ricevuto premedicazione, è raccomandato un target iniziale di concentrazione nel sangue di 4 mcg/ml o una concentrazione target nel sito di azione di 2,5 mcg/ml, mentre per pazienti che non hanno ricevuto premedicazione si raccomanda un target iniziale di concentrazione nel sangue di 6 mcg/ml o una concentrazione target nel sito di azione di 4 mcg/ml. Il tempo richiesto per l'induzione alla concentrazione target nel sangue è generalmente tra 60 e 120 secondi. Concentrazioni target maggiori nel sangue, accelerano l'induzione dell'anestesia ma possono essere associate con depressione emodinamica e respiratoria più pronunciate. Se le concentrazioni target sono usate nel sito di azione, non è necessario e non è raccomandato usare target maggiori per raggiungere un'induzione dell'anestesia più veloce.

In pazienti con più di 55 anni di età ed in pazienti con grado ASA III o IV, devono essere usate concentrazioni target minori all'inizio del dosaggio. L'uso del metodo del sito di azione on pazienti con grado ASA IV non è raccomandato. I metodi target del sito devono usare una concentrazione target di 0,5-1 mcg/ml all'inizio del dosaggio. In altri metodi di concentrazione target, il target può essere aumentato con incrementi di 0,5-1 mcg/ml per minuto per raggiungere la graduale induzione dell'anestesia.

L'analgia supplementare è generalmente richiesta. La quantità di analgesia somministrata simultaneamente determina il grado al quale le concentrazioni target per mantenere l'anestesia possono essere ridotte. Le concentrazioni target di propofol nel sangue di circa 3-6 mcg/ml ed una concentrazione target al sito di azione di 2,5-4 mcg/ml sono di solito sufficienti per indurre e mantenere un'anestesia soddisfacente. In assenza di analgesia supplementare, può essere necessario un target maggiore al sito di azione di 5-6 mcg/ml per facilitare la laringoscopia o per eliminare le risposte a stimoli dolorosi.

Per entrambi i metodi target di concentrazione, la concentrazione di propofol (nel sangue o al sito di azione) al risveglio è generalmente intorno a 1-2 mcg/ml ed è influenzata dalla quantità di analgesia che il paziente ha ricevuto per mantenere l'anestesia. Se le concentrazioni target sono ridotte, il sistema TCI fermerà temporaneamente l'infusione per diminuire le concentrazioni e raggiungere un nuovo target più velocemente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al propofol o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencato nel paragrafo 6.1  
In bambini di 16 anni di età o età inferiore, per sedazione in terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4.)  
Questo medicinale contiene olio di soia. Non deve essere usato in pazienti allergici alle arachidi o alla soia.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Esperienza in anestesia e disponibilità di respiratori ed altri equipaggiamenti di rianimazione sono necessari quando si usa propofol.

Poiché il sistema TCI presuppone che le concentrazioni target del paziente siano inizialmente a zero, si raccomanda una concentrazione target più bassa quando si usa questo sistema in pazienti che hanno ricevuto il propofol molto recentemente. L'uso del sistema TCI per raggiungere la concentrazione target nel sistema nervoso centrale non è raccomandato in pazienti con disturbi di grado ASA IV (vedere paragrafo 4.2).

Il paziente deve essere continuamente monitorato per segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e mancanza di ossigeno. Il propofol non deve essere somministrato dalla stessa persona che effettua la procedura chirurgica o diagnostica.

Sono stati riportati abuso e dipendenza da propofol, specie da parte dei professionisti sanitari. Come con altri anestetici, l'uso di propofol senza trattamento respiratorio può portare a complicazioni respiratorie fatali.

Come con altri sedativi, possono sopravvenire movimenti involontari del paziente quando propofol è usato per la sedazione durante procedure chirurgiche. Ciò può essere pericoloso in interventi chirurgici che richiedono che il paziente sia immobile.

