

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

1 ml di emulsione per iniezione/infusione contiene 10 mg di propofol.

Una fiala/flaconcino da 20 ml contiene 200 mg di propofol.

Un flaconcino da 50 ml contiene 500 mg di propofol.

Un flaconcino da 100 ml contiene 1000 mg di propofol.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

1 ml di emulsione per iniezione/infusione contiene 20 mg di propofol.

Un flaconcino da 50 ml contiene 1000 mg di propofol.

Eccipienti:

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

1 ml di emulsione per iniezione/infusione contiene 100 mg di olio di semi di soia raffinato e 0,0018 mmol (0,04 mg) di sodio.

Una fiala/flaconcino da 20 ml contiene 2 g di olio di semi di soia raffinato e 0,036 mmol (0,8 mg) di sodio.

Un flaconcino da 50 ml contiene 5 g di olio di semi di soia raffinato e 0,09 mmol (2 mg) di sodio.

Un flaconcino da 100 ml contiene 10 g di olio di semi di soia raffinato e 0,18 mmol (4 mg) di sodio.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

1 ml di emulsione iniettabile/infusione contiene 100 mg di olio di semi di soia raffinato e 0,0018 mmol (0,04 mg) di sodio.

Un flaconcino da 50 ml contiene 5 g di olio di semi di soia raffinato e 0,09 mmol (2 mg) di sodio).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Emulsione iniettabile/infusione

Emulsione bianca acquosa isotonica olio in acqua

Osmolarità: 285-320 mOsm/kg

pH compreso tra 6,0- 8,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Ripol 10 mg/ml è un anestetico generale per via endovenosa a breve durata d'azione indicato per:

- Induzione e mantenimento dell'anestesia generale in pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 mese
- Sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche, usato da solo o in associazione con anestesia locale o regionale in pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 1 mese
- Sedazione di pazienti di età superiore a 16 anni ventilati artificialmente nei reparti di terapia intensiva.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Ripol 20 mg/ml è un anestetico generale a breve durata d'azione per via endovenosa indicato per :

- Induzione e mantenimento dell'anestesia generale in pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 3 anni
- Sedazione nelle procedure diagnostiche e chirurgiche, da solo o in associazione all'anestesia locale o regionale in pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 3 anni
- Sedazione di pazienti di età superiore a 16 anni ventilati artificialmente nei reparti di terapia intensiva.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml deve essere somministrato solo in ospedale o in unità di terapia intensiva idoneamente equipaggiate, da parte di medici esperti in anestesia ovvero nella cura di pazienti sottoposti a terapia intensiva.

La funzione circolatoria e respiratoria deve essere monitorata costantemente (es. mediante ECG, ossimetria del polso) e devono essere sempre immediatamente disponibili i dispositivi per il mantenimento della pervietà delle vie aeree del paziente, per la ventilazione artificiale e altri dispositivi di rianimazione.

In caso di sedazione nel corso di procedure chirurgiche e diagnostiche, Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml non deve essere somministrato dalla stessa persona che effettua la procedura chirurgica o diagnostica.

Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml non ha proprietà analgesiche e di conseguenza sono generalmente necessari agenti anestetici supplementari in aggiunta a Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml.

Posologia

La dose di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml deve essere adattata individualmente, da un anestesista esperto sulla base della risposta del paziente, dell'età e/o del peso corporeo, e di terapie concomitanti. Propofol è un anestetico endovenoso di breve durata ed è stato usato in associazione con l'anestesia spinale ed epidurale.

La somministrazione rapida in bolo (singola o ripetuta) non deve essere utilizzata nei pazienti anziani perché può portare a depressione cardiorespiratoria.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione non deve essere utilizzata per iniezione in bolo poiché ciò può causare depressione cardiorespiratoria.

Anestesia totale negli adulti

Induzione dell'anestesia

Per l'induzione dell'anestesia in pazienti adulti in buona condizione di salute Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml deve essere titolato (20-40 mg di propofol per 10 secondi) in base alla risposta del paziente finché i segni clinici dimostrano l'insorgenza dell'anestesia.

Generalmente un paziente adulto di età inferiore a 55 anni necessita di 1,5-2,5 mg di propofol/kg di peso corporeo.

Nei pazienti di età superiore a 55 anni e in pazienti appartenenti alle classi ASA (American Society of Anaesthesiologists) III e IV, soprattutto in quelli con funzionalità cardiaca compromessa, sarà generalmente richiesta una dose inferiore e la dose totale di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml potrà essere ridotta ad un minimo di 1 mg di propofol/kg di peso corporeo. Questi pazienti richiedono inoltre una velocità di somministrazione più lenta (circa 2 ml, corrispondenti a 20 mg di propofol, ogni 10 secondi).

Mantenimento dell'anestesia

L'anestesia può essere mantenuta somministrando Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml sia per infusione continua sia mediante iniezioni in bolo ripetute (solo Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione).

Infusione continua:

Quando si utilizza l'infusione continua per il mantenimento dell'anestesia generale, generalmente si somministrano dosi comprese tra 4 e 12 mg di propofol/kg di peso corporeo/ora. Nei pazienti anziani, in

quelli in condizioni generali instabili, nei pazienti con compromissione cardiaca o nei pazienti ipovolemici e nei pazienti appartenenti alle classi ASA di grado III e IV, il dosaggio di RIPOL 10 mg/ml e 20 mg/ml può essere ulteriormente ridotto, a seconda della condizione del paziente e del metodo di anestesia adottato.

Iniezione ripetuta in bolo:

Nel mantenimento dell'anestesia mediante iniezioni in bolo ripetute, devono essere somministrate dosi comprese tra 25 mg e 50 mg (= 2,5 – 5 ml di Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione), a seconda del fabbisogno clinico.

Sedazione dei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica in unità di terapia intensiva

Adulti e adolescenti (≥ 16 anni di età)

Quando Ripol viene usato per fornire sedazione ai pazienti sottoposti a ventilazione meccanica in unità di terapia intensiva, si raccomanda la somministrazione di Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml mediante infusione continua. La velocità di somministrazione dovrà essere adattata al livello di sedazione richiesto.

Un livello di sedazione soddisfacente può essere generalmente raggiunto con una dose di 0,3-4,0 mg di propofol/kg di peso corporeo/ora (vedere paragrafo 4.4).

Propofol non è indicato per la sedazione di pazienti di età pari o inferiore a 16 anni nelle unità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Si raccomanda di non superare la dose di 4 mg/kg/h.

Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml non deve essere impiegato mediante un sistema di infusione controllata a obiettivo (TCI-Target Controlled Infusion) per la sedazione in unità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda di monitorare i livelli dei lipidi ematici qualora Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml venisse somministrato a pazienti ritenuti essere a particolare rischio di sovraccarico lipidico. La somministrazione di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml deve essere adattata in modo appropriato qualora il monitoraggio indicasse una inadeguata eliminazione dei grassi dall'organismo. Se il paziente riceve contemporaneamente altri lipidi per via endovenosa, ridurre la quantità di questi ultimi in modo da tener conto del quantitativo di lipidi infusi come parte della formulazione di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml; 1,0 ml di Ripol 10 mg/ml o 20 mg/ml contiene circa 0,1 g di grassi.

Qualora la sedazione durasse più di 3 giorni, monitorare i livelli lipidici in tutti i pazienti.

Sedazione per interventi diagnostici e chirurgici nei pazienti adulti

Al fine di fornire sedazione nel corso di interventi diagnostici e chirurgici, le dosi e la velocità di somministrazione devono essere adattate alla risposta clinica.

La maggior parte dei pazienti richiede una dose di 0,5-1,0 mg di propofol/kg di peso corporeo somministrata in 1-5 minuti per l'induzione della sedazione.

Per il mantenimento della sedazione, l'infusione di Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml dovrà essere titolata fino al raggiungimento del grado di sedazione desiderato. Generalmente saranno necessari 1,5-4,5 mg di propofol/kg di peso corporeo/ora.

All'infusione potranno essere aggiunte iniezioni in bolo da 10 fino a 20 mg (1-2 ml di Ripol 10 mg/ml), qualora fosse necessario ottenere rapidamente un livello di sedazione più profondo.

Nei pazienti di età superiore a 55 anni e nei pazienti appartenenti alle classi ASA III e IV potrebbe essere necessario ridurre la velocità di somministrazione ed il dosaggio.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione /infusione

Qualora fossero necessarie dosi inferiori si può utilizzare in alternativa, Ripol 10 mg/ml emulsione per infusione/iniezione.

Popolazione pediatrica

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Anestesia totale nei pazienti in età pediatrica (età > 1 mese)

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione non è raccomandato per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia nei pazienti pediatrici di età inferiore a 1 mese (vedere paragrafo 4.4).

Induzione dell'anestesia

Per l'induzione dell'anestesia, Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione deve essere titolato lentamente finché i segni clinici non dimostrano l'insorgenza dell'anestesia. La dose deve essere adattata all'età e/o al peso corporeo. Per l'induzione dell'anestesia, la maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni richiede circa 2,5 mg di propofol/kg di peso corporeo.

Nei bambini più piccoli, soprattutto in quelli di età compresa tra 1 mese e 3 anni, può essere necessaria una dose superiore (2,5-4 mg di propofol/kg di peso corporeo).

Mantenimento dell'anestesia

E' generalmente possibile ottenere un sufficiente livello di anestesia somministrando Ripol 10mg/ml mediante infusione continua o mediante iniezione in bolo ripetuta, per mantenere l'intensità di anestesia desiderata. La dose dovrà essere adattata individualmente e dovrà essere prestata particolare attenzione per ottenere un adeguato grado di analgesia. Solitamente si ottiene un'anestesia soddisfacente con una dose di 9-15 mg di propofol/kg di peso corporeo/ora.

Nei bambini più piccoli, soprattutto in quelli di età compresa tra 1 mese e 3 anni, la dose necessaria può essere superiore, entro i limiti di dosaggio raccomandati.

Per i pazienti appartenenti alle classi ASA III e IV si raccomandano dosi inferiori (vedere paragrafo 4.4).

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Anestesia totale nei pazienti in età pediatrica (> 3 anni di età)

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione non è raccomandato per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e 3 anni, in quanto la formulazione di 20 mg/ml è difficilmente titolabile nei pazienti pediatrici per i quali sono richiesti volumi molto bassi (vedere paragrafo 4.4).

In questi pazienti si raccomanda l'uso di Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione.

Induzione dell'anestesia

Nell'induzione dell'anestesia, titolare Ripol 20 mg/ml lentamente finché i segni clinici non dimostrano l'insorgenza dell'anestesia. Aggiustare la dose in base all'età e/o al peso corporeo. Per l'induzione dell'anestesia, la maggior parte dei pazienti di età superiore a 8 anni richiede circa 2,5 mg di propofol/kg di peso corporeo.

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

Mantenimento dell'anestesia

E' generalmente possibile ottenere un livello soddisfacente di anestesia somministrando Ripol 20 mg/ml mediante infusione continua, per mantenere l'intensità di anestesia desiderata. La dose deve essere adattata individualmente e dovrà essere prestata particolare attenzione al fine di ottenere un adeguato grado di

analgesia. Solitamente si ottiene un'anestesia soddisfacente con una dose di 9-15 mg di propofol/kg di peso corporeo/ora.

Nei bambini più piccoli possono essere necessarie dosi superiori.

Per i pazienti appartenenti alle classi ASA III e IV si raccomandano dosi inferiori (vedere anche paragrafo 4.4).

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Sedazione di pazienti pediatrici sottoposti a ventilazione in terapia intensiva

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione è controindicato nei pazienti pediatrici di 16 anni o più giovani per l'indicazione sedazione in terapia intensiva (vedere paragrafo 4.3).

Sedazione di pazienti pediatrici (> 1 mese di età) per interventi diagnostici e chirurgici

La dose e la velocità di somministrazione devono essere adattate al livello di sedazione richiesto e alla risposta clinica. La maggior parte dei pazienti in età pediatrica necessita di 1-2 mg di propofol/kg di peso corporeo affinché insorga la sedazione. La sedazione può essere mantenuta titolando Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione al livello di sedazione richiesto. Per la maggior parte dei pazienti sono richiesti 1,5-9 mg di propofol/kg di peso corporeo/ora. All'infusione è possibile aggiungere iniezioni in bolo fino a 1 mg/kg di peso corporeo qualora fosse necessario ottenere rapidamente un grado di sedazione più profondo.

Nei pazienti appartenenti alle classi ASA III e IV possono essere necessarie dosi inferiori.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Sedazione di pazienti pediatrici sottoposti a ventilazione in terapia intensiva

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione è controindicato nei pazienti pediatrici di 16 anni d'età o più giovani per l'indicazione sedazione in terapia intensiva (vedere paragrafo 4.3).

Sedazione di pazienti pediatrici (> 3 anni d'età) per interventi diagnostici e chirurgici

La dose e la velocità di somministrazione devono essere adattate al livello di sedazione richiesto e alla risposta clinica. La maggior parte dei pazienti in età pediatrica necessita di 1-2 mg di propofol/kg di peso corporeo affinché insorga la sedazione. La sedazione può essere mantenuta titolando Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione al livello di sedazione richiesto. Per la maggior parte dei pazienti sono richiesti 1,5-9 mg di propofol/kg di peso corporeo/ora.

