

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN.**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Propofol Spiva 10 mg/ml, emulsie voor injectie of infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml emulsie voor injectie of infusie bevat 10 mg propofol.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 200 mg propofol

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 500 mg propofol.

Elke injectieflacon van 100 ml bevat 1000 ml propofol

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml emulsie voor injectie of infusie bevat: 50 mg geraffineerde sojaboonolie

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie/infusie.

Witte, melkachtige olie-in-water emulsie.

Osmolaliteit: 250 tot 390 mOsm/kg.

pH tussen 6,00 en 8,50.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Propofol Spiva is een kortwerkend intraveneus anestheticum voor de:

- de inductie en onderhoud van anesthesie bij volwassenen en kinderen vanaf 1 maand;
- sedatie van geventileerde patiënten ouder dan 16 jaar op intensive care-afdelingen;
- sedatie van volwassenen of kinderen vanaf 1 maand voor chirurgische en diagnostische ingrepen, alleen of in combinatie met lokale of regionale anesthesie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Propofol Spiva mag alleen worden toegediend door artsen die een opleiding voor anesthesiologie of intensive care hebben gevolgd. Sedatie of anesthesie met Propofol Spiva en de chirurgische of diagnostische ingreep mogen niet door dezelfde persoon worden uitgevoerd.

De hart-, bloedomloop- en ademhalingsfuncties dienen continu te worden bewaakt (bv. ECG,

pulsoximetrie). De gebruikelijke apparatuur voor mogelijke ongevallen tijdens anesthesie of sedatie moet altijd gebruiksklaar zijn.

De dosering dient individueel te worden aangepast, terwijl rekening moet worden gehouden met de premedicatie en de reactie van de patiënt.

Meestal is de aanvullende toediening van analgetica noodzakelijk

Anesthesie voor volwassenen

Inductie van de anesthesie:

Voor de inductie van anesthesie wordt Propofol Spiva toegediend, getitreerd met een snelheid van 20-40 mg propofol om de 10 seconden, totdat bewusteloosheid ontstaat.

De meeste volwassenen jonger dan 55 jaar vereisen meestal een totale dosis van 1,5-2,5 mg propofol/kg lichaamsgewicht.

Bij patiënten in de risicogroepen ASA III en IV, vooral bij patiënten met eerdere hartschade en oudere patiënten, kan het noodzakelijk zijn om de totale dosering Propofol Spiva te verlagen tot 1 mg propofol/kg lichaamsgewicht, waarbij Propofol Spiva met een lagere infusiesnelheid wordt toegediend (ongeveer 20 mg propofol om de 10 seconden).

Onderhoud van de anesthesie:

De anesthesie kan worden onderhouden door middel van een continu infuus of herhaalde bolusinjecties van Propofol Spiva.

Continu infuus

Voor onderhoud van anesthesie door middel van een continu infuus moeten de dosering en infusiesnelheid individueel worden aangepast. Meestal is een dosering van 4-12 mg propofol/kg lichaamsgewicht per uur nodig om een bevredigend anesthesieniveau in stand te houden.

Bij oudere patiënten met een slechte algemene gezondheid of met hypovolemie en patiënten in de risicogroepen ASA III en IV kan de Propofol Spiva dosering worden verlaagd tot 4 mg propofol/kg lichaamsgewicht per uur.

Herhaalde bolusinjectie

Voor onderhoud van anesthesie door middel van herhaalde bolusinjectie wordt vervolgens meestal 25-50 mg propofol (2,5-5 ml Propofol Spiva) geïnjecteerd.

Anesthesie bij kinderen vanaf 1 maand

Inductie van anesthesie

Voor de inductie van anesthesie wordt Propofol Spiva langzaam getitreerd totdat uit klinische tekenen blijkt dat de anesthesie is gestart. De dosis moet worden aangepast op basis van de leeftijd en/of het lichaamsgewicht. De meeste kinderen ouder dan 8 jaar hebben ongeveer 2,5 mg propofol/kg lichaamsgewicht nodig voor de inductie van anesthesie. Bij jongere kinderen, met name die tussen 1 maand en 3 jaar, kan de vereiste dosis hoger zijn (2,5-4 mg

propofol/kg lichaamsgewicht). Lagere doses worden aanbevolen voor patiënten in de risicogroepen ASA III en IV (zie rubriek 4.4).

Onderhoud van anesthesie

De vereiste anesthesiediepte kan in stand worden gehouden met de toediening van Propofol Spiva als infuus of door middel van herhaalde bolusinjectie. De vereiste doseringen verschillen aanzienlijk per patiënt. Een toereikende mate van anesthesie wordt doorgaans bereikt met een dosering tussen 9 en 15 mg/kg lichaamsgewicht per uur. Bij jongere kinderen, met name die tussen 1 maand en 3 jaar, kan de vereiste dosis hoger zijn.

Lagere doseringen worden aanbevolen voor patiënten in de risicogroepen ASA III en IV (zie rubriek 4.4).

Sedatie van patiënten ouder dan 16 jaar op de intensive care-afdeling:

Voor de sedatie van geventileerde patiënten op de intensive care-afdeling dient Propofol Spiva als een continu infuus te worden toegediend. De dosering is gebaseerd op de vereiste sedatiediepte. Meestal kan de gewenste sedatiediepte worden bereikt met een dosering variërend van 0,3 tot 4,0 mg propofol/kg lichaamsgewicht per uur (zie rubriek 4.4).

Propofol Spiva mag niet worden gebruikt voor de sedatie van kinderen van 16 jaar of jonger op de intensive care-afdeling.

De toediening van Propofol Spiva met behulp van een TCI-systeem wordt niet aanbevolen voor sedatie op de intensive care-afdeling.

Sedatie van volwassenen voor chirurgische en diagnostische ingrepen:

Tijdens de toediening van Propofol Spiva moet de patiënt continu geobserveerd worden voor de eerste tekenen van een verlaagde bloeddruk, obstructie van de luchtwegen en zuurstofgebrek. De gebruikelijke apparatuur voor mogelijke ongevallen moet altijd gebruiksklaar zijn.

Voor de inductie van anesthesie wordt meestal 0,5-1,0 mg propofol/kg lichaamsgewicht gedurende 1 tot 5 minuten toegediend.

Voor onderhoud van anesthesie wordt de dosering bepaald op basis van de gewenste sedatiediepte en varieert meestal tussen 1,5 - 4,5 mg propofol/kg lichaamsgewicht per uur.

De infusie kan aangevuld worden met een bolusinjectie van 10 tot 20 mg als het gewenste niveau van verdoving snel bereikt moet worden.

Een lagere dosering en langzamere toediening kunnen noodzakelijk zijn voor patiënten in de risicogroepen ASA III en IV. Een lagere dosering kan ook noodzakelijk zijn bij patiënten ouder dan 55 jaar.

Opmerking

Bij oudere patiënten zijn kleinere doseringen vereist voor de inductie van anesthesie met Propofol Spiva. Bij hen moet rekening worden gehouden met de algemene gezondheid en leeftijd. De verlaagde dosis dient langzamer te worden toegediend en overeenkomstig de reactie worden getitreerd.

Zelfs wanneer Propofol Spiva voor onderhoud van anesthesie en voor sedatie wordt gebruikt, dient de infusiesnelheid en de geselecteerde propofolconcentratie in het bloed te worden verlaagd.

Een extra verlaging van de dosering en de infuussnelheid is noodzakelijk bij patiënten in de risicogroepen ASA III en IV. Oudere patiënten mogen geen bolusinjecties (afzonderlijk of meerdere) krijgen, omdat deze circulatoire depressie en ademhalingsdepressie kunnen veroorzaken.

Sedatie van kinderen vanaf 1 maand voor chirurgische en diagnostische ingrepen

De dosering en de perioden tussen doseringen worden gekozen op basis van de gewenste sedatiediepte en de klinische respons. Voor de inductie van sedatie is een dosis van 1-2 mg propofol/kg lichaamsgewicht noodzakelijk voor de meeste pediatrische patiënten. Onderhoud van sedatie wordt bereikt door titratie van Propofol Spiva via een infuus totdat de gewenste sedatiediepte is bereikt. Bij de meeste patiënten is 1,5-9 mg propofol/kg lichaamsgewicht per uur vereist. Het infuus kan worden aangevuld met een bolusinjectie van maximaal 1 mg propofol/kg lichaamsgewicht, indien een snelle stijging van de sedatiediepte noodzakelijk is.

Lagere doseringen kunnen noodzakelijk zijn voor patiënten in de risicogroepen ASA III en IV.

Propofol Spiva mag niet worden gebruikt voor de sedatie van kinderen van 16 jaar of jonger op de intensive care-afdeling.

Wijze van toediening

Vóór gebruik moet de rubberen stop met een alcohol spray of een doekje gedrenkt in alcohol worden gereinigd. Geopende verpakkingen moeten na gebruik worden vernietigd. Propofol Spiva wordt intraveneus toegediend, hetzij onverdund vanuit plastic injectiespuiten of glazen injectieflacons, hetzij als een mengsel met 5 % glucoseoplossing in PVC-zakken of glazen injectieflacons.

Propofol Spiva bevat geen antimicrobiële conserveringsmiddelen en de groei van micro-organismen wordt door zijn samenstelling vergemakkelijkt.

De emulsie moet in een steriele injectiespuit of een steriele toedieningsset onder aseptische omstandigheden overgebracht worden na het verbreken van de sealing van de injectieflacon. De toediening moet **onmiddellijk** worden gestart.

Tijdens de gehele infusieperiode moeten strikte aseptische omstandigheden gehandhaafd blijven voor zowel Propofol Spiva als voor het infusiemateriaal. De toevoeging van geneesmiddelen of vloeistoffen aan een Propofol Spiva infuuslijn moet dicht bij de canule plaatsvinden.

Tijdens het gebruik van Propofol Spiva mogen geen microbiologische filters worden gebruikt.

De inhoud van een injectieflacon en het betreffende infuusmateriaal zijn uitsluitend bedoeld voor **eenmalig** gebruik bij **één** patiënt.

Infuus van onverdund Propofol Spiva

Voor de infusie van onverdund Propofol Spiva dient een infuuspomp of volumetrische pomp te worden gebruikt.

De infusieduur van Propofol Spiva vanuit **één** infusiesysteem mag 12 uur niet overschrijden, zoals gebruikelijk bij vette emulsies. Aan het eind van het infuus, maar uiterlijk na 12 uur, mogen restanten van Propofol Spiva en het infuusmateriaal niet meer worden gebruikt; indien nodig moet het infuusmateriaal worden vervangen.

Infuus van verdund Propofol Spiva

Voor de infusie van verdund propofol moet een regelbaar infusiesysteem (buret of volumetrische infuuspomp) worden gebruikt om de onbedoelde toediening van grotere hoeveelheden Propofol Spiva te voorkomen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

De maximale verdunning mag niet meer zijn dan 1 deel Propofol op 4 delen glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, of natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18 %) en glucose 40 mg/ml (4%) oplossing voor injectie (minimum concentratie 2 mg propofol/ ml).

Het mengsel moet aseptisch bereid worden (onder gecontroleerde en gevalideerde condities) vlak voor toediening en moet binnen 12 uur na bereiding zijn toegediend.

Om pijn op de plaats van de injectie te verminderen, kan lidocaïne direct voor injectie van propofol worden geïnjecteerd of, direct voor gebruik en onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities, mag Propofol Spiva gemengd worden met conserveermiddelvrije inspuitbare lidocaïne 1% (20 delen Propofol Spiva met 1 deel lidocaïne 10 mg/ml (1%) oplossing voor injectie). Het mengsel moet binnen 12 uur na bereiding zijn toegediend.

Voor de bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

De spierverslappers atracurium en mivacurium mogen niet worden toegediend via dezelfde infuuslijn als Propofol Spiva zonder deze eerst te spoelen.

De injectieflacons moeten vóór gebruik worden geschud.

Gebruiksduur

Propofol Spiva mag uitsluitend maximaal 7 dagen bij een patiënt worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Gebruik Propofol Spiva niet

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof, sojabonen, pinda's of voor een van de in rubriek

6.1 vermelde hulpstoffen

- voor de sedatie van patiënten van 16 jaar of jonger op intensive care-afdelingen (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdens het gebruik van Propofol Spiva voor sedatie voor chirurgische en diagnostische ingrepen moet de patiënt continu geobserveerd worden voor de eerste tekenen van een verlaagde bloeddruk, obstructie van de luchtwegen en zuurstofgebrek.

Zoals bij andere sedativa kunnen tijdens chirurgische ingrepen ongewilde bewegingen van de patiënt ontstaan wanneer Propofol Spiva voor sedatie wordt gebruikt. Voor procedures die een onbeweeglijke patiënt vereisen, kunnen deze bewegingen het succes van de operatie in gevaar brengen.

Misbruik en afhankelijkheid van propofol zijn gemeld, hoofzakelijk bij beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg. Net als bij andere anesthetica kan het gebruik van propofol zonder beveiliging van de luchtwegen leiden tot fatale respiratoire complicaties.

Na het gebruik van Propofol Spiva dient men ervoor te zorgen dat de patiënt volledig van de anesthesie is hersteld voordat hij of zij wordt ontslagen.

In individuele gevallen kan een postoperatieve bewusteloosheidsfase ontstaan bij het gebruik van Propofol Spiva, die gepaard kan gaan met toegenomen spiertonus. Dit is afhankelijk van het feit of de patiënt eerder al of niet wakker was. Zelfs als de patiënt spontaan weer bij bewustzijn komt, dient een bewusteloze patiënt intensief geobserveerd te worden.

De belemmeringen die door Propofol Spiva worden veroorzaakt, worden meestal niet langer dan 12 uur waargenomen. Bij de uitleg van het effect van Propofol Spiva op de patiënt, en bij het geven van de volgende adviezen, dient de arts rekening te houden met de soort ingreep, de gelijktijdige medicatie, de leeftijd en de toestand van de patiënt.

- De patiënt dient alleen naar huis terug te keren wanneer hij of zij door iemand anders wordt begeleid.
- De patiënt dient te worden geïnformeerd over wanneer hij of zij weer handmatige activiteiten of activiteiten die behendigheid vereisen/riskante activiteiten (bv. het besturen van een motorvoertuig) kan uitvoeren.
- De patiënt moet erop worden gewezen dat de inname van andere sedativa (bv. benzodiazepine, opiaten, alcohol) de belemmeringen kan verlengen en versterken.

Net zoals bij andere intraveneuze anesthetica dient Propofol Spiva te worden toegediend op een langzamere manier dan gebruikelijk en dient men vooral voorzichtig te zijn bij patiënten met cardiale, respiratoire, nier- of leverfunctiestoornissen alsmede bij hypovolemie en een slechte algemene gezondheid (zie rubriek 4.2).

Insufficiëntie van het hart, de bloedsomloop en de longen alsmede hypovolemie dienen, indien mogelijk, te worden gecompenseerd voordat het geneesmiddel wordt toegediend.

Bij patiënten met ernstige hartschade moet Propofol Spiva met de nodige zorg en in combinatie met intensieve bewaking worden toegediend.

Door een aanzienlijke verlaging van de bloeddruk kan het nodig zijn om plasmasubstituten, mogelijk vasoconstrictors, toe te dienen en de toediening van Propofol Spiva te vertragen. Bij patiënten met verminderde coronaire of cerebrale perfusie of met hypovolemie dient rekening te worden gehouden met een mogelijke massieve daling van de bloeddruk. De propofolklaring is afhankelijk van de bloeddorstrooming. Daarom zal de propofolklaring ook zijn verminderd als tegelijkertijd geneesmiddelen worden gebruikt die de cardiac output reduceren.

Propofol heeft geen vagolytische activiteit. Het gebruik wordt geassocieerd met bradycardie met een soms ernstige afloop (hartstilstand). Daarom dient bij patiënten met een reeds bestaande hoge vagale tonus of patiënten die Propofol Spiva krijgen toegediend met andere geneesmiddelen die de hartslag kunnen verlagen, de intraveneuze toediening van een anticholinergicum vóór of tijdens anesthesie met Propofol Spiva te worden overwogen.

Indien Propofol Spiva wordt toegediend aan een patiënt met epilepsie, is de kans op optreden van convulsies aanwezig.

Vóór herhaald of langer (> 3 uur) gebruik van propofol bij jonge kinderen (< 3 jaar) en zwangere vrouwen dienen te worden overwogen, omdat bij preklinische onderzoeken gevallen van neurotoxiciteit werden gemeld (zie rubriek 5.3).

Pediatrie patiënten

Het gebruik van Propofol Spiva bij pasgeborenen wordt niet aanbevolen omdat deze patiëntenpopulatie onvoldoende is geëvalueerd. Uit farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) blijkt dat de klaring van propofol bij pasgeborenen aanzienlijk is verlaagd met een aanzienlijke inter-individuele variatie. Bij het gebruik van doseringen die voor oudere kinderen worden aanbevolen, zou een overdosis kunnen ontstaan en tot ernstige circulatoire depressie en ademhalingsdepressie kunnen leiden (zie rubriek 4.8).

Propofol mag niet worden gebruikt voor de sedatie van patiënten van 16 jaar of jonger op de intensive care-afdeling, omdat de veiligheid en werkzaamheid van propofol niet is aangetoond voor sedatie in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.3).

Opmerkingen voor afdelingen intensive care

Het gebruik van propofol-emulsie-infusen voor sedatie op de intensive care-afdeling wordt in verband gebracht met een reeks metabole stoornissen en orgaanfalen, die overlijden kunnen veroorzaken.

Daarnaast is ook een combinatie van de volgende bijwerkingen gemeld: metabole acidose, rhabdomyolyse, hyperkaliëmie, hepatomegalie, nierfalen, hyperlipidemie, hart-aritmieën, Brugadatype ECG (zadel- of tentvormige stijgingen van het ST-segment in de rechter precordiale afleidingen [V1-V3] en coved T-wave) en/of snel progressief hartfalen dat meestal niet reageerde op inotropie-ondersteunende behandeling.

De combinatie van deze voorvallen wordt ook wel 'propofolinfusiesyndroom' genoemd. Deze voorvallen werden het vaakst waargenomen bij patiënten met ernstig hoofdletsel en bij kinderen met infecties van de luchtwegen, die hogere doseringen hadden ontvangen dan aanbevolen voor volwassenen voor sedatie op de intensive care-afdeling.

De volgende factoren worden beschouwd als belangrijke risicofactoren voor de ontwikkeling van deze complicatie: lage zuurstofsaturatie in het weefsel, ernstige neurologische schade en/of sepsis; hoge doseringen van een of meer van de hieronder vermelde geneesmiddelen: vasoconstrictors, steroïden, inotrope middelen en/of propofol (meestal bij een dosering van > 4 mg propofol/kg lichaamsgewicht per uur gedurende meer dan 48 uur).

De voorschrijvend arts dient zich bewust te zijn van deze mogelijke bijwerkingen bij patiënten met de bovengenoemde risicofactoren en moet het gebruik van propofol onmiddellijk staken als tekenen van de bovengenoemde symptomen ontstaan. Alle sedativa en geneesmiddelen die op de intensive care worden gebruikt, dienen zodanig te worden getitreerd dat de optimale zuurstoftoevoer wordt gegarandeerd en dat de hemodynamische parameters optimaal blijven. Aan patiënten met een verhoogde intracraniale druk dient een geschikte behandeling te worden gegeven ter ondersteuning van de cerebrale perfusiedruk tijdens deze verandering in de behandeling. De behandelend arts dient zoveel mogelijk ervoor te zorgen dat de aanbevolen dosering van 4 mg propofol/kg lichaamsgewicht per uur niet wordt overschreden.

Bijzondere aandacht is vereist bij patiënten met stoornissen in de vetstofwisseling of andere omstandigheden waarbij lipide-emulsies met zorg moeten worden gebruikt.

Monitoren van de bloedlipideconcentraties is raadzaam als Propofol Spiva wordt toegediend bij patiënten met een mogelijk risico op verhoogde bloedlipidewaarden. De toediening van Propofol Spiva moet aangepast worden bij tekenen van een stoornis in het vetmetabolisme. Als de patiënt gelijktijdig parenteraal andere lipiden krijgt toegediend, moet de hoeveelheid verminderd worden naar gelang de hoeveelheid lipiden die toegediend wordt met Propofol Spiva. 1,0 ml Propofol Spiva bevat 0,1 g vet.

Aanvullende voorzorgsmaatregelen

Patiënten met mitochondriale aandoeningen dienen voorzichtig te worden behandeld. Bij deze patiënten zou de ziekte kunnen verslechteren als anesthesie bij hen wordt toegepast of een chirurgische procedure of behandeling op de intensive care wordt uitgevoerd. Bij deze patiënten wordt de instandhouding van een normale lichaamstemperatuur, toediening van koolhydraten en voldoende hydratering aanbevolen. De vroege tekenen van een verslechtering van een mitochondriale aandoening en 'propofolinfusiesyndroom' kunnen op elkaar lijken.

Propofol Spiva bevat geen antimicrobiële conserveringsmiddelen en de groei van micro-organismen wordt door zijn samenstelling vergemakkelijkt.

Wanneer Propofol Spiva in combinatie met lidocaïne wordt toegediend, dient men erop te letten dat lidocaïne niet mag worden toegediend aan patiënten met erfelijke acute porfyrie.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per injectieflacon, dat wil zeggen dat

het in principe “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Propofol Spiva is compatibel met andere geneesmiddelen voor anesthesie (premedicatie, spierverslappers, inhalatie-anesthetica, analgetica, lokale anesthetica). Bij regionale anesthesieprocedures zijn wellicht kleinere doses Propofol Spiva nodig. Er zijn geen indicaties van ernstige interacties waargenomen.

Sommige van de genoemde geneesmiddelen kunnen de bloeddruk verlagen of de ademhaling onderdrukken zodat het gebruik van Propofol Spiva cumulatieve effecten kan hebben. Een ernstige hypotensie is gemeld na inductie van anesthesie met propofol bij patiënten die met rifampicine werden behandeld.

Als vóór de anesthesie ook opiaten worden toegediend, kan vaker en gedurende langere tijd apneu ontstaan.

Patiënten die valproaat innemen hebben lagere doses propofol nodig. Bij gelijktijdig gebruik kan overwogen worden de dosis propofol te verlagen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van propofol tijdens de zwangerschap is niet bewezen. Daarom dient Propofol Spiva alleen tijdens de zwangerschap te worden gebruikt indien dit absoluut noodzakelijk is. Propofol Spiva dringt door de placenta en kan in verband worden gebracht met de depressie van vitale functies bij pasgeborenen (zie ook rubriek 5.3). Propofol kan worden gebruikt tijdens een geïnduceerde abortus.

Hoge doses (meer dan 2,5 mg propofol/kg lichaamsgewicht voor inductie of 6 mg propofol/kg lichaamsgewicht per uur voor onderhoud van anesthesie) dienen te worden vermeden.

Bij dieronderzoek werd reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Uit onderzoeken bij vrouwen die borstvoeding geven, is gebleken dat propofol in kleine hoeveelheden in de moedermelk terechtkomt. Daarom moeten moeders hun borstvoeding uitstellen tot 24 uur na toediening van propofol en de betreffende moedermelk weggooien.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Na toediening van Propofol Spiva moet de patiënt voldoende lang geobserveerd worden. Patiënten moeten erop worden gewezen dat hun rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen enige tijd na toediening van Propofol Spiva kunnen zijn aangetast. De belemmeringen die door Propofol Spiva worden veroorzaakt, worden meestal niet langer dan 12 uur waargenomen (zie rubriek 4.4). De patiënt mag alleen naar huis terugkeren wanneer hij of zij door iemand anders wordt

begeleid en hij of zij mag geen alcohol drinken.

4.8 Bijwerkingen

De inductie en onderhoud van anesthesie en sedatie met propofol is over het algemeen mild met minimale aanwijzingen van excitatie. De meest frequente bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van anesthetica/sedativa zoals hypotensie en ademhalingsdepressie. Het type en de ernst en frequentie van deze bijwerkingen die bij patiënten tijdens het gebruik van propofol werden waargenomen, zijn afhankelijk van de gezondheidstoestand van de patiënt, het soort ingreep en de genomen therapeutische maatregelen. De frequentie van voorkomen van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);

Zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Met name de volgende bijwerkingen werden waargenomen:

Systeem/orgaanklassen	Frequentie-indicaties	Bijwerkingen
Immuunsysteem-aandoeningen	Zeer zelden	ernstige allergische reacties (anafylaxie), mogelijk met angio-oedeem, bronchospasme, erytheem en hypotensie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Metabole acidose ⁵ , hyperkaliëmie ⁵ , hyperlipidemie ⁵
Psychische stoornissen	Niet bekend	euforische stemming tijdens het ontwaken, misbruik en afhankelijkheid van het geneesmiddel ⁸
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Spontane bewegingen en spierspasmen tijdens de inductie van anesthesie, hoofdpijn tijdens het ontwaken
	Zelden	Gevoel van duizeligheid, koude rillingen en koud gevoel tijdens het ontwaken, epileptiforme bewegingen inclusief convulsies en opisthotonus tijdens inductie, onderhoud en ontwaken (zeer zelden uren of enkele dagen later)

	Zeer zelden	Postoperatieve bewusteloosheid (zie ook rubriek 4.4)
	Niet bekend	Onwillekeurige bewegingen
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie ¹
	Zeer zelden	Longoedeem
	Niet bekend	Aritmieën ⁵ , hartfalen ^{5,7}
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie ²
	Soms	Trombose en flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hyperventilatie en hoesten tijdens inductie van anesthesie, tijdelijke apneu tijdens inductie van anesthesie
	Soms	Hoesten tijdens onderhoudstherapie
	Zelden	Hoesten tijdens het ontwaken
	Niet bekend	Onderdrukte ademhaling (dosisafhankelijk)
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Vaak	Singultus tijdens de inductie, misselijkheid en braken tijdens het ontwaken
	Zeer zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatomegalie ⁵
		Hepatitis, acuut leverfalen ¹⁰
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en aandoeningen	Niet bekend	Rabdomyolyse ^{3,5}
Nier- en urine-wegaandoeningen	Zeer zelden	Verkleuring van de urine na langere toediening van Propofol Spiva
	Niet bekend	Nierfalen ⁵
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Seksuele disinhibitie
	Niet bekend	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Lokale pijn tijdens de eerste injectie ⁴
	Vaak	Opvliegers tijdens de inductie van anesthesie

	Zeer zelden	Ernstige weefselreacties en weefselnecrose ⁹ na verkeerde extravasculaire toepassing
	Niet bekend	Lokale pijn, zwelling na onopzettelijke extravasculaire toediening
Onderzoeken	Niet bekend	Brugada-type ECG ^{5,6}
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer zelden	Postoperatieve koorts

Na gelijktijdige toediening van lidocaïne kunnen de volgende bijwerkingen optreden: duizeligheid, braken, suf voelen, convulsies, bradycardie, aritmie en shock.

Sojaboonolie kan in zeer zeldzame gevallen allergische reacties veroorzaken.

- 1 Ernstige bradycardie is zelden; er zijn enkele geïsoleerde meldingen van progressie naar asystolie.
- 2 Soms kan hypotensie het gebruik van intraveneuze vochttoediening en een verlaging van de toedieningssnelheid van Propofol Spiva vereisen.
- 3 Er zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van rhabdomyolyse wanneer Propofol Spiva in hoge doseringen zoals 4 mg propofol/kg lichaamsgewicht per uur werd toegediend voor sedatie bij intensive care.
- 4 Dit kan grotendeels worden voorkomen door gelijktijdige toediening van lidocaïne en door toediening van het geneesmiddel in grotere aderen van de onderarm of de fossa cubitalis.
- 5 Een combinatie van deze voorvallen, ook wel 'propofolinfusiesyndroom' genoemd, komt voor bij ernstig zieke patiënten die meerdere andere risicofactoren voor de ontwikkeling van deze voorvallen hebben (zie ook rubriek 4.4).
- 6 Brugada-syndroom – het ECG toont een verhoogd ST-segment en dieper ingesneden T-golf.
- 7 Snel progressief hartfalen (in sommige gevallen met dodelijke afloop) bij volwassenen, dat meestal niet kon worden behandeld met inotropie-ondersteunende behandeling.
- 8 Misbruik en afhankelijkheid van propofol, hoofdzakelijk bij beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.
- 9 Necrose is gemeld als de levensvatbaarheid van het weefsel was aangetast.
- 10 Zowel na langdurige als na kortdurende behandeling en bij patiënten zonder onderliggende risicofactoren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een overdosering kan leiden tot circulatoire en respiratoire depressie. Apneu vereist kunstmatige beademing. Bij circulatoire depressie dienen de gebruikelijke maatregelen te worden genomen, d.w.z. het hoofd van de patiënt in een lagere positie leggen en/of toedienen van plasmavervangingsmiddelen en vasoconstrictors.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige algemene anesthetica, ATC-code: NO1AX10.

Na intraveneuze injectie van Propofol Spiva ontstaat snel een hypnose-effect. De inductietijd is afhankelijk van de injectiesnelheid en is meestal 30-40 seconden. De duur van het effect is kort vanwege de snelle metabolisatie en uitscheiding (4-6 minuten). Het werkingsmechanisme is niet helemaal opgehelderd, zoals bij alle algemene anesthetica. Het wordt echter verondersteld dat het sedatieve of anesthesie-effect van propofol ontstaat door de positieve beïnvloeding van het remmende effect van de neurotransmitter GABA via de ligand-gated GABA_A-receptoren.

Als de doseringsrichtlijnen worden opgevolgd, kan een klinisch relevante ophoping van propofol na meerdere herhaalde injecties of infusies worden uitgesloten.

Uit beperkte onderzoeken naar de werkingsduur van anesthesie met propofol bij kinderen blijkt dat de veiligheid en werkzaamheid ongewijzigd blijven tot een werkingsduur van 4 uur.

Literatuurverwijzingen over het gebruik van propofol bij kinderen geven ook aan dat de veiligheid en werkzaamheid van propofol niet veranderen wanneer het bij langere behandelingen wordt gebruikt.

De meeste patiënten worden snel en in een duidelijk bewuste toestand wakker.

De af en toe waargenomen bradycardie en verlaagde bloeddruk bij de inductie van anesthesie worden zeer waarschijnlijk veroorzaakt door een centraal vagotonisch effect of door een remming van de activiteit van het sympathisch zenuwstelsel. De bloedsomloop wordt meestal weer normaal bij voortzetting van de anesthesie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Propofol is tot 98 % gebonden aan plasmaproteïne.

Na intraveneuze toediening wordt de aanvankelijke progressie van de bloedconcentratie (alfafase) gekenmerkt door een grote daling vanwege de snelle verspreiding in het organisme. De halfwaardetijd van de alfafase is 1,8-4,1 minuten.

De daling van de bloedconcentratie is langzamer tijdens de eliminatie- of bètafase. De halfwaardetijd van deze fase werd berekend op 34 tot 64 minuten.

Een zogenaamd diep compartiment kan tijdens een langere observatieperiode worden vastgesteld. De halfwaardetijd van deze fase (gammafase) van de bloedconcentratie is 184-382 minuten.

Het aanvankelijke distributievolume V is 22-76 liter, terwijl het totale distributievolume $V_{d\beta}$ 387-1,587 liter is.

Propofol heeft een groot distributievolume en wordt snel uit het lichaam verwijderd (totale klaring: 1,5-2 l/min). De eliminatie vindt plaats via metabolisatie, hoofdzakelijk in de lever, waarna de inactieve conjugaten van propofol en het bijbehorende hydroquinon worden gevormd die afhankelijk van de bloedstroom via de nieren worden uitgescheiden.

Na een eenmalige, intraveneuze dosis van 3 mg/kg steeg de propofolklaring per kg lichaamsgewicht afhankelijk van de leeftijd van de patiënt als volgt: de gemiddelde klaring bij pasgeborenen < 1 maand (n=25), was 20 ml/kg/min. Dit was duidelijk lager vergeleken met oudere kinderen (n=36, leeftijd tussen 4 maanden en 7 jaar). Daarnaast was de interindividuele variatie aanzienlijk bij pasgeborenen (variërend van 3,7-78 ml/kg/min). Vanwege deze beperkte hoeveelheid onderzoeksresultaten, die op een grote mate van variabiliteit wijzen, kan voor deze leeftijdsgroep geen doseringsaanbeveling worden gegeven.

Bij oudere kinderen was de gemiddelde propofolklaring na één bolusinjectie van 3 mg propofol/kg 37,5 ml/kg/min bij kinderen tussen 4 en 24 maanden (n=8), 38,7 ml/kg/min bij kinderen tussen 11 en 43 maanden (n=6), 48 ml/kg/min bij kinderen tussen 1 en 3 jaar (n=12) en 28,2 ml/kg/min bij kinderen tussen 4 en 7 jaar (n=10). Ter vergelijking: de gemiddelde klaring bij volwassenen was 23,6 ml/kg/min (n=6).

Propofol wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd. Glucuroniden van het propofol en glucuroniden alsmede sulfaatconjugaten van 2,6-diisopropyl-1,4-quinol worden als metaboliëten gevonden. 40 % van de toegediende dosis is aanwezig in de vorm van glucuronide van propofol. Alle metaboliëten zijn inactief. Ongeveer 88 % van het toegediende propofol wordt uitgescheiden in de urine in de vorm van metaboliëten en ongeveer 0,3 % is onveranderd in de ontlasting aanwezig.

Biobeschikbaarheid:

Intraveneuze toediening: 100 %

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

De intraveneuze LD₅₀ bij muizen is 53 en bij ratten 42 mg propofol/kg lichaamsgewicht.

Chronische toxiciteit

Chronische toxiciteitsonderzoeken werden uitgevoerd bij ratten en honden. Doses van 10-30 mg propofol/kg lichaamsgewicht werden dagelijks of 2-3 keer per week gedurende maximaal één maand als een infusie toegediend. Daarbij werden geen indicaties van toxische effecten of pathologische veranderingen vastgesteld.

Mutageen effect

Tijdens in-vitro onderzoeken bij *Salmonella thyphimurium* (Ames-test) en *Saccharomyces cerevisiae* alsmede tijdens in-vivo onderzoeken bij muizen en Chinese hamsters werden geen indicaties van een mutageen effect waargenomen.

Reproductietoxiciteit

Propofol Spiva dringt door de placenta. Bij toxiciteitsonderzoeken bij embryo's van ratten en konijnen werd geen indicatie van een teratogeen effect waargenomen.

Gepubliceerde dierenstudies (inclusief primaten) met doses die leiden tot lichte tot matige anesthesie toonden aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese resulteert in celverlies van het zich ontwikkelende brein, wat geassocieerd kan worden met langdurige cognitieve beperkingen. De klinische betekenis van deze niet-klinische bevindingen is onbekend.

Propofol Spiva komt in de moedermelk terecht. Er is geen ervaring met mensen met gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Carcinogeniciteit

Langetermijnonderzoeken naar de kans op het veroorzaken van tumoren zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geraffineerde sojaboonolie.
Triglyceriden met middellange vetzuurketens.
Glycerol.
Ei-lecithine.
Natriumoleaat.
Natriumhydroxide (voor pH aanpassing).
Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

De spierverslappers atracurium en mivacurium mogen niet worden toegediend via dezelfde infuuslijn als Propofol Spiva zonder deze eerst te spoelen (zie ook rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Na eerste opening: direct gebruiken.

De chemische en fysische stabiliteit van het medicijn tijdens gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij 25°C

Houdbaarheid na verdunning: Het mengsel dient aseptisch te worden bereid (met behoud van gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden) direct vóór de toediening en moet

binnen 12 uur na bereiding worden toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon (type II glas) van 20 ml met een grijze stop van broombutylrubber en een aluminium kapje met plastic flip-off dop, verpakt in 1, 5 of 10 eenheden.

Kleurloze glazen injectieflacon (type II glas) van 50 ml met grijze stop van broombutylrubber en een aluminium kapje met plastic flip-off dop, verpakt in 1 of 10 eenheden

Kleurloze glazen injectieflacon (type II glas) van 100 ml met grijze stop van broombutylrubber en een aluminium kapje met plastic flip-off dop, verpakt in 1 of 10 eenheden

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Schudden voor gebruik.

Propofol Spiva mag alleen verdund worden met de volgende producten:

- glucose 50 mg/ml (5 %) oplossing voor injectie
- natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie
- natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18 %) en glucose 40 mg/ml (4%) oplossing voor injectie
- conserveermiddelvrije lidocaine 10 mg/ml (1 %) oplossing voor injectie (zie rubriek 4.2 “Wijze en duur van toediening” “Infuus van verdund Propofol Spiva”).
- De uiteindelijke concentratie Propofol mag niet lager zijn dan 2 mg/ml.

Tevens is gelijktijdige toediening van Propofol Spiva samen met glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie of natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18 %) en glucose 40 mg/ml (4%) oplossing voor injectie via een Y-connector dichtbij de injectieplaats mogelijk.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter B.V.

Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 106061

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 november 2011

Datum van laatste verlenging: 28 april 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 5 augustus 2024