Il dolore locale può essere limitato somministrando il prodotto in una vena grande dell'avambraccio o nella fossa cubitale o con somministrazione concomitante di lidocaina con Unifol 20 mg/ml (vedere anche paragrafo 6.6).

### **Popolazione pediatrica**

L'uso di propofol non è raccomandato per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia in neonati dato che questi pazienti non sono stati completamente studiati.

I dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) indicano che la clearance è considerevolmente ridotta nei neonati and ha una variabilità molto alta tra individui. Un sovradosaggio relativo può verificarsi

nella somministrazione di dosi raccomandate per bambini più grandi e può causare una grave depressione cardiovascolare.

Non ci sono dati a supporto sull'uso di propofol nella sedazione di bambini prematuri in terapia intensiva.

Non ci sono dati clinici da trial per supportare l'uso di propofol per la sedazione di bambini con laringotracheobronchite o epiglottide in terapia intensiva.

Propofol non è raccomandato per l'anestesia generale in bambini più piccoli di 1 mese di età.

Unifol 20 mg/ml non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 3 anni, dato che la concentrazione 20 mg/ml non si presta alla titolazione nei bambini piccoli a causa delle minime quantità richieste.

Propofol non deve essere usato in pazienti di 16 anni di età o più piccoli per la sedazione in terapia intensiva poiché la sicurezza e l'efficacia di propofol non sono state dimostrate in questo gruppo di età (vedere paragrafo 4.3).

### **Consigli per le Unità di Cura Intensiva**

L'uso delle infusioni di emulsione di propofol per la sedazione in Unità di cura intensiva è stato associato ad un insieme di disordini metabolici e insufficienze d'organo che possono provocare un decesso. Sono state ricevute segnalazioni relative al verificarsi dei seguenti episodi: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperkalemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (segmento ST elevato e onda T concava) ed insufficienza cardiaca rapidamente progressiva di solito non rispondente a trattamento inotropo di supporto. Ciò include (ma non solo) pazienti con gravi danni alla testa ed un'aumentata ICP (pressione intracranica) e bambini con infezioni respiratorie che hanno ricevuto dosi maggiori di quelle raccomandate per gli adulti per la sedazione in terapia intensiva.

Le seguenti situazioni sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo di questi sintomi: ridotta fornitura di ossigeno ai tessuti; gravi danni neurologici e/o sepsi; elevate dosi di uno o più dei seguenti agenti farmacologicamente attivi: vasocostrittori, steroidi, agenti inotropi e/o propofol (di solito a velocità di dosi maggiori di 4 mg/kg/ora per più di 48 ore).

I prescrittori devono essere allertati su questi eventi in pazienti con i suddetti fattori di rischio ed immediatamente devono interrompere il propofol quando si sviluppano i suddetti segnali. Tutti gli agenti sedativi e terapeutici usati nell'Unità di cura intensiva devono essere titolati per mantenere l'erogazione ottimale di ossigeno ed i parametri emodinamici. Ai pazienti con aumentata ICP deve essere fornito un trattamento appropriato per supportare la pressione di perfusione cerebrale durante queste modifiche di trattamento.

I medici sono fortemente avvisati di non superare la dose di 4 mg/kg/ora se possibile.

Un'attenzione particolare deve essere posta in pazienti con disordini di metabolismo dei grassi ed in altre condizione in cui le emulsioni lipidiche devono essere usate con attenzione.

I livelli dei lipidi nel plasma devono essere monitorati in pazienti che sono ad aumentato rischio della sindrome di sovraccarico dei grassi. Se desiderato, la clearance dei grassi può essere monitorata sulla

base dei livelli di lipidi nel plasma ed il dosaggio di propofol può essere regolato di conseguenza. Se il paziente sta ricevendo altri lipidi per via endovenosa simultaneamente, la quantità deve essere ridotta poiché propofol contiene anche lipidi (0,1 grammi di grasso per 1 ml di Unifol 20 mg/ml).