Si raccomanda di somministrare Ripol 20mg/ml lentamente fino all'evidenza clinica dell'inizio dell'anestesia.

Nei pazienti appartenenti alle classi ASA III e IV possono essere necessarie dosi inferiori.

Modo di somministrazione

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione:

Agitare i contenitori prima dell'uso. Qualora dopo che i contenitori siano stati agitati fossero visibili due strati, l'emulsione non deve essere usata.

Ripol 10 mg/ml viene somministrato per via endovenosa sotto forma di iniezione o di infusione continua, non diluito o diluito con soluzione per infusione endovenosa di glucosio 50 mg/ml (5%) o con soluzione per infusione endovenosa di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) ovvero con una soluzione combinata di glucosio 40 mg/ml (4%) e cloruro di sodio 1,8 mg/ml (0,18%) (vedere paragrafo 6.6).

Prima dell'uso, disinfettare con alcol (spray o tampone imbevuto) il collo della fiala ed il tappo in gomma. Dopo l'uso, eliminare eventuale contenuto residuo della fiala (vedere paragrafo 6.6).

Ripol 10 mg/ml non contiene conservanti antimicrobici ed è in grado di sostenere la crescita di microorganismi. L'emulsione deve essere aspirata in condizioni di asepsi in una siringa sterile o in un sistema di infusione immediatamente dopo l'apertura della fiala o la rottura del sigillo del flaconcino.

La somministrazione deve iniziare immediatamente. Durante l'infusione mantenere la sterilità di Ripol 10 mg/ml e del sistema di infusione.

Ulteriori medicinali o liquidi che siano aggiunti nel corso dell'infusione di Ripol 10 mg/ml devono essere aggiunti vicino alla cannula.

Ripol 10 mg/ml non deve essere somministrato mediante sistemi di infusione dotati di filtro microbiologico.

Il contenuto di un flacone di Ripol 10 mg/ml e di qualsiasi dispositivo per infusione sono destinati per uso **singolo** in **un unico** paziente.

Eliminare eventuale prodotto residuo immediatamente dopo l'uso.

Infusione di Ripol non diluito

Quando Ripol 10 mg/ml viene somministrato per infusione continua, si raccomanda sempre l'impiego di apparecchi, quali burette, contagocce, pompe a siringa o volumetriche per infusione al fine di controllare la velocità di infusione.

Come nel caso della somministrazione per via parenterale di tutti i tipi di emulsioni lipidiche, la durata d'uso di **un** sistema d'infusione per un'infusione continua di Ripol 10 mg/ml non deve superare le 12 ore. Eliminare e sostituire il sistema d'infusione ed il contenitore dopo un massimo di 12 ore.

È possibile effettuare la somministrazione concomitante di Ripol 10 mg/ml e di una soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%), di una soluzione per infusione endovenosa di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) ovvero di una soluzione combinata di glucosio 40 mg/ml (4%) e cloruro di sodio 1,8 mg/ml (0,18%) nelle vicinanze del connettore a Y vicino al sito di iniezione.

Eventuale Ripol 10 mg/ml che dovesse rimanere al termine del periodo di infusione o dopo aver cambiato il sistema di infusione deve essere eliminato e distrutto.

Infusione di Ripol diluito

Quando Ripol 10 mg/ml viene somministrato diluito mediante infusione continua, si raccomanda sempre l'impiego di apparecchi, quali burette, contagocce, pompe a siringa o volumetriche per infusione al fine di controllare la velocità di infusione e prevenire la somministrazione accidentale di grandi volumi di Ripol 10 mg/ml diluito.

La quantità massima di soluzione diluita da immettere nella buretta deve essere calcolata tenendo in considerazione il rischio di una eventuale infusione non controllabile.

Ripol non deve essere miscelato con altre soluzioni per iniezione o infusione, ad eccezione di quelle riportate al paragrafo 6.6.

Solo nei casi di induzione dell'anestesia Ripol 10 mg/ml può essere premiscelato, immediatamente prima della somministrazione ed asetticamente, con lidocaina iniettabile (allo 0,5-1%, senza conservanti) nella proporzione di 20 parti di Ripol 10mg/ml e, fino ad un massimo, di 1 parte di lidocaina cloridrato iniettabile (allo 0,5-1%, senza conservanti) (Vedere paragrafo 6.6). Per i rischi specifici della lidocaina, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

Sciacquare il sistema di infusione prima della somministrazione di rilassanti muscolari, quali atracurio e mivacurio, quando si usi lo stesso sistema di infusione per Ripol 10 mg/ml.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Agitare i contenitori prima dell'uso. Qualora dopo che i contenitori siano stati agitati fossero visibili due strati, non usare l'emulsione.

Ripol 20 mg/ml viene somministrato per via endovenosa mediante iniezione o per via continua, non diluito.

Prima dell'uso, disinfettare con alcol (spray o tampone imbevuto) il collo della fiala ed il tappo in gomma. Dopo l'uso, eliminare eventuale contenuto residuo della fiala (vedere paragrafo 6.6).

Ripol non contiene conservanti antimicrobici ed è in grado di sostenere la crescita di microorganismi. L'emulsione deve essere aspirata in condizioni di asepsi in una siringa sterile o in un sistema di infusione immediatamente dopo la rottura del sigillo del flaconcino.

La somministrazione deve iniziare immediatamente. Durante l'infusione mantenere la sterilità di Ripol 20 mg/ml e del sistema di infusione.

Nel corso dell'infusione, l'aggiunta a Ripol 20 mg/ml di ulteriori medicinali o liquidi deve avvenire vicino alla cannula.

Ripol 20 mg/ml non deve essere somministrato mediante sistemi di infusione dotati di filtro microbiologico.

Il contenuto di un flacone di Ripol 20 mg/ml e di qualsiasi dispositivo per infusione sono destinati per uso **singolo** in **un unico** paziente.

Eliminare eventuale prodotto residuo immediatamente dopo l'uso.

Non diluire Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione.

Infusione di Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Quando Ripol viene somministrato mediante infusione continua, si raccomanda sempre l'impiego di apparecchi, quali burette, contagocce, pompe a siringa o volumetriche al fine di controllare la velocità di infusione.

Come nel caso della somministrazione per via parenterale di tutti i tipi di emulsioni lipidiche, la durata d'uso di un sistema d'infusione per un'infusione continua di Ripol 20 mg/ml non deve superare le 12 ore. Eliminare e sostituire il sistema d'infusione ed il contenitore dopo al massimo 12 ore.

