SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius, emulsie voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml emulsie bevat 10 mg propofol

Elke voorgevulde spuit van 10 ml bevat 100 mg propofol
Elke voorgevulde spuit van 20 ml bevat 200 mg propofol
Elke voorgevulde spuit van 50 ml bevat 500 mg propofol

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke ml emulsie bevat:

sojabonenolie, geraffineerd	50 mg
natrium	max. 0,06 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit.
Witte olie-in-water emulsie.

pH van de emulsie:	7,5 – 8,5
Osmolaliteit van de emulsie:	270-330 mosmol/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius is een kortwerkend intraveneus algeheel anestheticum voor:

- de inductie en het onderhoud van algehele anesthesie bij volwassenen, adolescenten en kinderen >1 maand
- sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen, alleen of in combinatie met lokale of regionale anesthesie bij volwassenen en kinderen > 1 maand
- sedatie van geventileerde patiënten > 16 jaar op intensive-care afdeling

4.2 Dosering en wijze van toediening

Propofol MCT/LCT Fresenius mag alleen worden toegediend in ziekenhuizen en goed uitgeruste dagklinieken door artsen, gespecialiseerd in anesthesie of de behandeling van patiënten op de intensive care afdeling.
Continue bewaking van de circulatie en de ademhaling (bijvoorbeeld ECG, puls-oxymetrie) is noodzakelijk. Voorzieningen ter voorkoming van luchtwegobstructie, beademingsapparatuur en andere reanimatievoorzieningen moeten steeds onmiddellijk beschikbaar zijn.

Voor sedatie tijdens chirurgische en diagnostische procedures dient Propofol MCT/LCT Fresenius niet worden toegediend door de persoon die de chirurgische of diagnostische ingreep uitvoert.

De dosis van Propofol MCT/LCT Fresenius wordt individueel bepaald en is gebaseerd op de respons van de patiënt en de gebruikte premedicatie.

Aanvullende analgetica zijn meestal nodig in combinatie met Propofol MCT/LCT Fresenius.

Dosering

Algemene anesthesie bij volwassenen

Inductie van de anesthesie:

Voor inductie van de anesthesie moet Propofol MCT/LCT Fresenius worden getitreerd (20 – 40 mg propofol elke 10 seconden) ten opzichte van de reactie van de patiënt tot klinische signalen het intreden van de anesthesie aangeven.

De gebruikelijke dosering bij volwassenen tot 55 jaar is 1,5 – 2,5 mg propofol/kg lichaamsgewicht.

Bij oudere patiënten en bij patiënten met een ASA (American Society of Anesthesiologists)-classificatie III of IV, in het bijzonder patiënten met een verminderde hartfunctie, zal de behoefte meestal minder zijn en kan de totale dosis Propofol MCT/LCT Fresenius worden gereduceerd tot een minimum van 1 mg propofol/kg lichaamsgewicht. Bij deze patiënten is het aangewezen om een lagere toedieningssnelheid te gebruiken van Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius (ongeveer 2 ml van de 10 mg/ml emulsie (20 mg propofol) per 10 seconden).

Onderhoud van de anesthesie:

De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius als continu infuus of als herhaalde bolus injectie.

Voor het onderhoud van de anesthesie worden over het algemeen doses van 4-12 mg propofol/kg lichaamsgewicht/uur gegeven. Tijdens minder zware chirurgische ingrepen zoals minimale invasieve chirurgie, kan een lagere onderhoudsdosis van ongeveer 4 mg propofol/kg lichaamsgewicht/uur voldoende zijn.

Bij oudere patiënten, bij patiënten in een slechte algemene conditie, bij patiënten met een verzwakte hartfunctie of bij patiënten met hypovolemie en bij patiënten met een ASA-classificatie III of IV, mag de dosis van Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius verder gereduceerd worden, afhankelijk van de toestand van de patiënt en van de wijze van toediening van het anestheticum.

Voor onderhoud van de anesthesie met Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius door middel van herhaalde bolusinjectie dient in overeenstemming met klinische vereisen 25 tot 50 mg propofol gegeven te worden (= 2,5 – 5 ml Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius).

Snelle bolus toediening (enkelvoudig of herhaald) met Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius mag niet worden gebruikt bij ouderen omdat dit tot cardiopulmonaire depressie kan leiden.

Algemene anesthesie van kinderen vanaf 1 maand

Inductie van de anesthesie:

Voor de inductie van de anesthesie wordt aanbevolen om Propofol MCT/LCT Fresenius langzaam te titreren tot klinische signalen het intreden van de anesthesie aangeven. De dosis dient te worden aangepast aan de leeftijd en/of het lichaamsgewicht. Kinderen ouder dan 8 jaar hebben doorgaans 2,5 mg Propofol MCT/LCT Fresenius/kg lichaamsgewicht nodig voor de inductie van de anesthesie. Bij jongere kinderen, in het bijzonder bij een leeftijd tussen 1 maand en 3 jaar oud, kunnen hogere doses noodzakelijk zijn (2,5 - 4 mg/kg lichaamsgewicht).

Onderhoud van de anesthesie:

De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Propofol MCT/LCT Fresenius als een infuus of via herhaalde bolus injectie om het vereiste niveau van anesthesie te handhaven. De vereiste toedieningssnelheid varieert aanzienlijk tussen individuele patiënten, maar met snelheden van ongeveer 9-15 mg/kg/uur wordt gewoonlijk een toereikende mate van anesthesie bereikt. Bij jongere kinderen, vooral met een leeftijd tussen 1 maand en 3 jaar, kunnen hogere doses noodzakelijk zijn.

Voor ASA III en IV patiënten worden lagere doseringen aanbevolen (zie ook rubriek 4.4).

Sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen bij volwassen patiënten

Ter verkrijging van sedatie tijdens chirugische en diagnostische ingrepen moet de dosering en toedieningssnelheid worden aangepast aan de klinische respons. Als inleiding van de sedatie hebben de meeste patiënten 0,5 – 1 mg propofol / kg lichaamsgewicht nodig gedurende 1 – 5 minuten. Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door het titreren van een Propofol MCT/LCT Fresenius infuus tot het gewenste niveau van sedatie. Voor de meeste patiënten is 1,5 – 4,5 mg propofol / kg lichaamsgewicht / uur nodig. Wanneer een snelle toename van het sedatieniveau is vereist, kan het infuus worden aangevuld met een bolustoediening van 10 – 20 mg propofol (1 - 2 ml Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius).

Bij patiënten ouder dan 55 jaar en bij patiënten met ASA graad III of IV, kan het noodzakelijk zijn de dosering van Propofol MCT/LCT Fresenius en toedieningssnelheid te verlagen.

Sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen bij kinderen ouder dan 1 maand

Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 3 jaar. De dosering en toedieningssnelheid moeten worden aangepast aan het vereiste sedatieniveau en de klinische respons. Als inleiding van de sedatie hebben de meeste patiënten 1 - 2 mg propofol / kg lichaamsgewicht nodig. Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door het titreren van een Propofol MCT/LCT Fresenius infuus tot het gewenste niveau van sedatie. Voor de meeste patiënten is 1,5 – 9 mg propofol / kg / uur nodig. Voor Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius, kan de infusie worden aangevuld met bolus toediening tot 1 mg/kg lichaamsgewicht indien een snelle toename in de diepte van de sedatie vereist is.

Voor ASA III en IV patiënten kunnen lagere doseringen noodzakelijk zijn.

Sedatie ten behoeve van patiënten ouder dan 16 jaar tijdens intensive care (IC)

Wanneer Propofol MCT/LCT Fresenius wordt gebruikt voor sedatie van beademde patiënten tijdens intensive care (IC) , moet het worden toegediend als continu infuus. De dosis moet worden aangepast aan het vereiste niveau van sedatie. Gewoonlijk wordt een toereikende sedatie bereikt met een toedieningssnelheid van ongeveer 0,3 tot 4,0 mg propofol/kg lichaamsgewicht/uur. Infuussnelheden van meer dan 4,0 mg propofol/kg lichaamsgewicht/uur worden niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Toediening van propofol via een target controlled infusion (TCI) systeem voor sedatie tijdens intensive care (IC) wordt niet geadviseerd.

Duur van de toediening
De toedieningsduur mag maximaal 7 dagen zijn

Wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.
Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Alle resterende ongebruikte emulsie moet worden weggegooid.

De voorgevulde spuiten moeten voor gebruik worden geschud.
Indien er na het schudden 2 lagen kunnen worden onderscheiden, mag de emulsie niet worden gebruikt.
Enkel homogene oplossingen en onbeschadigde voorgevulde spuiten mogen worden gebruikt.

Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius kan als infuus onverdund of verdund worden toegediend (voor verdunning zie sectie 6.6).

Wanneer Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius wordt geïnfundeerd, is het aanbevolen om steeds instrumenten zoals een buret, druppelteller, spuitpomp (waaronder TCI systemen) of volumetrische infuuspomp te gebruiken om de infuussnelheid te controleren.

Propofol MCT/LCT Fresenius is een lipidenemulsie die geen conserveermiddelen bevat waardoor een snelle groei van micro-organismen kan bevorderd worden.

De emulsie dient, onmiddellijk na het openen van de spuit, op een aseptische wijze in een toedieningsset opgetrokken te worden. De toediening moet onmiddellijk gebeuren.

Zowel Propofol MCT/LCT Fresenius als het infusiemateriaal moeten gedurende de hele infusieperiode aseptisch blijven. Geneesmiddelen of vloeistoffen die worden toegevoegd aan de Propofol MCT/LCT Fresenius infusielijn moeten dicht bij de plaats van de canule toegevoegd worden door gebruik te maken van een Y-connector of een 3-wegen klep. Voor instructies voor de gelijktijdige toesiening met het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

Propofol MCT/LCT Fresenius mag niet worden toegediend met behulp van een microbiologische filter.

Propofol MCT/LCT Fresenius en elk infusiemateriaal dat Propofol MCT/LCT Fresenius bevat, zijn bedoeld voor **éénmalig** gebruik bij **één** patiënt. De resterende oplossing van Propofol MCT/LCT Freseniusmoet na gebruik worden vernietigd.

Infusie van onverdund Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius
Zoals gebruikelijk voor lipidenemulsies, mag de infusie van onverdund Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius via één infusieset niet langer duren dan 12 uur. Na 12 uur moeten de infusieset en spuit met Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius worden verwijderd of, indien nodig, worden vervangen.

Infusie van verdund Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius
Voor de toediening van verdund Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius met infuus, dienen steeds buretten, druppeltellers of infusiepompen worden gebruikt om de infusiesnelheid te controleren en het risico op accidentele ongecontroleerde infusie van grote volumes verdund Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius te vermijden. Dit risico dient in beschouwing te worden genomen bij de beslissing voor de maximale dilutie bij het gebruik van een buret.

Om de pijn bij injectie te verminderen, kan lidocaïne rechtstreeks worden geïnjecteerd voor het gebruik van Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius(zie rubriek 4.4). Als alternatief kan Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius, onmiddellijk voor gebruik worden gemengd met bewaarmiddel-vrij lidocaïne injectie (20 delen Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius op ten hoogste 1 deel 1% lidocaïne injectieoplossing onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische wijze. Het mengsel moet binnen de 6 uur na bereiding worden toegediend.

Spierrelaxantia, zoals atracurium en mivacurium, kunnen enkel via hetzelfde infusiesysteem als dit van Propofol MCT/LCT Fresenius worden toegediend nadat het gespoeld is.

Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius zal worden geïnjecteerd in een ader manueel of door elektrische pompen. Bij gebruik van elektrische pompen, moet de juiste compatibiliteit worden gewaarborgd.
10 ml en 20 ml glazen spuiten en 10 ml plastic spuiten zijn geschikt voor handmatig gebruik en dienen niet gebruikt te worden met een pomp. 10 ml en 20 ml glazen spuiten mogen tevens niet

gebruikt worden met een needle-free verbinding, met uitzondering van een standaard slang of 3-weg kranen om breken of verstopping van de connector te voorkomen.
Wanneer verstopping of breken wordt waargenomen, moet de voorgevulde spuit weggegooid worden en dient er een nieuwe spuit gebruikt te worden

Gebruik van de voorgevulde spuiten (bij voorgemonteerde spuiten kan stap 2 overgeslagen worden):
Steriliteit moet worden gewaarborgd. De buitenkant van de spuit en de plunjerstang zijn niet steriel!

1) Neem de spuit uit de verpakking en schud de spuit.
2) Maak de plunjerstang vast door deze met de klok mee vast te schroeven in de spuit
3) Verwijder het afdekdopje van de spuit en sluit de infuuslijn, naald of cannula aan op de spuit. Verwijder de luchtbel (een kleine bel kan overblijven) en de kant-en-klare spuit kan worden geïnstalleerd in de pomp of manueel gebruikt worden.

Target Controlled Infusion – Toediening van Propofol MCT/LCT Fresenius via pompen (uitsluitend voor 20 ml plastic spuiten en 50 ml plastic spuiten):
De toediening van Propofol MCT/LCT Fresenius via een Target Controlled Infusion (TCI) systeem is uitsluitend bestemd voor inductie en onderhoud van algemene anesthesie bij volwassenen. Het wordt niet aangeraden voor sedatie op de intensive care afdeling of sedatie voor chirurgische of diagnostische procedures.

Propofol MCT/LCT Fresenius kan worden toegediend door een Target Controlled Infusion systeem met de juiste Target Controlled Infusion software geïntegreerd. Gebruikers moeten vertrouwd zijn met de gebruikershandleiding van de infusiepomp, en met de toediening van Propofol MCT/LCT Fresenius via Target Controlled Infusion.
Het systeem geeft de anesthesist of intensivist de mogelijkheid om een gewenste snelheid van inductie en diepte van de anesthesie te bereiken en te controleren door het instellen en aanpassen van de (voorspelde) targetconcentraties van propofol in het plasma en/of de effect-site concentraties van propofol.

Verschillende modaliteiten van de verschillende pompsystemen moeten in overweging worden genomen, dit wil zeggen dat het Target Controlled Infusion-systeem zou kunnen aannemen dat de initiële concentratie van propofol in het bloed van de patiënt nul is. Daarom kan het bij patiënten die al eerder propofol hebben toegediend gekregen noodzakelijk zijn een lagere initiële targetconcentratie te selecteren wanneer er wordt begonnen met Target Controlled Infusion. Op dezelfde manier wordt een directe hervatting van de Target Controlled Infusion niet aanbevolen wanneer de pomp werd uitgeschakeld.

Richtlijnen voor targetconcentraties van propofol worden hieronder gegeven. Met het oog op interpatiënt variabiliteit in de farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol, dient de targetconcentratie van propofol getriteerd te worden naar aanleiding van de respons van de patiënt om de benodigde anesthesie-diepte te bereiken, zowel bij patiënten die pre-medicatie hebben ontvangen als bij patiënten die geen pre-medicatie hebben ontvangen.

Inductie en onderhoud van de algemene anesthesie gedurende target controlled infusion
Bij volwassen patiënten jonger dan 55 jaar kan algemene anesthesie gewoonlijk worden geïnduceerd met targetconcentraties van propofol rond 4 tot 8 microgram/ml. Voor patiënten

die pre-medicatie hebben ontvangen wordt een initiële targetconcentratie van 4 microgram/ml aangeraden, terwijl voor patiënten die geen pre-medicatie hebben ontvangen een initiële targetconcentratie van 6 microgram/ml wordt aangeraden. De tijd die nodig is voor inductie ligt over het algemeen tussen de 60 en 120 seconden. Hogere initiële targetconcentraties zorgen voor een snellere inductie van de anesthesie, maar kunnen gepaard gaan met een meer uitgesproken hemodynamische en respiratoire depressie.

Lagere initiële targetconcentraties dienen te worden gebruikt bij patiënten ouder dan 55 jaar en bij patiënten met ASA graad 3 of 4. De targetconcentratie kan dan in stappen van 0,5 tot 1,0 microgram/ml per minuut worden verhoogd om een geleidelijke inductie van de anesthesie te bereiken.

Aanvullende analgesie is gewoonlijk vereist en de tegelijkertijd toegediende hoeveelheid analgesie bepaalt de mate waarin de targetconcentraties voor onderhoud van anesthesie kunnen worden verminderd. Targetconcentraties van propofol rond 3 tot 6 microgram/ml zijn gewoonlijk voldiende om bevredigende anesthesie te onderhouden.

De voorspelde concentratie van propofol bij het ontwaken is in het algemeen rond 1 tot 2 microgram/ml en wordt beïnvloed door de hoeveelheid analgesie die de patiënt gedurende onderhoud van de anesthesie heeft ontvangen.

Sedatie gedurende intensive care (IC) *(target controlled infusion niet aanbevolen)*
Targetconcentraties van propofol in het bloed zijn in het algemeen vereist rond 0,2 – 2,0 microgram/ml. De toediening zou moeten beginnen bij een lage doelwaarde en deze dient te worden getritreerd tegen de respnos van de patiënt om de gewenste diepte van de anesthesie te bereiken.

4.3 Contra-indicaties

Propofol is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor propofol of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius bevat sojaolie en mag niet gebruikt worden bij patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

Propofol mag niet gebruikt worden bij patiënten van 16 jaar of jonger voor sedatie op de afdeling intensive care (IC) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Propofol moet worden toegediend door mensen die opgeleid zijn in de anesthesie (of, waar van toepassing, artsen die opgeleid zijn in de zorg voor patiënten op de afdeling intensive care (IC)).

De patiënten moeten voortdurend in de gaten worden gehouden, en de voorzieningen om de luchtwegen open te houden, voor een kunstmatige beademing, zuurstofverrijking en andere reanimatievoorzieningen moeten te allen tijde meteen voorhanden zijn. Propofol mag niet worden toegediend door de persoon die de diagnostische of chirurgische procedure uitvoert.

Er is melding gemaakt van misbruik en afhankelijkheid van propofol, voornamelijk door beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg. Net als bij andere anesthetica kan het gebruik van propofol zonder behandeling van de luchtwegen leiden tot fatale respiratoire complicaties.

Wanneer propofol wordt toegediend voor bewuste sedatie, voor chirurgische en diagnostische procedures, moeten de patiënten voortdurend worden gecontroleerd op vroege tekenen van hypotensie, obstructie van de luchtwegen en zuurstofdesaturatie.

Zoals bij andere sedativa kunnen bij patiënten onvrijwillige bewegingen optreden wanneer propofol wordt gebruikt voor sedatie tijdens operatieve procedures. Tijdens procedures waarvoor immobiliteit noodzakelijk is, kunnen deze bewegingen een gevaar betekenen voor de operatieplaats.

Alvorens de patiënt te ontslaan is voldoende tijd nodig om volledig herstel te waarborgen na gebruik van propofol. In zeer zeldzame gevallen kan het gebruik van propofol in verband worden gebracht met de ontwikkeling van een periode van postoperatieve bewusteloosheid, die gepaard kan gaan met een verhoogde spiertonus. Dit kan al dan niet worden voorafgegaan door een periode van slapeloosheid. Hoewel het herstel spontaan is, moet een bewusteloze patiënt met de juiste zorgen worden omringd.

De verzwakking door propofol is doorgaans niet meer waarneembaar na 12 uur. De effecten van propofol, de procedure, gelijktijdige medicatie, de leeftijd en de toestand van de patiënt moeten in aanmerking worden genomen wanneer patiënten advies wordt gegeven omtrent het volgende:

- dat het raadzaam is om door iemand vergezeld te worden wanneer ze de plek verlaten waar ze het middel toegediend hebben gekregen
- het tijdstip waarop ze taken die een vaardigheid vergen of riskante taken zoals het besturen van voertuigen mogen hervatten
- het gebruik van andere middelen die hen slaperig kunnen maken (bijv. benzodiazepinen, opiaten, alcohol)

Uitgestelde epilepsieaanvallen kunnen voorkomen, zelfs bij niet-epileptische patiënten. De vertraging kan variëren van enkele uren tot enkele dagen.

Speciale patiëntengroepen

Cardiale, circulatoire of pulmonaire insufficiëntie en hypovolemie
Net als met andere intraveneuze anesthetica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiale, respiratoire, renale of hepatische stoornissen of bij hypovolemische of verzwakte patiënten. **De klaring van propofol is afhankelijk van de bloeddoorstroming. Daarom heeft gelijktijdige medicatie die het hartdebiet reduceert ook een verlagend effect op de klaring van propofol.**

Cardiale, circulatoire of pulmonaire insufficiëntie en hypovolemie zouden voor de toediening van propofol moeten worden gecompenseerd.

Propofol mag niet worden toegediend bij patiënten met gevorderde hartinsufficiëntie of andere ernstige myocardiale stoornissen, tenzij met uiterste voorzichtigheid en onder intensieve monitoring.

Vanwege de hogere dosis die nodig is bij patiënten met ernstig overgewicht, moet het risico op hemodynamische effecten op het cardiovasculair systeem in overweging genomen worden.

Propofol heeft geen vagolytische activiteit en werd in verband gebracht met meldingen van bradycardie (in sommige gevallen ernstig) en ook asystolie. De intraveneuze toediening van een anticholinergicum voorafgaand aan de inductie of tijdens het onderhoud van de anesthesie moet worden overwogen, in het bijzonder in situaties waarbij de vagale tonus waarschijnlijk zal domineren of wanneer propofol wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die bradycardie kunnen veroorzaken.

Epilepsie
Na toediening van propofol aan epileptische patiënten, is er een risico op convulsies.

Bij epileptische patiënten kunnen met vertraging epileptiforme bewegingen optreden, deze vertraging kan variëren van enkele uren tot enkele dagen.

Voor anesthesie van een epileptische patiënt moet gecontroleerd worden of de patiënt hiervoor behandeld is. Hoewel verschillende studies de werkzaamheid in de behandeling van status epilepticus hebben aangetoond, kan de toediening van propofol bij epileptische patiënten het risico op aanvallen vergroten.

Het gebruik van propofol is niet aangeraden bij electroconvulsie therapie.

Patiënten met afwijkingen van het lipidenmetabolisme
De juiste zorg moet worden besteed aan patiënten die lijden aan afwijkingen van het lipidenmetabolisme of aan andere aandoeningen waarbij met de nodige voorzichtigheid lipidenemulsies moeten worden toegediend.

Patiënten met een hoge intracraniale druk
Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met een hoge intracraniale druk en een lage gemiddelde arteriële druk, aangezien er een risico bestaat op een significante afname van de intracerebrale perfusiedruk.

Pediatrische populatie
Het gebruik van propofol wordt niet aanbevolen bij pasgeborenen, omdat bij deze patiëntenpopulatie onvoldoende onderzoek werd verricht. Farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) tonen een aanzienlijke vermindering van de klaring bij neonaten met een zeer hoge interindividuele variabiliteit. Een relatieve overdosering kan optreden wanneer doseringen aanbevolen voor oudere kinderen worden toegediend, met ernstige cardiovasculaire depressie als gevolg.

Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius wordt niet aangeraden voor de algemene anesthesie bij kinderen jonger dan 1 maand.

Gezien de beperkte hoeveelheid aan beschikbare gegevens wordt het gebruik van target controlled infusion (TCI) in de pediatrische populatie jonger dan 2 jaar niet aangeraden.

Propofol mag niet gegeven worden aan patiënten jonger dan 16 jaar voor sedatie op de intensive-careafdeling, aangezien de veiligheid en werkzaamheid van propofol voor sedatie in deze leeftijdsgroep niet is aangetoond (zie rubriek 4.3).

Aanbevelingen betreffende de behandeling op de afdeling intensive care (IC)

Het gebruik van propofol emulsie infusies voor intensive care sedatie is in verband gebracht met een reeks metabole storingen en orgaansysteem falen wat kan leiden tot de dood. Er zijn meldingen ontvangen van combinaties van het volgende: metabole acidose, rabdomyolyse, hyperkaliëmie, hepatomegalie, nierfalen, hyperlipidemie, hartaritmieën, Brugada-type ECG (verhoogd ST-segment en holle T-golf) en een snel evoluerend hartfalen dat doorgaans niet reageerde op een inotrope ondersteunende behandeling. Naar combinaties van deze voorvallen werd verwezen als het Propofol-infusiesyndroom. Deze gebeurtenissen werden het vaakst gezien bij patiënten met ernstige hoofdwonden en kinderen met luchtweginfecties die doses kregen hoger dan de aanbevolen dosissen bij volwassenen voor sedatie in de intensive care (IC) .

De belangrijkste risicofactoren voor de ontwikkeling van deze voorvallen lijken te zijn: verminderde zuurstoftoevoer naar de weefsels; ernstig neurologisch letsel en/of sepsis; hoge doseringen van een of meer van de volgende farmacologische middelen: vasoconstrictoren, steroïden, inotropen en/of propofol (doorgaans na perioden van meer dan 48 uur met doseersnelheden groter dan 4 mg/kg/u).

Voorschrijvers moeten voor deze voorvallen op hun hoede zijn bij patiënten met de bovengenoemde risicofactoren en de toediening van propofol onmiddellijk staken bij het eerste optreden van de bovengenoemde tekenen Alle sedativa en geneesmiddelen die op de afdeling intensive care (IC) worden gebruikt, moeten worden getitreerd om een optimale zuurstoftoevoer en de hemodynamische parameters in stand te houden. Patiënten met een verhoogde intracraniële druk moeten op de gepaste wijze worden behandeld zodat ze de cerebrale perfusiedruk tijdens deze behandelingswijzigingen kunnen verdragen.

De behandelende artsen worden eraan herinnerd dat ze indien mogelijk de dosering van 4 mg/kg/u niet mogen overschrijden.

Patiënten met stoornissen in het vetmetabolisme moeten met de juiste zorgen worden omringd. Ook in andere omstandigheden waarbij lipidenemulsies met voorzichtigheid moeten worden gebruikt, moet omzichtig te werk worden gegaan.

Er wordt aangeraden de lipidengehaltes in het bloed te controleren als propofol wordt toegediend aan patiënten van wie vermoed wordt dat ze een specifiek risico op vetoverbelasting lopen. De toediening van propofol moet op de juiste manier worden aangepast als blijkt dat het vet onvoldoende uit het lichaam wordt verwijderd. Als de patiënt op hetzelfde moment andere intraveneuze lipiden krijgt, moet de hoeveelheid worden verminderd om rekening te houden met de hoeveelheid geïnfundeerde lipiden als onderdeel van de propofol-formulering; 1,0 ml van Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius bevat ongeveer 0,1 g vet.

Extra voorzorgsmaatregelen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een mitochondriale ziekte. Deze patiënten kunnen gevoelig zijn voor verergering van hun stoornis bij het ondergaan van anesthesie, chirurgie en intensive care zorg. Onderhoud van normothermie, toevoer van koolhydraten en goede hydratatie worden aanbevolen voor deze patiënten. De vroege symptomen van verergering van de mitochondriale ziekte en het 'propofol infusie syndroom' kunnen vergelijkbaar zijn.

Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius bevat geen antimicrobiële bewaarmiddelen en ondersteunt de groei van micro-organismen.

Wanneer propofol geaspireerd moet worden, moet het middel aseptisch in een toedieningssysteem worden opgezogen onmiddellijk nadat de spuit is geopend. Het middel moet meteen worden toegediend. Gedurende de infusieperiode moet asepsis behouden worden voor zowel propofol als de infusieapparatuur. Infusievloeistoffen die worden toegevoegd aan de propofol-lijn moeten vlakbij de plek waar de canule is geplaatst, worden toegediend. Propofol mag niet worden toegediend via een microbiologische filter.

Propofol en elke spuit die propofol bevat, zijn bestemd voor eenmalig gebruik bij één enkele patiënt. In overeenstemming met de vastgestelde richtlijnen voor andere lipidenemulsies mag één enkele infusie van propofol niet langer dan 12 uur duren. Op het einde van de procedure of na 12 uur, wat het eerste voltooid is, moeten zowel het reservoir van propofol als de infusielijn worden weggegooid, en indien van toepassing worden vervangen.

Pijn op de injectieplaats
Om de pijn op de injectieplaats gedurende de inductie van de anesthesie met Propofol MCT/LCT Fresenius te verminderen, mag lidocaine geïnjecteerd worden voor toediening van de propofol emulsie (zie rubriek 4.2).

Intraveneuze lidocaïne mag niet gebruikt worden bij patiënten met acute erfelijke porphyrie.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per 100 ml, d.i.vrijwel “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Propofol werd gebruikt in combinatie met spinale en epidurale anesthesie en met veelgebruikte premedicatie, neuromusculaire blokkers, inhalatieproducten en analgetica. Er werden geen farmacologische onverenigbaarheden aangetoond. Een lagere dosis propofol kan worden gebruikt wanneer de algemene anesthesie of sedatie in combinatie met regionale anesthesie technieken wordt toegepast.
Ernstige hypotensie werd gemeld na inductieanesthesie met propofol bij patiënten behandeld met rifampicine.

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines, parasympatholytica of inhalatie-anesthetica kan aanleiding geven tot een verlenging van de anesthesie en een vertraging van de ademhalingssnelheid.

Bij patiënten die midazolam gebruiken is waargenomen dat een lagere dosis propofol nodig was.Gelijktijdige toediening van propofol en midazolam leidt waarschijnlijk tot een

verhoogde sedatie en ademhalingsdepressie. Bij gelijktijdig gebruik moet een dosisverlaging van propofol worden overwogen.

Na supplementaire premedicatie met opioïden, kan het sedatieve effect van propofol versterkt en verlengd worden, en kan apneu optreden met verhoogde frequentie en gedurende een langere tijd.

Men moet er rekening mee houden dat simultaan gebruik van propofol en geneesmiddelen voor premedicatie, inhalatiemiddelen of analgetica, de anesthesie en cardiovasculaire bijwerkingen kunnen versterken.
Gelijktijdig gebruik van middelen die de werking van het centraal zenuwstelsel onderdrukken (zoals alcohol, algemene anesthetica, narcotische analgetica) zal hun sedatief effect versterken. Wanneer MCT/LCT Fresenius gecombineerd wordt met parenteraal toegediende middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, kunnen ernstige respiratoire en cardiovasculaire depressies optreden.

Na toediening van fentanyl kan de bloedspiegel van propofol tijdelijk verhoogd zijn met een stijging van het voorkomen van apneu.

Bradycardie en hartstilstand kunnen voorkomen na behandeling met suxamethonium of neostigmine.

Leuko-encefalopathie is gerapporteerd na toediening van lipidenemulsies zoals gebruikt voor Propofol 1% MCT/LCT Fresenius aan patiënten die ciclosporine innamen.

De behoefte aan een lagere dosis propofol is geconstateerd bij patiënten die valproaat innemen. Bij gelijktijdig gebruik kan een dosisverlaging van propofol in overweging genomen worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
De veiligheid van het gebruik van propofol tijdens de zwangerschap werd niet aangetoond. Propofol mag niet gegeven worden aan zwangere vrouwen, tenzij uiterst noodzakelijk. Propofol dringt door de placentabarrière heen en kan neonatale depressie veroorzaken. Propofol kan echter wel worden gebruikt tijdens een kunstmatig opgewekte abortus.
Hoge dosissen (meer dan 2,5 mg propofol/kg lichaamsgewicht voor inductie of meer dan 6 mg propofol/kg lichaamsgewicht/uur voor het onderhoud van de anesthesie) moeten worden vermeden.

Studies bij dieren toonden reproductieve toxiciteit aan (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Studies bij moeders die borstvoeding geven toonden aan dat kleine hoeveelheden propofol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom mogen vrouwen geen borstvoeding geven gedurende 24 uur na de toediening van propofol. De melk geproduceerd tijdens deze periode dient weggegooid te worden.

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

Patiënten moeten ingelicht worden dat het uitvoeren van taken die een vaardigheid vergen, zoals voertuigen besturen of machines bedienen, gedurende een bepaalde tijd na de toediening van propofol wat moeilijker kan verlopen.

Na toediening van Propofol MCT/LCT Fresenius moet de patiënt lang genoeg geobserveerd worden. De patiënt moet worden ontraden te rijden, machines te bedienen of in potentieel gevaarlijke situaties te werken. De patiënt moet onder begeleiding naar huis gaan en moet het advies krijgen om geen alcohol te gebruiken.

De verzwakking door propofol is doorgaans niet meer waarneembaar na 12 uur (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De inductie en instandhouding van de anesthesie of sedatie met propofol verlopen doorgaans vlot met minimaal bewijs van excitatie. De vaakst gemelde bijwerkingen door het geneesmiddel zijn bijwerkingen van een narcoticum/sedativum die op farmacologisch vlak te voorspellen zijn, zoals hypotensie. De aard, ernst en incidentie van ongewenste voorvallen bij patiënten die propofol krijgen, kunnen verband houden met de toestand van die patiënten en de operatieve of therapeutische procedures die worden uitgevoerd.

Tabel met bijwerkingen:

Systeem / orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden (<1/10 000)	Anafylaxie – kan angioedeem, bronchospasme, erytheem en hypotensie omvatten
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Frequentie niet bekend [9]	Metabole acidose [5], hyperkaliëmie [5], hyperlipidemie[5]
Psychische stoornissen	Frequentie niet bekend [9]	Euforische stemming, seksuele ontremming Drugsmisbruik en drugsverslaving [8]
Zenuwstelselaandoeningen	Soms (>1/100, <1/10)	Hoofdpijn tijdens de herstelperiode
	Zelden (>1/10 000, <1/1000)	Epileptiforme bewegingen waaronder convulsies en opisthotonus tijdens de inductie, instandhouding en herstel. Vertigo, rillen en koud hebben tijdens het herstel

	Zeer zelden (<1/10 000)	Postoperatieve bewusteloosheid
	Frequentie niet bekend [9]	Onwillekeurige bewegingen
Hartaandoeningen	Soms (>1/100, <1/10)	Bradycardie [1] en tachycardie tijdens inductie
	Zeer zelden (<1/10 000)	Longoedeem
	Frequentie niet bekend [9]	Hartaritmie [5], hartfalen [5], [7]
Bloedvataandoeningen	Soms (>1/100, <1/10)	Hypotensie [2]
	Zelden (>1/1000, <1/100)	Trombose en flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms (>1/100, <1/10)	Tijdelijke apneu, hoesten en hikken tijdens de inductie
	Frequentie niet bekend [9]	Ademhalingsdepressie (dosis afhankelijk)
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Soms (>1/100, <1/10)	Misselijkheid en braken tijdens de herstelperiode
	Zeer zelden (<1/10 000)	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Frequentie niet bekend [9]	Hepatomegalie [5] Hepatitis [11], acuut leverfalen[11]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Frequentie niet bekend [9]	Rabdomyolye [3], [5]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Frequentie niet bekend	Priapisme
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden (<1/10 000)	Verkleuring van de urine na langdurige toediening
	Frequentie niet bekend [9]	Nierfalen [5]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak (>1/10)	Lokale pijn bij inductie [4]
	Zeer zelden (<1/10 000)	Weefselnecrose [10] na accidentiële extravasculaire toediening

	Frequentie niet bekend (9)	Lokale pijn, zwelling, na accidentiële extravasculaire toediening
Onderzoeken	Frequentie niet bekend (9)	Brugada-type ECG (5), (6)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer zelden (<1/10 000)	Postoperatieve koorts

(1) Ernstige bradycardieën zijn zeldzaam. Er werden geïsoleerde gevallen gemeld van een progressie naar asystolie.

(2) Af en toe kan hypotensie het gebruik van intraveneuze vloeistoffen en een vermindering van de toedieningssnelheid van propofol vereisen.

(3) Er werden zeer zeldzame meldingen van rabdomyolyse gemaakt wanneer propofol werd gegeven in dosissen hoger dan 4 mg/kg/u voor de sedatie op de afdeling intensive care (IC) .

(4) Kan tot een minimum worden beperkt door de grotere aders van de voorarm en antecubitale fossa te gebruiken. Met Propofol 1% MCT/LCT Fresenius kan de lokale pijn ook tot een minimum worden beperkt door de gelijktijdige toediening van lidocaïne.

(5) Combinaties van deze voorvallen, het 'Propofol-infusiesyndroom' genoemd, kunnen worden opgemerkt bij ernstig zieke patiënten die vaak meerdere risicofactoren hebben voor de ontwikkeling van deze voorvallen, zie rubriek 4.4.

(6) Brugada-type ECG - verhoogd ST-segment en T-wave inversie in ECG.

(7) Snel evoluerend hartfalen (in sommige gevallen met fatale afloop) bij volwassenen. Het hartfalen reageerde in dergelijke gevallen doorgaans niet op een inotrope ondersteunende behandeling.

(8) Misbruik en geneesmiddelafhankelijkheid vooral door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

(9) Onbekend aangezien dit niet geschat kan worden met de beschikbare klinische gegevens

(10) Necrose werd gemeld als de weefsellevensvatbaarheid verminderd was.

(11) 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 nationale meldsysteem via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb via hun website, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Accidentele overdosis veroorzaakt waarschijnlijk cardiovasculaire en respiratoire depressie. Respiratoire depressie dient te worden behandeld met kunstmatige beademing met zuurstof. Bij cardiovasculaire depressie kan het nodig zijn het hoofd van de patiënt lager te leggen en in ernstige gevallen volumevergrotende middelen en vasopressoren toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anesthetica; Andere algemene anesthetica
ATC-code: NO1AX10

Werkingsmechanisme/Farmacodynamische effecten
Propofol (2,6-diisopropylfenol) is een kortwerkend algemeen anestheticum met een snelle werking. Afhankelijk van de infusiesnelheid bedraagt de tijd voor inductie van de anesthesie

30 tot 40 seconden. De werkingsduur na een enkelvoudige bolusinjectie is kort en duurt, ten gevolge van snel metabolisme en een snelle uitscheiding, 4 tot 6 minuten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Met het aanbevolen doseringsschema is er geen klinisch relevante accumulatie van propofol na herhaalde bolusinjectie of na infusie waargenomen. De patiënten komen snel weer bij bewustzijn.

Bradycardie en hypotensie kunnen incidenteel optreden tijdens de inductie van de anesthesie, waarschijnlijk door een gebrek aan vagolytische activiteit of door inhibitie van sympatische activiteit. Maar, de cardiale en circulatoire situatie normaliseert over het algemeen tijdens het onderhoud van de anesthesie.

Pediatrische populatie
Een klein aantal studies op de werkingsduur van propofol gebaseerde anesthesie bij kinderen toont dat de veiligheid en werkzaamheid onveranderd blijft, met een werkingsduur tot 4 uren. Literatuur van paediatrisch gebruik toont aan dat verlengde procedures de veiligheid en werkzaamheid niet beïnvloeden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Propofol wordt voor 98 % gebonden aan plasmaeiwitten. De farmacokinetiek van propofol na intraveneuze toediening kan beschreven worden met een 3-compartimenten model.

Distributie / Biotransformatie / Eliminatie
Propofol wordt in grote mate verdeeld en wordt snel geklaard uit het lichaam (totale lichaamsklaring: 1,5 tot 2 liter/minuut). De klaring geschiedt via metabole processen, voornamelijk in de lever waar het **afhankelijk van de bloeddoorstroming** om inactieve conjugaties van propofol en zijn metaboliet quinol te vormen, die in de urine worden uitgescheiden.

Na een enkelvoudige dosis van 3 mg/kg intraveneus toegediend, steeg de propofolklaring per kg lichaamsgewicht met toename van de leeftijd als volgt: De gemiddelde klaring was bij neonaten < 1 maand (n=25) (20 ml/kg/min) aanzienlijk lager vergeleken met oudere kinderen (n=36, leeftijd tussen 4 maanden – 7 jaar). Daarnaast was de interindividuele variabiliteit aanzienlijk bij neonaten (3,7-78 ml/kg/min). Omdat deze beperkte onderzoeksgegevens een grote variabiliteit laten zien, kan voor deze leeftijdsgroep geen doseringsadvies worden gegeven.

Bij oudere kinderen bedroeg de gemiddelde propofolklaring na een enkelvoudige bolusinjectie van 3 mg/kg 37,5 ml/min/kg (4-24 maanden) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11-43 maanden) (n=6), 48 ml/min/kg (1-3 jaar) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4-7 jaar) (n=10) vergeleken met 23,6 ml/min/kg bij volwassenen (n=6).

Gezien de beperkte hoeveelheid aan beschikbare gegevens wordt het gebruik van target controlled infusion (TCI) in de pediatrische populatie jonger dan 2 jaar niet aangeraden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies naar toxiciteit na herhaalde toediening en genotoxiciteit, hebben geen speciale risico's voor mensen aangetoond. Carcinogeniteit is niet onderzocht. Teratogene effecten werden niet waargenomen. Bij onderzoek naar lokale tolerantie leidde intramusculaire injectie tot weefselbeschadiging rondom de plaats van injectie, terwijl paraveneuze en subcutane injectie histologische reacties induceerden gekenmerkt door inflammatoire infiltratie en focale fibrose.
Gepubliceerde studies in dieren (inclusief primaten) bij doseringen die resulteren in een lichte tot matige anesthesie tonen aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese resulteert in celverlies in de ontwikkelende hersenen dat geassocieerd kan zijn met langdurige cognitieve gebreken. De klinische betekenis van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sojabonenolie, geraffineerd
triglyceriden met middellange vertzuurketens
gezuiverd eilecithine
glycerol
oliezuur
natriumhydroxide
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen behalve die vermeld in sectie 6.6.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het product in zijn oorspronkelijke verpakking voor opening: 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening: product dient onmiddellijk gebruikt te worden na de eerste opening.
Toedieningssystemen met onverdund Propofol 10 mg/ml MCT/LCT Fresenius dienen te worden vervangen na 12 uur
Houdbaarheid na verdunning: product moet onmiddellijk gebruikt worden na verdunning. De toediening moet binnen de 6 uur afgerond zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 of 20 ml voorgevulde spuiten (glas, hydrolytische klasse 1) met bromobutyl afdekdopje, bromobutyl plunjer en PP zuigerstang
10 of 20 ml voorgevulde spuit (cyclo-olefine-copolymeer) met bromobuty afdekdopjes, bromobutyl plunjer en PP zuigerstang.
50 ml voorgevulde spuit (cyclo-olefine-co-polymeer) met bromobutyl afdekdopje, bromobutyl plunjer en PP zuigerstang.

Verpakkingen met 5 glazen spuiten met 10 ml emulsie.
Verpakkingen met 6 plastic spuiten met 10 ml emulsie.
Verpakkingen met 5 glazen spuiten met 20 ml emulsie.
Verpakkingen met 6 plastic spuiten met 20 ml emulsie.
Verpakkingen met 1 plastic spuit met 50 ml emulsie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Propofol 10 mg/ml MCT/LcT Fresenius mag niet worden gemengd voor de toediening met injectie of infusie oplossingen anders dan glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of bewaarmiddel-vrij lidocaïne 10 mg/ml (1%) oplossing voor injectie. De maximale verdunning mag niet hoger zijn dan 1 deel Propofol 10 mg/ml op 4 delen glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (minimum concentratie 2 mg propofol/ml). Het mengsel dient bereid te worden op aseptische wijze en moet worden toegediend binnen 6 uur na de bereiding (zie ook rubriek 4.2).
De finale propofol concentratie mag niet kleiner zijn dan 2 mg/ml.

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 mogen door dezelfde infusieset via een Y-connector dicht bij de injectieplaats worden gegeven.

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

Fresenius Kabi Nederland B.V.
Amersfoortseweg 10E
3712 BC Huis ter Heide
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 110627

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 2013
Datum van laatste verlenging: 12 maart 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 8 augustus 2024