### **Ulteriori precauzioni**

Deve essere posta attenzione quando si trattano pazienti con patologie mitocondriali. Questi pazienti possono essere suscettibili di inasprimenti dei loro disordini quando ricevono anestesia, interventi chirurgici e Unità di terapia intensiva. Per tali pazienti si raccomanda il mantenimento della normotermia, fornitura di carboidrati e buona idratazione. Le prime forme di inasprimento delle patologie mitocondriali e della “sindrome di infusione di propofol” possono essere simili.

E' richiesto un tempo sufficiente per assicurare un completo recupero dopo l'anestesia generale prima di dimettere il paziente. Molto raramente l'uso di propofol può essere associato allo sviluppo di un periodo di incoscienza postoperatoria, che può essere accompagnato da un aumento nel tono muscolare.

Questo può essere o non essere preceduto da un periodo di insonnia. Sebbene il recupero sia spontaneo, deve essere somministrata una cura appropriata nei pazienti incoscienti. A seconda della dose, della pre-medicazione e della co-medicazione, possono sopravvenire un leggero calo della pressione sanguigna o apnea temporanea.

Come con gli altri agenti anestetici endovenosi, deve essere posta attenzione speciale quando propofol è usato in pazienti con danni cardiaci, respiratori, renali o epatici come anche in pazienti ipovolemici o debilitati.

La clearance di propofol dipende dal flusso sanguigno. Di conseguenza, la medicazione concomitante che riduce la portata cardiaca ridurrà anche la clearance di propofol.

Propofol non ha attività vagolitica ed è stato associato a bradicardia (occasionalmente profonda) ed anche ad asistole. Deve essere considerata la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia, specialmente in situazioni in cui il tono vagale è probabile che predomini, o quando propofol è usato insieme ad altri agenti che possono probabilmente causare bradicardia.

Quando propofol è somministrato ad un paziente epilettico, può esserci un rischio di convulsioni. La sicurezza di propofol nelle endoscopie diagnostiche non è stata sufficientemente studiata.

Propofol contiene lecitina d'uovo come emulsionante. La sua rottura porta alla formazione di lisolecitina, una sostanza che ha proprietà emolitiche in vitro. Alla dose raccomandata, anche con la massima rottura, il rischio di emolisi sarà piccolo. Tuttavia, in situazioni patologiche (anormalità di fegato e reni) in cui i livelli di albumina sono significativamente ridotti, la possibilità di emolisi deve essere presa in considerazione. In tal caso si raccomanda il regolare monitoraggio del sangue per l'emolisi.

Propofol non contiene conservanti antimicrobici e supporta la crescita di micro-organismi.

Questo farmaco contiene meno di 1 mmol di sodio (=23 mg), cioè essenzialmente “senza sodio”.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Propofol 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 gravi con questi medicinali. Alcuni di questi medicinali che agiscono a livello centrale, possono avere un effetto depressivo sul sistema circolatorio o respiratorio. Se vengono utilizzati insieme a propofol l'effetto può essere accentuato.

Dosi minori possono essere usate quando l'anestesia generale è usata in combinazione con l'anestesia locale.

E' stata riportata grave ipotensione a seguito di induzione dell'anestesia con propofol in pazienti trattati con rifampicina.

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

Dopo premedicazione aggiuntiva con oppiacei, gli effetti anestetici di propofol possono essere aumentati e prolungati, e può verificarsi un'incidenza superiore e una maggiore durata dell'apnea.

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. Quando propofol è usato in combinazione con depressivi ad azione centrale somministrati per via parenterale, possono sopravvenire grave depressione respiratoria e cardiovascolare.

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

Possono verificarsi bradicardia ed arresto cardiaco dopo il trattamento con suxametonio o neostigmine.

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di propofol durante la gravidanza per valutare i suoi possibili effetti dannosi. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, propofol non deve essere usato in donne in gravidanza. Tuttavia, propofol può essere usato durante l'induzione dell'aborto nel primo trimestre.

##### **Anestesia ostetrica**

Propofol attraversa la placenta e può causare depressione neonatale. Propofol non deve essere usato per l'anestesia ostetrica.