E' possibile effettuare la somministrazione concomitante di Ripol 20 mg/ml e di una soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%), di una soluzione per infusione endovenosa di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) ovvero di una soluzione combinata di glucosio 40 mg/ml (4%) e cloruro di sodio 1,8 mg/ml (0,18%) nelle vicinanze del connettore a Y vicino al sito di iniezione.

Eventuale Ripol 20 mg/ml che dovesse rimanere al termine del periodo di infusione o dopo aver cambiato il sistema di infusione deve essere eliminato e distrutto.

Al fine di ridurre il dolore al sito di iniezione, è possibile iniettare lidocaina immediatamente prima dell'uso di Ripol 20 mg/ml. Per i rischi specifici della lidocaina, vedere paragrafi 4.4 e 4.8.

Sciacquare il sistema di infusione prima della somministrazione di rilassanti muscolari, quali atracurio e mivacurio, quando si usa lo stesso sistema di infusione per Ripol 20 mg/ml.

Durata della somministrazione

Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione deve essere somministrato per un massimo di 7 giorni.

4.3 Controindicazioni

- Ripol è controindicato nei pazienti con nota ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ripol contiene olio di soia e non deve essere usato nei soggetti ipersensibili alla soia o alle arachidi
- Ripol non deve essere impiegato nei pazienti di età pari o inferiore a 16 anni per la sedazione in unità di terapia intensiva (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ripol deve essere somministrato da operatori sanitari specializzati in anestesia (o, quando appropriato, da medici qualificati nel trattamento di pazienti in terapia intensiva).

I pazienti devono essere monitorati costantemente e le apparecchiature per il mantenimento della pervietà delle vie aeree di un paziente, la ventilazione artificiale, la somministrazione di ossigeno e altre apparecchiature di rianimazione devono essere prontamente disponibili in qualsiasi momento. Ripol non deve essere somministrato dalla persona che esegue la procedura diagnostica o chirurgica.

Sono stati segnalati l'abuso e la dipendenza da propofol prevalentemente da parte degli operatori sanitari. Come per altri agenti anestetici generali, la somministrazione di Ripol senza alcuna gestione delle vie aeree può causare l'insorgenza di complicanze respiratorie ad esito fatale.

In caso di somministrazione di Ripol per la sedazione cosciente, per procedure chirurgiche e diagnostiche, i pazienti devono essere monitorati costantemente al fine di rilevare l'eventuale comparsa di segni precoci di ipotensione, ostruzione delle vie aeree e desaturazione di ossigeno.

Come con altri agenti sedativi, quando Ripol viene impiegato per la sedazione durante le procedure chirurgiche, il paziente può compiere movimenti involontari. Durante le procedure che richiedono l'immobilità del soggetto, questi movimenti possono essere pericolosi in sede operatoria. L'uso di propofol non è raccomandato contemporaneamente alla terapia elettroconvulsivante.

È necessario attendere un periodo di tempo adeguato prima di dimettere il paziente, al fine di accertare il completo recupero del soggetto dopo l'impiego di Ripol.

Raramente può verificarsi una fase di incoscienza postoperatoria che può essere accompagnata da un aumentato tono muscolare. Questo stato può essere o meno preceduto da una fase di veglia. Sebbene il paziente torni spontaneamente cosciente, il paziente privo di conoscenza deve essere tenuto sotto appropriata osservazione.

In genere, la compromissione delle funzioni cognitive indotta dalla somministrazione di Ripol non è rilevabile dopo 12 ore. Si devono tenere in considerazione gli effetti di Ripol, la procedura, i medicinali concomitanti, l'età e le condizioni del paziente in merito a:

- l'opportunità di essere accompagnati al momento di lasciare il luogo di somministrazione;
- le tempistiche previste per la ripresa di compiti specializzati o pericolosi, come la guida di veicoli;
- l'impiego di altri agenti che possono causare la sedazione (es. benzodiazepine, oppiacei, bevande alcoliche).

Analogamente a quanto avviene con altri agenti anestetici somministrati per via endovenosa, nei pazienti con compromissione cardiaca, respiratoria, renale o epatica oppure nei pazienti anziani, debilitati, ipovolemici o

epilettici, Ripol deve essere usato con cautela e con una ridotta velocità di somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

La clearance del propofol dipende dal flusso sanguigno; di conseguenza, la somministrazione concomitante di medicinali che riducono la gittata cardiaca ridurrà ulteriormente la clearance del propofol. *Se possibile, l'insufficienza cardiaca, circolatoria o polmonare nonché l'ipovolemia devono essere compensate prima di somministrare Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml.*

Il propofol non esplica alcuna attività vagolitica ed è stato associato a casi di bradicardia (sporadicamente profonda) e anche asistolia. Prendere in considerazione la somministrazione endovenosa di un agente anticolinergico prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia, specialmente nei casi in cui prevale probabilmente il tono vagale, oppure, quando Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml viene impiegato in associazione con altri agenti che causano probabilmente la comparsa di bradicardia.

In caso di somministrazione di Ripol in un paziente epilettico, può esistere un rischio di insorgenza di convulsioni. Prima di sottoporre ad anestesia un paziente epilettico, assicurarsi che quest'ultimo abbia ricevuto il trattamento antiepilettico. Sebbene diversi studi abbiano dimostrato l'efficacia nel trattamento dello stato epilettico, la somministrazione di propofol a pazienti epilettici può aumentare il rischio di convulsioni.

Nei pazienti con grave insufficienza cardiaca si raccomanda di somministrare Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml con estrema cautela e sotto monitoraggio intensivo.

Durante l'induzione dell'anestesia possono verificarsi ipotensione ed apnea transitoria in funzione della dose e dell'uso di premedicazione e di altri agenti.

È necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con alterazioni del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere impiegate con cautela.

L'infusione di propofol tramite la modalità di concentrazione ottimale al sito d'azione può essere potenzialmente associata con l'esacerbazione delle riduzioni nella pressione sanguigna o delle pause respiratorie, ma non oltre i livelli associati con la somministrazione manuale (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti pediatrici

L'impiego di Ripol è sconsigliato nei neonati dato che questa popolazione di pazienti non è stata studiata a fondo. I dati farmacocinetici (vedere paragrafo 5.2 dell'RCP), indicano che la clearance è ridotta notevolmente nei neonati ed evidenzia una variabilità interindividuale molto elevata. In caso di somministrazione di dosi raccomandate per i bambini più grandi potrebbe verificarsi un sovradosaggio relativo, che potrebbe causare una grave depressione cardiovascolare.

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

La somministrazione di Ripol 10 mg/ml nell'anestesia di neonati e bambini fino a 3 anni di età richiede particolare attenzione, sebbene dati recenti dimostrino l'assenza di chiare differenze relative alla sicurezza d'impiego nei pazienti di questa fascia di età rispetto ai bambini di età superiore a 3 anni.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Ripol 20 mg/ml non è raccomandato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni, a causa della difficoltà di titolare in modo adeguato la posologia di 20 mg/ml nei giovani pazienti pediatrici per i quali sono necessari volumi estremamente bassi. Per questi pazienti è raccomandato Ripol 10 mg/ml.

Ripol non deve essere usato in pazienti pediatrici di 16 anni o più giovani, per la sedazione in terapia intensiva, perché in questa fascia d'età non sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia del propofol (vedere paragrafo 4.3).

L'uso di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml non è raccomandato nei neonati di età inferiore a 1 mese, in quanto non sono stati effettuati studi completi in questa popolazione di pazienti. I dati di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) indicano che la clearance è considerevolmente ridotta nei neonati con variabilità inter-individuale molto elevata. La somministrazione di dosi raccomandate per i bambini più grandi può provocare sovradosaggio relativo che può causare grave depressione cardiovascolare.

La sicurezza e l'efficacia di Ripol impiegato per la sedazione (di base) nei bambini di età inferiore a 16 anni non sono state dimostrate. Sebbene non sia stata stabilita nessuna relazione causale, sono stati riferiti gravi effetti indesiderati (inclusi casi con esito fatale) in seguito all'uso (di fondo) non autorizzato del prodotto per la sedazione di pazienti pediatrici di età inferiore a 16 anni. Tali effetti sono stati soprattutto acidosi metabolica, iperlipidemia, rabdomiolisi e/o insufficienza cardiaca. Essi sono stati osservati più frequentemente nei bambini con infezioni delle vie respiratorie che avevano ricevuto dosi superiori a quelle consigliate per gli adulti per la sedazione in terapia intensiva.

Consigli riguardanti la gestione nell'unità di terapia intensiva

L'uso di propofol emulsione per infusione per la sedazione in Unità di Terapia Intensiva è stata associata ad una moltitudine di alterazioni metaboliche e insufficienza d'organo che possono causare la morte.

Sono state segnalate concomitanze dei seguenti eventi: acidosi metabolica, rabdomiolisi, iperpotassiemia, epatomegalia, insufficienza renale, iperlipidemia, aritmia cardiaca, ECG tipo Brugada (sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola) e insufficienza cardiaca a progressione rapida che non risponde solitamente al trattamento di supporto con farmaci inotropi (in alcuni casi ad esito fatale) negli adulti trattati per più di 58 ore con dosi superiori a 5 mg di propofol/kg di peso corporeo/ora. Ciò supera la dose massima di 4 mg/kg di peso corporeo per ora, che è attualmente raccomandata per la sedazione in terapia intensiva. La concomitanza di questi eventi è stata indicata come sindrome da infusione di propofol. Questi eventi sono stati osservati principalmente in pazienti con gravi lesioni alla testa e bambini con infezioni del tratto respiratorio che hanno ricevuto dosi superiori a quelle consigliate negli adulti per la sedazione in terapia intensiva.

I fattori di rischio principali per l'insorgenza di questi eventi sembrano essere i seguenti: apporto ridotto di ossigeno ai tessuti; danni neurologici gravi e/o sepsi; dosaggi elevati di uno o più dei seguenti agenti farmacologici - vasocostrittori, steroidi, inotropi e/o propofol (solitamente a dosaggio superiore a 4 mg/kg/ora per più di 48 ore).

I medici prescrittori devono essere attenti a questi eventi nei pazienti con i fattori di rischio riportati sopra e devono sospendere immediatamente propofol quando si manifestano i suddetti segni. Tutti gli agenti sedativi e terapeutici impiegati nell'unità di terapia intensiva (UTI), fra cui Ripol, devono essere titolati per mantenere ottimale l'apporto di ossigeno e i parametri emodinamici. I pazienti con elevati valori di pressione intra-cranica (ICP) devono essere sottoposti a idonea terapia al fine di sostenere la pressione della perfusione cerebrale nel corso di queste modifiche di trattamento.

Si raccomanda ai medici prescrittori di non superare la dose di 4 mg di propofol/kg di peso corporeo/ora, se possibile.

Porre particolare attenzione ai pazienti con elevata pressione intracranica e bassa pressione arteriosa in quanto sussiste il rischio di un significativo calo della pressione di perfusione intracerebrale.

Porre particolare attenzione ai pazienti con disturbi del metabolismo lipidico e nelle altre condizioni in cui le emulsioni lipidiche devono essere impiegate con cautela.

Si raccomanda di monitorare i livelli di lipidi nel sangue quando Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml viene somministrato a pazienti ritenuti a particolare rischio di sovraccarico di grassi e in tutti i pazienti nei quali la durata della sedazione è superiore a 3 giorni. Adattare la somministrazione di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml qualora il monitoraggio indicasse una inadeguata eliminazione dei grassi dall'organismo. Se il paziente

riceve contemporaneamente altri lipidi per via endovenosa (ad esempio alimentazione per via parenterale), deve essere ridotta la quantità in modo da considerare la quantità di lipidi infusi come parte della formulazione di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml; 1,0 ml di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml contiene circa 0,1 g di grassi.

A causa delle dosi maggiori solitamente somministrate nei pazienti in grave sovrappeso, considerare l'aumento del rischio di effetti emodinamici avversi.

Altre Precauzioni

Si deve prestare attenzione quando si trattano pazienti con malattia mitocondriale. Questi pazienti possono essere soggetti a riacutizzazioni del loro disturbo quando sottoposti ad anestesia, chirurgia e cure in UTI. Il mantenimento della normotermia, l'apporto di carboidrati e una buona idratazione sono raccomandati in questi pazienti. I primi segnali della riacutizzazione della malattia mitocondriale possono essere simili alla 'sindrome da infusione di propofol'.

Ripol non contiene conservanti antimicrobici ed è in grado di promuovere la crescita di microorganismi. Quando Ripol viene aspirato, deve essere prelevato in condizioni asettiche con una siringa sterile o somministrato immediatamente dopo l'apertura della fiala o la rottura del sigillo del flaconcino. La somministrazione deve iniziare subito. L'asepsi deve essere mantenuta sia per Ripol sia per i dispositivi di infusione durante tutto il periodo di somministrazione. Eventuali liquidi di infusione, aggiunti alla linea di Ripol, devono essere somministrati a livello della cannula. Ripol non deve essere somministrato mediante un filtro microbiologico.

Ripol e qualsiasi siringa contenente Ripol devono essere utilizzati per una singola dose in un singolo paziente. In conformità alle linee-guida stabilite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di Ripol non deve superare 12 ore. Al termine della procedura o alle 12 ore, qualunque cosa accada per prima, sia la sacca contenente Ripol sia la linea di infusione devono essere eliminate e sostituite come opportuno.