##### **Allattamento**

Non ci sono dati sufficienti sull'uso di propofol durante l'allattamento per valutare i suoi possibili effetti dannosi. Per motivi generali, propofol non deve essere usato durante il periodo di allattamento.

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

Il paziente deve essere avvisato che le attività quotidiane, come guidare e utilizzare macchinari, possono essere negativamente influenzate per un periodo di tempo dopo la somministrazione di propofol.

#### 4.8 Effetti indesiderati

L'induzione dell'anestesia con propofol è generalmente blanda con minima evidenza di eccitazione.

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati sono farmacologicamente prevedibili reazioni ad un anestetico come l'ipotensione.

A causa della natura degli anestetici e dei pazienti che ricevono cure intensive, i reports riguardo ad anestesia e cure intensive possono anche essere correlati alle procedure effettuate o alla condizione del paziente.

Le seguenti definizioni delle frequenze sono usate: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); Molto raro ( $< 1/10,000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni anafilattiche possibilmente con angio-edema, broncospasmo, eritema ed ipotensione
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota <sup>9</sup>	Acidosi metabolica <sup>5</sup> , Ipercalemia <sup>5</sup> , iperlipidemia <sup>5</sup>
Disturbi psichiatrici	Non nota <sup>9</sup>	Stato d'animo euforico, abuso di farmaci <sup>8</sup>
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea al risveglio
	Raro	Durante l'induzione anestesia e risveglio; movimenti di tipo epilettico incluso convulsioni e opistotono
	Molto raro	Incoscienza post-operatoria
	Non nota <sup>9</sup>	Movimenti involontari
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia <sup>1</sup>
	Molto raro	Edema polmonare
	Non nota <sup>9</sup>	Aritmie cardiache <sup>5</sup> , insufficienza cardiaca <sup>5,7</sup>
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione <sup>2</sup>
	Non comune	Trombosi e flebiti

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune Non nota <sup>9</sup>	Apnea temporanea durante l'induzione Depressione respiratoria (dose dipendente)
Patologie gastrointestinali	Comune Molto raro	Nausea e vomito al risveglio Pancreatite
Patologie epatobiliari	Non nota <sup>9</sup>	Epatomegalia <sup>5</sup>
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa	Non nota <sup>9</sup>	Rabdomiolisi <sup>3,5</sup>
Patologie renali e urinarie	Molto raro Non nota <sup>9</sup>	Decolorazione delle urine (di solito verdi) dopo prolungata somministrazione Insufficienza renale <sup>5</sup>
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro Non nota	Pulsione sessuale Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune Molto raro Non nota <sup>9</sup>	Dolore locale durante l'induzione <sup>4</sup> Necrosi dei tessuti <sup>10</sup> a seguito di somministrazione extravascolare accidentale Dolore locale, gonfiore, a seguito di somministrazione extravascolare accidentale
Esami diagnostici	Non nota <sup>9</sup>	ECG di tipo Brugada <sup>5,6</sup>
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Molto raro	Febbre post-operatoria

<sup>1</sup> Gravi bradicardie sono rare. Ci sono stati isolati rapporti di progressione ad asistolia

<sup>2</sup> Occasionalmente l'ipotensione può richiedere l'uso di soluzioni endovenose e la riduzione della velocità di somministrazione di propofol

<sup>3</sup> Sono stati ricevuti rapporti molto rari di rabdomiolisi nei casi in cui propofol è stato somministrato a dosi maggiori di 4 mg/kg/ora per la sedazione nell'Unità di cura intensiva

<sup>4</sup> Può essere minimizzato usando le vene più grandi dell'avambraccio e la fossa antecubitale. Con Unifol 10 mg/ml il dolore locale può anche essere minimizzato con la somministrazione concomitante di lidocaina

<sup>5</sup> Le combinazioni di questi effetti indesiderati, riportate come "Sindrome da infusione di propofol", possono essere viste in pazienti gravemente malati che spesso hanno molteplici fattori di rischio per lo sviluppo degli eventi, vedere paragrafo 4.4