Come nel caso di altri anestetici e di altri sedativi per uso endovenoso, comunicare ai pazienti la necessità di evitare l'assunzione di alcolici prima e per almeno 8 ore dopo la somministrazione di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml.

Non usare diluizioni di Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione con soluzione di lidocaina nei pazienti con predisposizione ereditaria a porfiria acuta.

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 100 ml, ossia è essenzialmente 'privo di sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml può essere usato in associazione con altri principi attivi per l'anestesia (farmaci di premedicazione, anestetici volatili, analgesici, rilassanti muscolari, anestetici locali). Fino ad oggi non sono state riportate gravi interazioni con questi principi attivi. Alcuni di questi principi attivi ad azione centrale possono avere un effetto depressivo sulla circolazione e sulla respirazione, portando quindi ad un aumentato effetto quando utilizzato insieme a Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml .

L'uso concomitante di benzodiazepine, agenti parasimpaticolitici o anestetici volatili prolunga l'anestesia e riduce la frequenza respiratoria.

Quando impiegato insieme ad un anestetico locale, il dosaggio di Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml può richiedere una riduzione.

Dopo un'ulteriore premedicazione con oppiacei, casi di apnea possono verificarsi con una maggiore incidenza e maggiore durata.

Dopo trattamento con suxametonio e neostigmina possono verificarsi bradicardia e arresto cardiaco.

Tenere in considerazione il fatto che l'uso concomitante di propofol e di principi attivi per la premedicazione, gli agenti volatili o gli agenti analgesici possono potenziare l'anestesia e gli effetti indesiderati a livello cardiovascolare. L'uso concomitante di agenti depressivi del sistema nervoso centrale (quali alcool, anestetici per anestesia totale, analgesici narcotici) ne intensifica gli effetti sedativi.

Dopo somministrazione di fentanil, il livello di propofol nel sangue può essere temporaneamente aumentato con una maggior incidenza di apnea.

Leucoencefalopatia è stata riferita dopo la somministrazione di emulsioni lipidiche, quale propofol, in pazienti trattati con ciclosporina.

In pazienti trattati con rifampicina, è stata segnalata profonda ipotensione in seguito ad induzione dell'anestesia con propofol.

In pazienti che assumono valproato è stata rilevata la necessità di assumere dosi più basse di propofol. In caso di co-somministrazione si può valutare la possibilità di una riduzione della dose.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di propofol in gravidanza non è stata stabilita. Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml non deve essere usato in gravidanza, salvo in caso di assoluta necessità.

Propofol attraversa la placenta e può essere associato a depressione neonatale (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, Ripol può essere impiegato durante un aborto indotto. Evitare dosi elevate (superiori a 2,5 mg di propofol/kg di peso corporeo per l'induzione ovvero 6 mg di propofol/kg/peso corporeo per il mantenimento dell'anestesia).

Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Studi condotti in donne durante l'allattamento, hanno dimostrato che piccole quantità di Propofol e dei suoi metaboliti vengono secreti nel latte materno. Interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento con propofol ed eliminare il latte per 24 ore dopo la somministrazione di propofol, il latte prodotto durante questo periodo di tempo non deve essere utilizzato.

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

Dopo la somministrazione di Ripol 10 mg/ml - 20 mg/ml il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per un idoneo periodo di tempo. Informare il paziente che le prestazioni in attività specializzate, per esempio guidare e usare macchinari ovvero lavorare in situazioni potenzialmente pericolose, possono essere compromesse per qualche tempo dopo l'utilizzo di Ripol. Il paziente non dovrà tornare a casa da solo e dovrà evitare l'assunzione di alcolici. In genere, la compromissione indotta dalla somministrazione di Ripol non è rilevabile dopo 12 ore (vedere paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

L'induzione e il mantenimento dell'anestesia o della sedazione con Ripol avvengono generalmente in modo uniforme con evidenze minime di eccitazione. Le reazioni avverse a propofol osservate più comunemente, sono gli effetti indesiderati farmacologicamente prevedibili in un anestetico/ agente sedativo, come l'ipotensione. La natura, la gravità e l'incidenza degli eventi avversi osservati nei pazienti che hanno ricevuto propofol possono essere correlate alle condizioni dei soggetti riceventi, alle procedure operative o terapeutiche attuate. In modo particolare sono stati osservati seguenti effetti indesiderati. Le classi di frequenza sono definite nel modo seguente:

Molto comuni	(≥1/10)
Comuni	(da ≥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	($< 1/10,000$)
Frequenza non nota	(la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza Sistema organo/ classe	<i>Molto comuni</i>	<i>Comuni</i>	<i>Non comuni</i>	<i>Rari</i>	<i>Molto rari</i>	<i>Frequenza non nota⁹</i>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Anafilassi – inclusi angioedema, broncospasmo, eritema e ipotensione	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>						Acidosi metabolica ⁵ , iperkaliemia ⁵ , iperlipidemia ⁵
<i>Disturbi psichiatrici</i>						Euforia, abuso e dipendenza da farmaci ⁸
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Cefalea durante la fase di risveglio		Movimenti epilettiformi inclusi convulsioni ed opistotono, durante l'induzione, il mantenimento ed il risveglio, vertigini, brividi e sensazione di freddo durante la fase di risveglio	Stato di incoscienza postoperatoria (vedere paragrafo 4.4)	Movimenti involontari
<i>Patologie cardiache</i>		Bradicardia ¹			Edema polmonare	Aritmia cardiaca ⁵ , insufficienza cardiaca ^{5,7}
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione ²	Trombosi, flebiti			
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Iperventilazione, apnea transitoria ¹¹ , tosse durante l'induzione dell'anestesia				Depressione respiratoria (dose dipendente)
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Nausea e vomito durante la fase di risveglio			Pancreatite	
<i>Patologie epatobiliari</i>						Epatomegalia ⁵
<i>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del connettivo</i>						Rabdomiolisi ^{3,5}
<i>Patologie renali e urinarie</i>					Scolorimento delle urine dopo somministrazione prolungata	Insufficienza renale ⁵
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>					Disinibizione sessuale	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Dolore locale all'induzione ⁴				Necrosi dei tessuti ¹⁰ in seguito a somministrazione extravascolare accidentale	Dolore locale, gonfiore dopo la somministrazione extravascolare accidentale

¹ I casi gravi di bradicardia sono rari. Sono stati segnalati casi isolati di progressione in asistolia. Durante anestesia totale può verificarsi bradicardia di gravità progressiva (asistole). Prima dell'induzione o durante il mantenimento dell'anestesia ricorrere eventualmente alla somministrazione di un medicinale anticolinergico per via endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

² Occasionalmente, l'ipotensione può richiedere l'impiego dei fluidi per via endovenosa e la riduzione della velocità di somministrazione di Ripol.