<sup>6</sup> ECG tipo Brugada – segmento ST elevato e onda T concava nell'ECG

<sup>7</sup> Insufficienza cardiaca rapidamente progressiva (in alcuni casi con esito fatale) negli adulti. L'insufficienza cardiaca in tali casi di solito non ha risposto al trattamento di supporto inotropico

<sup>8</sup> Abuso e dipendenza da propofol, soprattutto da parte degli operatori sanitari

<sup>9</sup> Non noto in quanto non può essere stimato dai dati degli studi clinici disponibili

<sup>10</sup> E' stata riportata necrosi dove la sopravvivenza del tessuto è stata compromessa

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Può verificarsi depressione cardio-respiratoria a seguito di sovradosaggio. In caso di depressione respiratoria intervenire con la respirazione artificiale con ossigeno. In caso di depressione cardiovascolare è richiesto l'abbassamento del capo del paziente (posizione Trendelenburg) e, se necessario, l'impiego di sostituti del plasma e farmaci vasopressori.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri anestetici generali

Codice ATC: NO1AX10.

Propofol è un anestetico endovenoso di breve durata per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale e per la sedazione di pazienti ventilati nell'unità di cura intensiva. Alla dose usuale, propofol porta ad una rapida sedazione (in un minuto). La durata dell'anestesia varia, a seconda della dose e della co-medicazione, da 10 minuti a circa 1 ora. Propofol è stato usato come ipnotico nell'anestesia epidurale e spinale.

Il meccanismo di azione di propofol non è stato completamente chiarito. Tuttavia, si ritiene che propofol produca effetti sedativi/anestetici attraverso l'effetto positivo della funzione inibitoria del neurotrasmettitore GABA sui recettori GABAA ligando-dipendenti.

Con il propofol, il paziente si sveglia velocemente e lucidamente dall'anestesia, gli occhi possono essere aperti in 10 minuti, a seconda della profondità dell'anestesia; l'incidenza di emicrania e di nausea e vomito post-operatori è bassa, e generalmente più bassa che in anestesia con agenti inalatori. Ci sono alcune evidenze secondo le quali l'incidenza più bassa di nausea e vomito sia correlata ad un effetto anti-emetico di propofol.

Quando propofol è stato somministrato per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale, sono state osservate una diminuzione della pressione arteriosa media e leggere modifiche nella frequenza cardiaca.

Normalmente, tuttavia, i parametri emodinamici rimangono relativamente stabili durante il mantenimento dell'anestesia generale, e l'incidenza di modifiche emodinamiche avverse è bassa.

Sebbene la depressione respiratoria può verificarsi dopo che il propofol è stato somministrato, è qualitativamente simile agli effetti causati da altri anestetici endovenosi ed è in pratica clinica bene controllata.

Propofol diminuisce il flusso ematico cerebrale, la pressione intracranica ed il metabolismo cerebrale. La riduzione della pressione intracranica è maggiore nei pazienti con più elevata pressione intracranica basale.

### **Popolazione pediatrica**

Studi limitati sulla durata di anestesia a base di propofol nei bambini indicano che la sicurezza e l'efficacia non cambiano fino a 4 ore di durata.

Dati di letteratura sull'uso nei bambini documentano l'uso per procedure prolungate senza modifiche nella sicurezza o efficacia.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il profilo farmacocinetico dopo la somministrazione endovenosa ha 3 fasi: una rapida fase di distribuzione di pochi minuti; una fase di eliminazione beta con un'emivita che va da mezz'ora a circa 1 ora ed una fase di eliminazione gamma di circa 3 ore o più, che riflette la redistribuzione del propofol da tessuti scarsamente perfusi. Alla durata dell'anestesia di 1 ora o meno, solo la fase di distribuzione e la fase di eliminazione beta determinano la velocità di eliminazione. Propofol è metabolizzato principalmente per coniugazione nel fegato, ma si verifica anche metabolismo extraepatico. I metaboliti inattivi sono principalmente escreti (circa 90%) attraverso i reni. La clearance totale di propofol è 1,5-2 litri/min. Alla dose solita, la possibilità di accumulo è molto piccola.

La clearance media è maggiore nei bambini più grandi dopo una singola iniezione di bolo di 3 mg/kg è stata di 37,5 ml/min/kg (4-24 mesi) (n=8), 38,7 ml/min/g (11-43 mesi) (n=6), 48 ml/min/g (1-3 anni) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4-7 anni) (n=10) paragonato a 23,6 ml/min/kg negli adulti (n=6).

Propofol è ampiamente distribuito e rapidamente rimosso dal corpo (clearance corporea totale: 1,5-2 litri/minuto). La clearance avviene per via metabolica, principalmente nel fegato, **dipendente dal flusso ematico**, con la formazione di coniugati inattivi del propofol e del metabolita chinolo, che sono escreti nelle urine.

Dopo una singola dose endovenosa di 3 mg/kg, la clearance di propofol per kg di peso corporeo aumenta con l'età come segue: la clearance media è stata considerevolmente bassa nei neonati <1 mese (n=25) (20 ml/kg/min) paragonata a bambini più grandi (n=36, età da 4 mesi a 7 anni). Inoltre, la variabilità individuale è considerevole nei neonati (da 3,7 a 78 ml/kg/min). A causa di questi dati limitati di trial che indicano una grande variabilità, non possono essere fornite raccomandazioni sulle dosi per questo gruppo di età.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi pubblicati sugli animali (inclusi i primati) a dosi che inducono un'anestesia da lieve a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita del cervello o sinaptogenesi causa perdita di cellule nel cervello in via di sviluppo, che può essere associata a deficit cognitivi prolungati. La significatività clinica di tali evidenze non cliniche non è nota.

## **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**

Un numero di restrizioni si applicano alla compatibilità con altri medicinali o soluzioni (vedere Paragrafo 6.6).

### **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 6 ore a 2-8°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione/diluizione non precluda il rischio di contaminazione microbica, 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..

### **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**

Emulsione iniettabile/per infusione in flaconcino di vetro incolore (tipo II) con tappi in gomma bromobutilica grigia e capsule di plastica.

### **Confezioni:**

Flaconcino di vetro incolore (tipo II) da 50 ml con una chiusura in gomma bromobutilica grigia, confezione singola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Agitate prima dell'uso. In linea di principio UNIFOL non deve essere miscelato con altri farmaci in una siringa o per infusione. La somministrazione contemporanea di altri farmaci o soluzioni in una linea di infusione con UNIFOL deve avvenire vicino alla connessione della cannula.

Prima che i miorilassanti atracurio o mivacurio siano somministrati attraverso la stessa linea di infusione di UNIFOL, la linea di infusione deve essere prima lavata.

La somministrazione contemporanea di UNIFOL 10 mg/ml con una infusione di glucosio 5%, o sodio

cloruro 0,9% o con glucosio 4% con sodio cloruro 0,18%, può essere effettuata mediante un dispositivo a "Y" posto vicino al sito di iniezione.

UNIFOL 10 mg/ml può essere diluito fino a 1 su 5 in sacche per infusione in PVC o in flaconi di vetro per infusione solo con soluzione di glucosio 5%, in modo che la miscela non contenga meno di 2 mg di propofol per ml. Per motivi di stabilità, si raccomanda di usare solo sacche infusionali piene. Almeno un quinto del volume deve essere sostituito con un volume uguale di UNIFOL 10 mg/ml per emulsione.

Per alleviare il dolore durante l'iniezione, UNIFOL 10 mg/ml deve essere miscelato con una soluzione per infusione di lidocaina 0,5% o 1% (20 parti di UNIFOL 10 mg/ml con 1 parte di lidocaina 0,5% o 1%) in una siringa di plastica immediatamente prima dell'uso.

UNIFOL 10 mg/ml può essere miscelato prima della somministrazione con una soluzione per iniezione di alfentanil 500 mcg/ml con un rapporto di 20 a 50 parti di volume di UNIFOL 10 mg/ml per volume di alfentanil.

Diluizione e somministrazione contemporanea di propofol con altri farmaci o soluzioni per infusione (ved. anche paragrafo 4.4)

Tecnica di somministrazione e concomitante	Additivo o diluente	Preparazione	Precauzioni
Miscela per la somministrazione e	Glucosio 5% soluzione per infusione	In sacche per infusione in PVC o flaconi di vetro, miscelare 1 parte di UNIFOL 10 mg/ml con fino a 4 parti di Glucosio 5% soluzione per infusione. Se viene diluito in una sacca per infusione in PVC, il volume di UNIFOL 10 mg/ml da miscelare deve essere aggiunto dopo che lo stesso volume di Glucosio 5% è stato rimosso da una sacca per infusione piena.	Preparare la miscela in modo asettico immediatamente prima della somministrazione. Usare la miscela entro 6 ore.
	Lidocaina 0,5% o 1% soluzione per infusione (senza conservanti)	Miscelare 20 parti di UNIFOL 10 mg/ml con fino a 1 parte di lidocaina 0,5% o 1% soluzione per iniezione.	Preparare la miscela in modo asettico immediatamente prima della somministrazione. Usare solo per l'induzione dell'anestesia generale.
	500 mcg/ml di alfentanil soluzione per iniezione	Miscelare da 20 a 50 parti di volume di UNIFOL 10 mg/ml con 1 volume di alfentanil 500 mcg/ml	Preparare la miscela in modo asettico. Usare la miscela entro 6 ore.

		soluzione per iniezione	
Somministrazione e concomitante con un connettore a Y	Glucosio 5% soluzione per infusione	Somministrare tramite un connettore a Y	Porre il connettore a Y vicino al punto di iniezione
	Sodio Cloruro 0,9% soluzione per infusione	Somministrare tramite un connettore a Y	Porre il connettore a Y vicino al punto di iniezione
	Glucosio 4% con Sodio Cloruro 0,18% soluzione per infusione	Somministrare tramite un connettore a Y	Porre il connettore a Y vicino al punto di iniezione

#### Somministrazione per infusione

Propofol non diluito o una miscela di UNIFOL 20 mg/ml possono essere somministrati usando varie tecniche di infusione. Quando propofol viene somministrato non diluito per il mantenimento dell'anestesia, si raccomanda l'uso di una pompa volumetrica per infusione o di una pompa a siringa per controllare la velocità di infusione. Sulla linea di infusione per la miscela devono essere presenti una buretta, un contagocce o una pompa volumetrica per evitare l'infusione accidentale non controllata di una grande quantità di UNIFOL 20 mg/ml disciolto. Il rischio di infusione non controllata deve essere considerato quando si determina la quantità massima di UNIFOL 20 mg/ml nella buretta.

#### Manipolazione

Le fiale di propofol ed i sistemi di somministrazione che contengono propofol sono monouso per un singolo paziente. Se UNIFOL 20 mg/ml deve essere estratto, deve essere fatto in condizioni asettiche in una siringa sterile (di vetro o plastica) immediatamente dopo l'apertura della fiala. Deve essere poi somministrata al paziente immediatamente. La sterilità di propofol ed il sistema di infusione devono essere mantenuti per tutto il periodo di infusione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La data di scadenza è indicata sulla confezione e si applica solo se il summenzionato metodo di conservazione è seguito. Quando la data di scadenza è espressa per mese/anno, la data si riferisce al primo giorno del mese in questione. Le fiale il cui contenuto è stato congelato non possono più essere usate. La fiala è monouso.

### 7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter Holding B.V.  
Kobaltweg 49,  
3542CE Utrecht, Paesi Bassi (NL)

### 8.0 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 mg/ml, emulsione iniettabile/per 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**

Agenzia Italiana del Farmaco