Considerare la possibilità di un grave calo della pressione sanguigna nei pazienti con perfusione coronarica o cerebrale compromessa o nei pazienti ipovolemici.

³ Sono stati segnalati casi molto rari di rabdomiolisi quando Propofol 1% è stato somministrato a dosi superiori a 4 mg/kg/ora per la sedazione nell'UTI.

⁴ Può essere ridotto al minimo utilizzando le vene maggiori dell'avambraccio o della fossa antecubitale. Con l'impiego di Propofol, il dolore locale può essere ridotto al minimo anche mediante la somministrazione concomitante di lidocaina. Dopo la somministrazione concomitante di lidocaina possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati: vertigini, vomito, sonnolenza, convulsioni, bradicardia, aritmia cardiaca e shock

⁵ La combinazione di questi eventi, conosciuta come "sindrome da infusione di propofol", può essere riscontrata in pazienti gravemente ammalati che spesso presentano fattori di rischio multipli per lo sviluppo di questi eventi (vedere paragrafo 4.4).

⁶ ECG tipo Brugada-sopraslivellamento del tratto ST e onda T con morfologia a cupola rilevati all'ECG.

⁷ Insufficienza cardiaca a progressione rapida (in alcuni casi ad esito fatale) nei soggetti adulti. In questi casi, l'insufficienza cardiaca non rispondeva in genere al trattamento di supporto con farmaci inotropi.

⁸ Abuso e dipendenza da propofol, prevalentemente da parte degli operatori sanitari.

⁹ Frequenza non nota, in quanto non può essere stimata in base ai dati disponibili provenienti da studi clinici.

¹⁰ È stata segnalata necrosi dove la vitalità dei tessuti è stata compromessa.

¹¹ L'infusione di propofol tramite la modalità concentrazione ottimale al sito-d'azione è associata a una più rapida induzione delle sedazioni o dell'anestesia; questa modalità può essere potenzialmente associata con l'esacerbazione delle riduzioni nella pressione sanguigna o delle pause respiratorie, ma non oltre i livelli associati con la somministrazione manuale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto 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/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9. Sovradosaggio

Un sovradosaggio accidentale può provocare depressione cardiorespiratoria. La depressione respiratoria deve essere trattata mediante ventilazione artificiale con ossigeno. La depressione cardiovascolare richiede l'abbassamento della testa del paziente e, se la depressione è grave, ricorrere all'uso di espansori plasmatici e di agenti pressori.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anestetici generali; altri anestetici generali.

Codice ATC: N01AX10

Propofol è un anestetico per uso endovenoso, a breve durata d'azione, per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale e per la sedazione di pazienti in terapia intensiva. Propofol ha rapida insorgenza d'azione e la durata dell'anestesia, in funzione della dose e della co-medicazione, è da 10 minuti fino ad 1 ora.

Il risveglio dall'anestesia è di solito rapido e lucido. L'apertura degli occhi è possibile entro 10 minuti. Il meccanismo d'azione del propofol non è stato ancora chiarito. Non sono stati individuati specifici siti

recettoriali. È generalmente noto che gli anestetici provocano un effetto aspecifico a livello dei lipidi delle membrane.

Dopo iniezione endovenosa di propofol, l'effetto ipnotico si instaura rapidamente. Sulla base della velocità di iniezione, il tempo necessario all'induzione dell'anestesia va da 30 a 40 secondi. La durata d'azione dopo somministrazione di bolo singolo è breve a causa del veloce metabolismo e della rapida secrezione (4-6 minuti).

Alle dosi raccomandate non è stato osservato nessun rilevante accumulo di propofol dopo ripetute iniezioni in bolo o dopo infusione. I pazienti riacquistano rapidamente il proprio stato di coscienza.

Durante l'induzione dell'anestesia si verificano occasionalmente bradicardia e ipotensione, probabilmente a causa della mancata attività vagolitica. La situazione cardiocircolatoria si normalizza solitamente durante il mantenimento dell'anestesia.

Pazienti in età pediatrica

Un numero limitato di studi sulla durata dell'anestesia con propofol in pazienti pediatrici indica invariata sicurezza ed efficacia per una durata di 4 ore. Dati di letteratura sull'uso in pazienti pediatrici documentano l'impiego di propofol durante procedure prolungate senza alterazioni di sicurezza o efficacia.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa circa il 98% di propofol si lega alle proteine plasmatiche.

Dopo infusione endovenosa è stata riscontrata una emivita di eliminazione tra 277 e 403 minuti. Dopo la somministrazione in bolo, la cinetica del propofol può essere descritta da un modello di tipo tri-compartimentale: una fase di distribuzione molto rapida ($t_{1/2} = 1,8 - 4,1$ minuti), una fase di eliminazione beta ($t_{1/2} = 30-60$ minuti) ed una fase di eliminazione gamma ($t_{1/2} = 200-300$ minuti). Nella fase di eliminazione gamma, il decremento dei livelli ematici avviene lentamente per la lenta redistribuzione dai compartimenti profondi, probabilmente tessuti adiposi. Questa fase non influisce con il tempo di risveglio nella pratica clinica.

Propofol è principalmente metabolizzato attraverso un processo di coniugazione a livello epatico con una clearance di circa 2 l/min ma esiste anche un metabolismo extra epatico. I metaboliti inattivi sono eliminati attraverso i reni (circa 88%).

Alle dosi usuali di mantenimento non si riscontra un accumulo significativo di farmaco dopo interventi chirurgici di almeno 5 ore.

Propofol è estesamente distribuito (volume di distribuzione centrale da 0,2 a 0,79 l/kg di peso corporeo; volume in condizioni di steady state 1,8 – 5,3 l/kg di peso corporeo) e rapidamente eliminato dall'organismo (clearance totale dal corpo: 1,5-2 l/minuto). La clearance avviene mediante processi metabolici, principalmente nel fegato dove dipende dal flusso sanguigno, con la formazione di coniugati inattivi del propofol (glucuronidi) e del suo corrispondente metabolita chinolo (glucuronidi e composti di solfato), che vengono escreti nelle urine (88% della dose somministrata).

Durante l'eliminazione, i livelli ematici si riducono più lentamente. L'emivita di eliminazione durante la fase β è attorno ai 30-60 minuti. Successivamente diventa apparente un terzo comparto profondo che rappresenta la redistribuzione del propofol dal tessuto debolmente perfuso.

La clearance è maggiore nei bambini rispetto agli adulti.

Dopo una dose singola endovenosa di 3 mg/kg, la clearance/kg di peso corporeo di propofol aumenta con l'età, come segue: la clearance mediana è notevolmente inferiore nei neonati < 1 mese di età (n=25) (20 ml/kg/min) rispetto ai bambini più grandi (n= 36, range di età 4 mesi – 7 anni). Inoltre, la variabilità inter-individuale è considerevole nei neonati (range 3,7-78 ml/kg/min). A causa di questi limitati risultati di studi

che indicano una larga variabilità, non è possibile dare raccomandazioni per il dosaggio in questo gruppo di età.

Dopo la somministrazione di una dose singola pari a 3 mg/Kg in bolo, la clearance mediana del propofol in bambini più grandi è stata pari a 37,5 ml/Kg/min (4 – 24 mesi) (n=8), 38,7 ml/Kg/min (11 – 43 mesi) (n=6), 48 ml/Kg/min (1 – 3 anni) (n=12), 28,2 ml/Kg/min (4 – 7anni) (n=10) rispetto a 23,6 ml/Kg/min negli adulti (n=6).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali sulla tossicità o genotossicità dopo dosi ripetute, i dati non clinici non rivelano alcun particolare rischio per l'uomo.

Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenesi.

Studi sulla tossicità riproduttiva hanno dimostrato effetti correlati alle proprietà farmacodinamiche di propofol solamente ad alte dosi. Non sono stati osservati effetti teratogeni.

In studi sulla tollerabilità locale, l'iniezione intramuscolare ha dimostrato provocare un danno ai tessuti attorno al sito di iniezione.

Studi pubblicati su animali (compresi i primati) a dosi che hanno portato ad anestesia da leggera a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici, durante il periodo di rapida crescita cerebrale o di sinaptogenesi provoca nel cervello in via di sviluppo una perdita cellulare che può essere associata a deficienze cognitive prolungate. Il significato clinico di questi risultati non clinici non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Olio di semi di soia, raffinato

Fosfolipidi purificati d'uovo

Glicerolo

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

Acqua per soluzioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Questo medicinale non deve essere diluito con soluzioni per iniezione o infusione eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Questo medicinale non deve essere diluito con soluzioni per iniezione o infusione.

Gli agenti bloccanti neuromuscolari, atracurio e mivacurio, non devono essere somministrati attraverso lo stesso sistema per infusione di Ripol 10 mg/ml e 20 mg/ml senza prima averlo sciacquato.

6.3. Periodo di validità

Periodo di validità prima dell'apertura

Fiale/flaconi: 2 anni

Periodo di validità dopo prima apertura/diluizione

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

La miscela deve essere preparata in condizioni di asepsi immediatamente prima della somministrazione e deve essere somministrata entro 6 ore dalla preparazione.

In conformità con le linee guida definite per altre emulsioni lipidiche, una singola infusione di 10 mg/ml non deve superare le 12 ore. Al termine della procedura o dopo 12 ore, qualsiasi sia il primo dei due parametri raggiunto, deve essere eliminato e sostituito sia il serbatoio di Ripol 10 mg/ml sia la linea di infusione in modo appropriato.

Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Da usare immediatamente.

Non deve essere diluito.

Ripol 10 mg/ml emulsione iniettabile/per infusione e Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

La stabilità chimica e fisica in uso del prodotto ricostituito sono state dimostrate per 24ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, il tempo di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso saranno responsabilità dell'utilizzatore.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Non congelare.

Conservare il flaconcino/la fiala nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Per quanto concerne le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

RIPOL 10 mg/ml emulsione iniettabile/per infusione:

20 ml di emulsione iniettabile/per infusione in fiale/flaconcini di vetro incolore tipo I con tappo in gomma bromobutilica in confezioni da 5 fiale/flaconcini.

50 ml di emulsione iniettabile/per infusione in flaconcini di vetro incolore tipo I con tappo in gomma bromobutilica in confezione da 1 flaconcino.

100 ml di emulsione iniettabile/per infusione in flaconcini di vetro incolore di tipo I con tappo in gomma bromobutilica in confezione da 1 flaconcino.

RIPOL 20 mg/ml emulsione iniettabile/per infusione:

50 ml di emulsione iniettabile/per infusione in flaconcino di vetro incolore tipo I con tappo in gomma bromobutilica in confezione da 1 flaconcino.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione

Ripol 10 mg/ml non deve essere miscelato prima della somministrazione con fluidi per iniezione o infusione, ad eccezione di soluzioni di glucosio 50 mg/ml (5%) per infusione endovenosa o soluzioni per infusione endovenosa di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o soluzione combinata di glucosio 40 mg/ml (4%) e cloruro di sodio 1,8 mg/ml (0,18%).

La diluizione massima non deve superare 1 parte di Ripol 10 mg/ml e 4 parti della citata soluzione per infusione endovenosa (almeno 2 mg di propofol/ml). La miscela deve essere preparata in condizioni di asepsi immediatamente prima della somministrazione e deve essere somministrata entro 6 ore dalla preparazione.

Ripol 10 mg/ml può essere miscelato, immediatamente prima della somministrazione, con lidocaina iniettabile senza conservanti (20 parti di Ripol 10 mg/ml e fino a 1 parte di soluzione iniettabile di lidocaina 1%).

Ripol 10 mg/ml emulsione per iniezione/infusione e Ripol 20 mg/ml emulsione per iniezione/infusione:

La somministrazione contemporanea di Ripol 10 mg/ml 20 mg/ml con una soluzione per infusione endovenosa di glucosio 50 mg/ml (5%) o con una soluzione per infusione endovenosa di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) ovvero con una soluzione combinata di glucosio 40 mg/ml (4%) e cloruro di sodio 1,8 mg/ml (0,18%) vicino al connettore a Y al sito di iniezione è possibile.

Monouso.

Prima della somministrazione, i prodotti per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle. Non usare l'emulsione in presenza di particelle.

Agitare i contenitori prima dell'uso. Se dopo che i contenitori sono stati agitati fossero visibili due strati, l'emulsione non deve essere utilizzata.

Prima dell'uso, disinfettare con alcol (spray o tampone imbevuto) il collo della fiala ed il tappo in gomma.

Dopo l'uso eliminare ogni eventuale residuo.

Eliminare eventuale prodotto non utilizzato o materiale di scarto in conformità alle disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Corden Pharma S.p.A.,
Viale dell'Industria, 3
20867 Caponago (MB)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.: 041732013 - 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione, 5 fiale in vetro da 20 ml

AIC n.: 041732025 - 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione, 5 flaconcini in vetro da 20 ml

AIC n.: 041732049 - 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione, 1 flaconcino in vetro da 100 ml

AIC n.: 041732037 - 10 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione, 1 flaconcino in vetro da 50 ml

AIC n.: 041732052 - 20 mg/ml emulsione iniettabile o per infusione, 1 flaconcino in vetro 50 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21/02/2013 – 23/02/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO