

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diprivan-10, emulsie voor injectie of infusie, 10 mg/ml
Diprivan-20, emulsie voor injectie of infusie, 20 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diprivan-10 bevat per milliliter 10 mg propofol.
Diprivan-20 bevat per milliliter 20 mg propofol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie of infusie

Witte, waterige isotone olie-in-water emulsie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diprivan-10 is een kortwerkend intraveneus algeheel anestheticum voor:

- Inductie en onderhoud van algemene anesthesie bij volwassenen 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-afdelingen.

Diprivan-20 is een kortwerkend intraveneus algeheel anestheticum voor:

- Inductie en onderhoud van algemene anesthesie bij volwassenen en kinderen >3 jaar
- Sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen, alleen of in combinatie met lokale of regionale anesthesie bij volwassenen en kinderen >3 jaar

Sedatie van geventileerde patiënten >16 jaar op intensive care-afdelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Propofol wordt intraveneus toegediend. Aanvullende analgesie is gewoonlijk vereist. De dosering wordt individueel bepaald en is afhankelijk van de respons van de patiënt. Zie ook rubriek 6.6.

Indien propofol middels bolusinjecties wordt toegediend, wordt aangeraden hiervoor alleen Diprivan-10 te gebruiken. Bij toepassing van Diprivan-20 behoort de inleiding van de anesthesie per infuus te gebeuren en uitsluitend bij die patiënten die Diprivan-20 toegediend zullen krijgen voor onderhoud van de anesthesie.

Voor de specifieke gebruiksaanwijzing voor toediening van propofol door middel van het Diprifusor 'Target Controlled Infusion' (TCI) systeem met behulp van de bijbehorende Diprifusor TCI software zie rubriek 4.2 onder "Target Controlled Infusion - Toediening van Diprivan". Het gebruik van dit systeem is alleen toegestaan voor inductie en onderhoud van algehele anesthesie bij volwassenen. Het Diprifusor TCI systeem wordt niet aangeraden voor sedatie op de intensive care unit, voor achtergrondsedatie, en ook niet voor toepassing bij patiënten van 16 jaar en jonger.

Dosering

Volwassenen

Inductie van algehele anesthesie

De gebruikelijke dosering bij volwassenen tot 55 jaar is 1,5-2,5 mg/kg propofol. Een lage toedieningssnelheid van 20 tot 50 mg propofol per minuut verlaagt de totaal benodigde dosis. Bij gezonde volwassenen is de toedieningssnelheid 40 mg propofol per 10 seconden; bij patiënten met verhoogd risico (ASA III en IV; American Society of Anesthesiologists) lager, te weten ongeveer 20 mg propofol per 10 seconden.

Bij patiënten ouder dan 55 jaar kan in het algemeen worden volstaan met een lagere dosering, die langzamer wordt toegediend. Zowel de dosering als de toedieningssnelheid hangt af van de respons van de patiënt.

Onderhoud van algehele anesthesie

Onderhoud bij volwassenen 4-12 mg/kg/uur propofol per continu infuus.

Als herhaalde bolusinjecties worden gebruikt, dient herhaling van de dosis plaats te vinden in stappen van 25 mg propofol (2,5 ml Diprivan-10) tot 50 mg propofol (5 ml Diprivan-10).

Sedatie van beademde patiënten op de intensive care afdeling

Bij de sedatie gedurende intensive care wordt aanbevolen propofol toe te dienen door middel van een continu infuus. De infusiesnelheid wordt ingesteld op geleide van de beoogde sedatiediepte. De benodigde dosering varieert aanzienlijk tussen patiënten. Oudere patiënten behoeven in het algemeen een lagere infusiesnelheid.

Bij de meeste patiënten wordt voldoende sedatie verkregen met 0,3-4,0 mg/kg/uur propofol (zie ook rubriek 4.4). Toediening van propofol aan volwassen patiënten voor sedatie op de Intensive Care Unit dient niet sneller te gaan dan 4 mg/kg/uur tenzij de voordelen voor de patiënt opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.4).

De toediening van propofol door middel van het Diprifusor TCI systeem wordt niet aanbevolen voor sedatie op de intensive care unit.

Achtergrondsedatie bij chirurgische en diagnostische ingrepen

Voor het verkrijgen van sedatie tijdens chirurgische en diagnostische ingrepen, dienen de dosering en de toedieningssnelheid te worden aangepast aan de klinische respons.

Als inleiding is 0,5-1 mg/kg propofol toegediend in 1 tot 5 minuten, voor de meeste patiënten voldoende.

Onderhoud van sedatie kan worden bereikt door infusie van propofol te titreren tot het gewenste niveau van sedatie. Voor de meeste patiënten is 1,5-4,5 mg/kg/uur propofol voldoende. Bij gebruik van Diprivan-10 kan aanvullend op de infusie een bolusinjectie van 10-20 mg propofol (1 ml tot 2 ml Diprivan-10) worden gebruikt indien een snelle toename in sedatiediepte vereist is.

Bij patiënten ouder dan 55 jaar kan in het algemeen volstaan worden met een lagere dosering. Bij 'ASA III en IV' patiënten kan het noodzakelijk zijn de toedieningssnelheid en dosering te verlagen. Snelle bolusinjecties dienen vermeden te worden bij oudere patiënten aangezien deze tot cardiorespiratoire depressie kunnen leiden. De toediening van propofol door middel van het Diprifusor TCI systeem wordt niet aanbevolen voor achtergrondsedatie.

Pediatrische patiënten

Diprivan-10

Algemene anesthesie bij kinderen ouder dan 1 maand

Inductie van de anesthesie: Voor de inductie van de anesthesie moet Diprivan-10 langzaam worden getitreerd tot klinische signalen het intreden van de anesthesie aangeven. De dosering moet worden aangepast aan de leeftijd en/of lichaamsgewicht. De meeste patiënten ouder dan 8 jaar zullen ongeveer 2,5 mg/kg lichaamsgewicht propofol nodig hebben voor de inductie. Bij jongere kinderen, vooral in de leeftijd tussen 1 maand en 3 jaar, kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn (2,5-4 mg/kg lichaamsgewicht).

Onderhoud van de anesthesie: De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Diprivan-10 als infuus of door middel van herhaalde bolusinjectie om het vereiste niveau van anesthesie te handhaven. De toedieningsnelheid kan tussen patiënten aanzienlijk variëren, maar met snelheden van 9-15 mg/kg lichaamsgewicht per uur wordt doorgaans een toereikende mate van anesthesie bereikt. Bij jongere kinderen, vooral in de leeftijd tussen 1 maand en 3 jaar, kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn.

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

Diprivan-20

Algemene anesthesie bij kinderen ouder dan 3 jaar

Inductie van de anesthesie: Voor de inductie van de anesthesie moet Diprivan-20 langzaam worden getitreerd tot klinische signalen het intreden van de anesthesie aangeven. De dosering moet worden aangepast aan leeftijd en/of lichaamsgewicht. De meeste patiënten vanaf 8 jaar zullen ongeveer 2,5 mg/kg lichaamsgewicht propofol nodig hebben voor de inductie. Bij jongere kinderen kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn (2,5–4 mg/kg lichaamsgewicht).

Onderhoud van de anesthesie: De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Diprivan-20 als infuus om het vereiste niveau van anesthesie te handhaven. De toedieningsnelheid kan tussen patiënten aanzienlijk variëren, maar met snelheden van 9-15 mg/kg lichaamsgewicht per uur wordt doorgaans een toereikende mate van anesthesie bereikt. Bij jongere kinderen kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn.

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

Diprivan-10

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

De dosering en toedieningsnelheid moeten worden aangepast aan de vereiste sedatiediepte en de klinische respons. Als inleiding is voor de meeste pediatrie patiënten 1-2 mg/kg Diprivan-10 nodig. Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door titratie van een Diprivan-10-infuus tot het gewenste niveau van sedatie is bereikt. Voor de meeste patiënten zal 1,5-9 mg/kg/uur nodig zijn.

Het infuus kan worden aangevuld met een bolustoediening tot 1 mg/kg wanneer een snelle versterking van de sedatie vereist is.

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

Diprivan-20

Sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen bij kinderen ouder dan 3 jaar

De dosering en toedieningsnelheid moeten worden aangepast aan de vereiste sedatiediepte en de klinische respons. Als inleiding is voor de meeste pediatrie patiënten 1-2 mg/kg Diprivan-20 nodig. Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door titratie van een Diprivan-20-infuus tot het gewenste niveau van sedatie is bereikt. Voor de meeste patiënten zal de vereiste dosis 1,5-9 mg/kg/uur nodig zijn.

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

Kinderen in het bijzonder lopen meer risico op het ‘fat-overload’ syndroom. Daarom moeten bij kinderen de plasmalipidenspiegels worden gecontroleerd als zij propofol toegediend krijgen (zie rubriek 4.4).

Aanvullende analgesie is gewoonlijk vereist.

Na infusie van propofol moet de dosering geleidelijk worden afgebouwd om het risico op ontrekkingsverschijnselen te verminderen.

Wijze van toediening

Target Controlled Infusion - Toediening van Diprivan

Propofol mag alleen voor TCI worden toegepast indien bij toediening gebruik wordt gemaakt van een Diprifusor TCI systeem met bijbehorende Diprifusor TCI software. Het TCI systeem werkt alleen bij identificatie van de voor dit doel van een elektronisch label voorziene voorgevulde spuit met daarin Diprivan-10 of Diprivan-20. Het Diprifusor TCI systeem past automatisch de infusiesnelheid om zo de concentratie van propofol te bereiken die vooraf is gekozen. Gebruikers dienen bekend te zijn met de handleiding van de infusiepomp, alsmede met de toediening van propofol door middel van TCI, alsook met het correcte gebruik van het spuit-identificatie systeem (zie Diprifusor trainingshandleiding).

Het Diprifusor TCI systeem heeft twee TCI methodes: targetconcentratie in het bloed en targetconcentratie op de plaats van werking (hersenen). Eerdere modellen voorzien enkel de targetconcentratie in het bloed.

Toediening van propofol door middel van een Diprifusor Target Controlled Infusion (TCI) systeem is alleen bestemd voor volwassenen voor inductie en onderhoud van algehele anesthesie. Het wordt niet aangeraden voor sedatie op de intensive care unit, voor achtergrondsedatie, en ook niet voor toepassing bij patiënten van 16 jaar en jonger.

Om inductie en onderhoud van algehele anesthesie bij volwassenen te bereiken kan propofol worden toegediend met behulp van een TCI systeem. Dit systeem maakt controle van inductie en diepte van de anesthesie mogelijk door het instellen en aanpassen van (voorspelde) targetconcentraties van propofol in het bloed of op de plaats van werking. De methode die gebruik maakt van de targetconcentratie op de plaats van werking bereikt een snellere inductie van de anesthesie dan de methode die gebruik maakt van targetconcentraties in het bloed.

Het TCI systeem gaat er van uit dat de concentraties in de patiënt nul zijn bij de start van de behandeling. Later kan de targetconcentratie eventueel aangepast worden. Bij patiënten die zeer recent propofol gekregen hebben, dient men met een lagere aanvangs target concentratie te beginnen. Zo wordt ook aanbevolen om niet meteen weer het TCI systeem te starten wanneer de pomp afgezet is geweest (zie rubriek 4.4).

Richtlijnen voor targetconcentraties worden hieronder gegeven. Om de benodigde anesthesie-diepte te bereiken, dient bij zowel patiënten die pre-medicatie hebben ontvangen als bij patiënten die geen pre-medicatie hebben ontvangen de targetconcentratie propofol getitreerd te worden naar aanleiding van de respons van de patiënt. Dit met het oog op onder andere interpatiënt variabiliteit in de farmacokinetiek en farmacodynamie van propofol.

Bij volwassenen jonger dan 55 jaar kan algehele anesthesie gewoonlijk worden geïnduceerd met targetconcentraties propofol in het bloed rond 4 tot 8 µg/ml of targetconcentraties op de plaats van werking van 2,5 tot 4 µg/ml. Voor patiënten die pre-medicatie hebben ontvangen wordt een initiële targetconcentratie in het bloed van 4 µg/ml of een targetconcentratie op de plaats van werking van 2,5 µg/ml aangeraden, terwijl voor patiënten die geen pre-medicatie hebben ontvangen een initiële targetconcentratie in het bloed van 6 µg/ml of een targetconcentratie op de plaats van werking van 4 µg/ml wordt aangeraden. De tijd benodigd voor inductie bij targetconcentraties in het bloed ligt over het algemeen tussen de 60 en 120 seconden. Hogere targetconcentraties in het bloed zorgen voor een snellere inductie van de anesthesie maar kunnen gepaard gaan met een meer uitgesproken hemodynamische en respiratoire depressie. Indien targetconcentraties op de plaats van werking worden gebruikt, is het niet nodig en wordt het niet aangeraden om hogere targets te gebruiken om zo een snellere inductie van anesthesie te bereiken.

Bij patiënten ouder dan 55 jaar en bij patiënten met ASA (American Society of Anesthesiologists) graad III of IV dienen bij de start van de toediening lagere targetconcentraties te worden gebruikt. Gebruik van de methode van de plaats van werking bij patiënten met ASA graad IV wordt niet aangeraden. Voor de methoden van de plaats van werking moet bij de start van de toediening een targetconcentratie van 0,5 tot 1,0 µg/ml worden gebruikt. Bij beide methodes van targetconcentraties kan het target dan in stappen van 0,5 tot 1,0 µg/ml per minuut worden verhoogd om een geleidelijke inductie van de anesthesie te bereiken.

Aanvullende analgesie is gewoonlijk vereist. De tegelijkertijd toegediende hoeveelheid analgesie bepaalt de mate waarin de targetconcentraties voor onderhoud van anesthesie kunnen worden verminderd.

Targetconcentraties propofol in het bloed rond 3 tot 6 µg/ml en een targetconcentratie op de plaats van werking van 2,5 tot 4 µg/ml zijn gewoonlijk voldoende voor de inductie en het onderhouden van een bevredigende

anesthesie. In de afwezigheid van aanvullende analgesie kan een hogere target op de plaats van werking van 5 tot 6 µg/ml nodig zijn om laryngoscopie te bevorderen of om reacties op pijnlijke prikkels weg te nemen.

Voor beide methodes van targetconcentraties, is de concentratie propofol (in het bloed of op de plaats van werking) bij het ontwaken in het algemeen rond 1 tot 2 µg/ml en wordt beïnvloed door de hoeveelheid analgesie die de patiënt gedurende onderhoud van de anesthesie heeft ontvangen. Indien de targetconcentraties verminderd zijn, zal de Diprifusor tijdelijk de infusie stoppen om zo de concentraties te laten afnemen en een nieuw target sneller te bereiken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Sedatie bij kinderen van 16 jaar en jonger op de intensive care (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Deskundigheid op het gebied van de anesthesie en de beschikbaarheid van beademingsapparatuur en andere resuscitatie-apparatuur is noodzakelijk bij het gebruik van propofol.

Doordat een TCI systeem ervan uitgaat dat de targetconcentraties bij aanvang in de patiënt nul zijn, wordt bij gebruik van dit systeem bij patiënten die zeer recent propofol gekregen hebben, een lagere targetconcentratie aanbevolen. Toepassing van het TCI systeem gericht op het bereiken van de targetconcentratie in het centraal zenuwstelsel wordt afgeraden bij patiënten met ASA klachten IV (zie rubriek 4.2).

De patiënt behoort voortdurend geobserveerd te worden voor vroege aanwijzingen op hypotensie, luchtwegobstructie en zuurstoftekort. Diprivan behoort niet door dezelfde persoon te worden toegediend die de chirurgische of diagnostische procedure uitvoert.

Er is melding gemaakt van misbruik door 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 gebruikt wordt voor sedatie gedurende operatieve ingrepen, kunnen er zich ongewilde bewegingen van de patiënt voordoen, net zoals bij andere sedativa het geval is. Dit kan gevaarlijk zijn bij operatieve ingrepen die vereisen dat de patiënt onbeweeglijk is.

De lokale pijn kan worden beperkt door toediening in een grote vene van de onderarm of de fossa cubitalis of bij Diprivan-10 door gelijktijdige toediening van lidocaïne (zie ook rubriek 6.6).

Pediatrische patiënten

Het gebruik van propofol wordt niet aanbevolen voor inductie en onderhoud van de anesthesie bij pasgeborenen, aangezien deze patiëntenpopulatie nog niet volledig onderzocht is.

Farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) wijzen op een aanzienlijke vermindering van de klaring bij neonaten met een aanzienlijke inter-individuele variatie. Een relatieve overdosering kan optreden indien doseringen worden gebruikt die geadviseerd worden voor oudere kinderen, waardoor ernstige cardiovasculaire depressie kan optreden.

Er zijn geen ondersteunende gegevens voor het gebruik van propofol bij de sedatie van premature baby's die intensive care ontvangen.

Er zijn geen gegevens vanuit klinisch onderzoek ter ondersteuning van het gebruik van propofol voor de sedatie van kinderen met kroep of epiglottitis die intensive care ontvangen.

Propofol wordt niet aangeraden voor algehele anesthesie bij kinderen jonger dan 1 maand.

Diprivan-20 wordt niet aanbevolen bij kinderen <3 jaar, aangezien de 20 mg/ml-sterkte zich niet leent voor titratie bij kleine kinderen vanwege de zeer kleine hoeveelheden die benodigd zijn.

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

Advies voor afdelingen Intensive Care

Het gebruik van propofol-emulsie-infusen voor sedatie op de Intensive Care is in verband gebracht met uiteenlopende metabole aandoeningen en orgaanfalen, wat kan leiden tot de dood. Er zijn meldingen gemaakt van het ontstaan van metabole acidose, rhabdomyolyse, hyperkaliëmie, hepatomegalie, nierfalen, hyperlipidemie, hart-aritmieën, aritmieën Brugada-type ECG (verhoogd ST-segment en coved T-wave) en snel progressief hartfalen dat meestal niet reageerde op inotropie-ondersteunende behandeling. Dit betrof voornamelijk (maar niet alleen) patiënten met ernstige verwondingen aan het hoofd en een gestegen ICD (intracraniale druk) en kinderen met infecties aan de luchtwegen die doseringen kregen hoger dan die aanbevolen voor volwassenen voor sedatie op de Intensive Care.

De volgende situaties zijn de voornaamste risicofactoren voor het ontstaan van deze symptomen: verminderde zuurstoftoevoer naar weefsels; ernstige neurologische schade en/of sepsis; hoge doses van één of meer van de volgende farmacologisch werkzame middelen: vasoconstrictors, steroïden, inotrope middelen en/of propofol (meestal in doseringssnelheden groter dan 4 mg/kg/uur gedurende meer dan 48 uur).

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. Elk sederend en therapeutisch middel dat wordt gebruikt op de Intensive Care moet worden getitreerd om optimale zuurstoftoevoer en hemodynamische parameters in stand te houden. Aan patiënten met een verhoogde ICD dient een geschikte behandeling te worden gegeven ter ondersteuning van de cerebrale perfusiedruk tijdens deze verandering in de behandeling.

Behandelaars wordt sterk aangeraden om, indien mogelijk, niet de dosis van 4 mg/kg/uur te overschrijden.

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

Bij patiënten die een verhoogd risico hebben op het 'fat-overload' syndroom dienen de plasmalipidenspiegels te worden gecontroleerd. Desgewenst kan de klaring van vet worden gecontroleerd aan de hand van de plasmalipidenspiegels en kan de dosering van propofol dienovereenkomstig worden aangepast. Indien de patiënt tegelijkertijd intraveneus lipiden toegevoegd krijgt, dient de hoeveelheid daarvan verlaagd te worden, omdat Diprivan ook lipiden bevat (0,1 gram vet per 1,0 ml Diprivan-10 of 1,0 ml Diprivan-20).

Aanvullende voorzorgsmaatregelen

Er moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij het behandelen van patiënten met mitochondriële ziekten. Deze patiënten kunnen gevoelig zijn voor verergering van hun aandoening bij het ondergaan van anesthesie, operaties en zorg op de Intensive Care. Het wordt bij deze patiënten aangeraden normothermie te behouden en ze te voorzien van koolhydraten en voldoende hydratering. Vroege vormen van een verergering van een mitochondriële ziekte en het "propofol-infusiesyndroom" kunnen op elkaar lijken.

Alvorens de patiënt te ontslaan is voldoende tijd nodig om volledig herstel te waarborgen na algehele anesthesie. In een zeer zeldzaam geval kan het gebruik van propofol in verband worden gebracht met het ontstaan van een periode van postoperatieve bewusteloosheid, die vergezeld kan worden door een verhoging van de spiertonus. Dit kan eventueel worden voorafgegaan door een periode van waken. Hoewel herstel spontaan optreedt, dient de bewusteloze patiënt gepaste zorg te krijgen. Afhankelijk van dosis, pre- en co-medicatie kan een lichte bloeddrukdaling of een tijdelijke apnoe voorkomen.

Evenals bij andere intraveneuze anesthetica is extra aandacht geboden indien propofol gebruikt wordt bij patiënten met cardiale, respiratoire, nier- of leverfunctiestoornissen alsmede bij hypovolemie en algehele zwakte.

De klaring van propofol is afhankelijk van de bloeddoorstroming, waardoor gelijktijdige medicatie die de cardiac output reduceert, ook de propofolklaring vermindert.

Propofol vertoont geen vagolytische activiteit en wordt geassocieerd met bradycardie (incidenteel ernstig) evenals met asystolie. De intraveneuze toediening van een anticholinergicum voorafgaand aan de inductie of tijdens het onderhoud van de anesthesie moet worden overwogen. Dit dient in het bijzonder te gebeuren in situaties waarbij de vagale tonus waarschijnlijk zal domineren of wanneer propofol wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die bradycardie kunnen veroorzaken.

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

De veiligheid van propofol bij diagnostische endoscopieën is onvoldoende onderzocht.

Diprivan bevat ei-fosfatide als emulgator. Bij ontleding hiervan wordt lysolecithine gevormd, een stof die in vitro hemolytische eigenschappen heeft. Bij de aanbevolen dosering zal, ook bij maximale ontleding, de kans op hemolyse klein zijn. Bij pathologische situaties (lever- en nierafwijkingen) waarbij het albuminegehalte aanzienlijk is verlaagd moet echter rekening gehouden worden met de mogelijkheid van hemolyse. Geregelde controle van het bloed op hemolyse wordt dan aanbevolen.

Diprivan bevat geen antimicrobiële conserveringsmiddelen en ondersteunt de groei van micro-organismen. Diprivan bevat 0,005% w/v EDTA, dit heeft een remmend effect op de groei van micro-organismen. EDTA is een chelator van metaalionen, waaronder zink. Bij langere toediening van Diprivan dient de noodzaak van supplementair zink te worden overwogen, vooral bij patiënten met een predispositie voor zinkdeficiëntie, zoals patiënten met brandwonden, diarree en/of ernstige sepsis.

Dit geneesmiddel bevat soja-olie. Niet gebruiken bij patiënten met overgevoeligheid voor pinda's en soja.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (= 23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Propofol kan worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor anesthesie (premedicatie, inhalatie-anesthetica, analgetica, spierrelaxantia, lokale anesthetica). Tot op heden zijn geen ernstige interacties met deze geneesmiddelen gemeld. Sommige van deze centraal werkende geneesmiddelen kunnen circulatoire of respiratoire depressie veroorzaken. Het effect hiervan kan, in combinatie met propofol, versterkt worden.

Lagere doses kunnen worden gebruikt wanneer de algemene anesthesie in combinatie met regionale anesthesie wordt toegepast.

Ernstige hypotensie is gemeld na anesthesische inductie met propofol bij patiënten die werden behandeld met rifampicine.

Gelijktijdige toediening van propofol en midazolam kan resulteren in versterkte sedatie en ademhalingsdepressie vanwege de verminderde klaring van propofol. Bij gelijktijdig gebruik met midazolam dient een dosisverlaging van propofol te worden overwogen.

Van gelijktijdig gebruik van benzodiazepines, parasympholytica of inhalatie-anesthetica is gemeld dat het aanleiding kan geven tot een verlenging van de anesthesie en een vertraging van de ademhalingsnelheid.

Na additionele premedicatie met opioïden, kunnen de verdoovende effecten van propofol versterkt en verlengd worden, en kan apneu optreden met verhoogde frequentie en gedurende een langere periode.

Er moet rekening mee worden gehouden dat gelijktijdig gebruik van propofol met geneesmiddelen voor premedicatie, inhalatie-anesthetica of analgetica de anesthesie en de cardiovasculaire bijwerkingen kunnen versterken.

Gelijktijdig gebruik van middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (zoals alcohol, algemene anesthetica, narcotische analgetica) zal hun verdoovende effecten versterken. Wanneer propofol gecombineerd wordt met parenteraal toegediende centraal werkzame depressiva, kan ernstige respiratoire en cardiovasculaire depressie optreden.

Na toediening van fentanyl kan de bloedspiegel van propofol tijdelijk verhoogd zijn met een toename in de mate van apneu.

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

Leuko-encefalopathie werd gemeld bij toediening van lipidenemulsies, zoals propofol, aan patiënten die ciclosporine kregen toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van propofol tijdens zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Propofol mag daarom niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen. Propofol kan echter wel gebruikt worden tijdens een geïnduceerde abortus in het eerste trimester.

Obstetrische anesthesie

Propofol passeert de placenta en kan neonatale depressie veroorzaken. Propofol mag niet worden gebruikt voor obstetrische anesthesie.

Borstvoeding

Over het gebruik van propofol tijdens borstvoeding bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Op grond van algemene overwegingen kan propofol beter niet worden gebruikt tijdens de lactatieperiode.

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

De patiënt dient erop gewezen te worden dat dagelijkse bezigheden, zoals autorijden en het bedienen van machines, na toediening van propofol voor een bepaalde tijd nadelig beïnvloed kunnen zijn.

4.8 Bijwerkingen

Inductie van anesthesie met propofol is over het algemeen mild met minimale aanwijzingen voor excitatie. De meest frequent gemelde bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van een anestheticum, zoals hypotensie. Gezien de aard van anesthetica en de patiënten die intensive care ontvangen, kunnen de gerapporteerde meldingen met betrekking tot anesthesie en intensive care, ook gerelateerd zijn aan de uitgevoerde procedures of de toestand van de patiënt.

De frequenties van voorkomen van bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	anafylaxie, mogelijk met angio-oedeem, bronchospasme, erytheem en hypotensie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend ⁹	metabole acidose ⁵ , hyperkaliëmie ⁵ , hyperlipidemie ⁵
Psychische stoornissen	Niet bekend ⁹	euforische stemming, drugsmisbruik ⁸
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	hoofdpijn tijdens ontwaken

	Zelden	tijdens de inductie, anesthesie en het ontwaken: epileptiforme bewegingen inclusief convulsies en opisthotonus
	Zeer zelden	postoperatieve bewusteloosheid
	Niet bekend ⁹	onvrijwillige bewegingen
Hartaandoeningen	Vaak	bradycardie ¹
	Zeer zelden	longoedeem
	Niet bekend ⁹	hartaritmieën ⁵ , hartfalen ^{5,7}
Bloedvataandoeningen	Vaak	hypotensie ²
	Soms	trombose en flebitis
Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	tijdelijke apnoe tijdens inductie
	Niet bekend ⁹	ademhalingsdepressie (dosisafhankelijk)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	misselijkheid en braken bij ontwaken
	Zeer zelden	pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend ⁹	hepatomegalie ⁵
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Niet bekend ⁹	rhabdomyolyse ^{3,5}
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	verkleuring van de urine (meestal groen) na langdurige toediening
	Niet bekend ⁹	nierfalen ⁵
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer zelden	post-operatieve koorts
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	seksuele ontlading
	Niet bekend	priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	lokale pijn bij inductie ⁴
	Zeer zelden	weefselnecrose ¹⁰ na onopzettelijke extravasculaire toediening
	Niet bekend ⁹	lokale pijn, zwelling, na onopzettelijke extravasculaire toediening
Onderzoeken	Niet bekend ⁹	Brugada-type ECG ^{5,6}
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer zelden	postoperatieve koorts

1. Ernstige bradycardiën zijn zeldzaam. Er zijn enkele geïsoleerde meldingen van progressie naar asystolie.
2. Af en toe kan hypotensie het gebruik van intraveneuze vloeistoffen en vermindering van de toedieningssnelheid van propofol vereisen.
3. Zeer zelden is rhabdomyolyse waargenomen wanneer propofol in hogere doseringen dan 4 mg/kg/uur werd toegediend voor sedatie op de ICU.
4. Kan worden geminimaliseerd door gebruik te maken van de grote aderen van de onderarm en de antecubitale fossa. Bij Diprivan-10 kan lokale pijn ook verminderd worden door gelijktijdige toediening van lidocaïne.
5. Combinaties van deze bijwerkingen, gemeld als “propofol-infusiesyndroom”, kunnen voorkomen bij ernstig zieke patiënten die vaak meerdere risicofactoren hebben voor het ontwikkelen van deze bijwerkingen, zie rubriek 4.4.
6. Brugada-type ECG – verhoogd ST-segment en T-wave-inversie in het ECG

7. Snel progressief hartfalen (in enkele gevallen met fatale afloop) bij volwassenen. Het hartfalen reageerde in dergelijke gevallen meestal niet op inotropie-ondersteunende behandeling.
8. Misbruik en afhankelijkheid van propofol, voornamelijk bij beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.
9. Niet bekend, omdat het niet kan worden geschat op basis van de beschikbare gegevens van klinische studies.
10. Necrose is gemeld als de weefsellevensvatbaarheid verminderd was.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij overdosering kan cardiorespiratoire depressie optreden. Respiratoire depressie moet worden behandeld door kunstmatige beademing met zuurstof. Bij cardiovasculaire depressie wordt het hoofd omlaag gebracht (Trendelenburgligging) en, indien nodig, plasmavervangingsmiddelen en bloeddrukverhogende medicatie toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: algemene anesthesiemiddelen, ATC-code: N01A X10

Propofol is een kortwerkend intraveneus anestheticum voor inductie en onderhoud van algehele anesthesie en voor sedatie van beademde patiënten op de intensive care unit. Bij de gebruikelijke dosering leidt propofol tot een snel inslapen (binnen een minuut). De anesthesieduur varieert afhankelijk van dosering en co-medicatie van 10 min. tot ca. 1 uur. Propofol is als hypnoticum gebruikt bij epidurale en spinale anesthesie. Het werkingsmechanisme van propofol is nog niet geheel opgehelderd. Het wordt echter verondersteld dat propofol zijn sedatieve/anesthetische werking kan uitoefenen door positieve beïnvloeding van de remmende werking van de neurotransmitter GABA op de GABAA-receptor-liganden met doorgangen.

Met propofol ontwaakt de patiënt snel en helder uit de anesthesie; openen van de ogen blijkt mogelijk binnen 10 minuten, afhankelijk van de diepte van de anesthesie; de incidentie van hoofdpijn en postoperatieve misselijkheid en braken is laag, en in het algemeen lager dan bij anesthesie door middel van een inhalatie-anestheticum. Er zijn aanwijzingen dat de lagere incidentie van postoperatieve misselijkheid en braken gerelateerd is aan een anti-emetisch effect van propofol.

Bij toediening van propofol voor inductie en onderhoud van algehele anesthesie zijn een verlaagde gemiddelde arteriële bloeddruk en geringe veranderingen in frequentie van de hartslag waargenomen.

Normaal blijven de hemodynamische parameters echter relatief stabiel gedurende onderhoud van algehele anesthesie, en de incidentie van ongunstige hemodynamische veranderingen is laag. Hoewel na toediening van propofol respiratoire depressie kan optreden, is deze kwalitatief vergelijkbaar met de effecten zoals veroorzaakt door andere intraveneuze anesthetica en is in de praktijk goed te beheersen.

Propofol verlaagt de cerebrale doorbloeding, de intracraniale druk en het cerebrale metabolisme. De reductie in intracraniale druk is groter bij patiënten met een hogere intracraniale basisdruk.

Pediatrische patiënten

Er is een beperkt aantal studies uitgevoerd naar de duur van de anesthesie met propofol bij kinderen. Deze duiden op een onveranderd veilig en effectief gebruik tot een duur van 4 uur.

In de literatuur zijn gevallen bekend van gebruik bij kinderen tijdens verlengde ingrepen zonder een verandering in veiligheid en werkzaamheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetisch profiel na intraveneuze toediening vertoont 3 fasen: een snelle distributiefase van enkele minuten; een bèta-eliminatiefase met een halfwaardetijd variërend van 1/2 tot ca. 1 uur en een gamma-eliminatiefase van ca. 3 uur of meer, die de redistributie van propofol vanuit weinig doorbloede weefsels weerspiegelt. Bij een anesthesieduur van 1 uur of korter zijn alleen de distributiefase en de bèta-eliminatiefase bepalend voor de eliminatiesnelheid. Propofol wordt voornamelijk door conjugatie in de lever gemetaboliseerd, maar er vindt ook extrahepatisch metabolisme plaats. Uitscheiding van de inactieve metabolieten vindt voornamelijk (ca. 90%) plaats via de nieren. De totale klaring van propofol bedraagt 1,5-2 liter/min. Bij de gebruikelijke dosering is de kans op cumulatie zeer gering.

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

Propofol wordt uitgebreid gedistribueerd en snel uit het lichaam verwijderd (totale lichaamsklaring: 1,5-2 liter/minuut). De klaring vindt plaats door metabolisme, hoofdzakelijk in de lever, **waarbij het afhankelijk is van de bloeddoorstroming**, om inactieve conjugaten van propofol en de metaboliet quinol te vormen, die met de urine worden uitgescheiden.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gepubliceerde onderzoeken bij dieren (waaronder primaten) bij doses die leiden tot lichte tot matige anesthesie, tonen aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese leidt tot celverlies in de zich ontwikkelende hersenen dat gepaard kan gaan met langdurige cognitieve deficiënties. De klinische significantie van deze niet-klinische resultaten is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Gezuiverd ei-fosfatide
Natriumhydroxide (E524)
Geraffineerde sojabonenolie
Water voor injectie
Dinatriumedetaat

De voorgevulde spuiten, ampullen en injectieflacons zijn gevuld onder stikstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ten aanzien van verenigbaarheid met andere geneesmiddelen of vloeistoffen geldt een aantal beperkingen (zie hiervoor rubriek 6.6).

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Voorgevulde spuit, ampullen of injectieflacons waarvan de inhoud bevroren is geweest, kunnen niet meer gebruikt worden

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Diprivan-10: voorgevulde spuit à 20 ml
 voorgevulde spuit à 50 ml
 doosje met 5 ampullen à 20 ml
 injectieflacon à 20 ml
 injectieflacon à 50 ml
 injectieflacon à 100 ml

Diprivan-20: voorgevulde spuit à 50 ml
 injectieflacon à 50 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Schudden voor gebruik. In principe behoort Diprivan niet in een injectiespuit of een infuus te worden gemengd met andere geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen of vloeistoffen in een infuuslijn met Diprivan, dient nabij de canule-aansluiting plaats te vinden.

Voordat de spierrelaxantia atracurium of mivacurium worden toegediend via dezelfde infuuslijn als Diprivan, dient men eerst de infuuslijn door te spoelen.

Gelijktijdige toediening van Diprivan-10 met een 5% glucose-infuusoplossing, een 0,9% natriumchloride-infuusoplossing, of een 4% glucose met 0,18% natriumchloride-infuusoplossing kan plaatsvinden door gebruik te maken van een nabij de injectieplaats geplaatste Y-connector.

Diprivan-10 mag in PVC infuuszakken of in glazen infusieflessen maximaal 1 op 5 verdund worden met uitsluitend 5% glucose-infuusoplossing zodat het mengsel niet minder dan 2 mg propofol per ml bevat. In verband met de stabiliteit wordt aanbevolen alleen volle infuuszakken te gebruiken. Hieruit dient minimaal een vijfde deel te worden vervangen door een gelijk volume aan Diprivan-10 emulsie.

Om de pijn bij injectie te verlichten mag Diprivan-10, onmiddellijk voor gebruik, in een plastic spuit gemengd worden met 0,5% of 1% lidocaïne injectie-oplossing (20 delen Diprivan-10 met 1 deel 0,5% of 1% lidocaïne injectie-oplossing).

Diprivan-10 mag voor toediening gemengd worden met een 500 µg/ml alfentanil injectie-oplossing (Rapifen; Janssen-Cilag B.V.) in een verhouding van 20 tot 50 volumedelen Diprivan-10 per volumedeel alfentanil.

Verdunning en co-administratie van Diprivan met andere geneesmiddelen of infusievloeistoffen
(zie ook rubriek 4.4)

Co-administratie techniek	Additief of verdunner	Bereiding	Voorzorgen
Mengen voor toediening	5% glucose-infuusoplossing	Meng in een PVC infuuszak of een glazen infusiefles 1 deel Diprivan-10 met maximaal 4 delen 5% glucose-infuus-oplossing. Indien verdund wordt in een PVC infuuszak, dient het te mengen volume Diprivan-10 te worden	Het mengsel direct voor toediening aseptisch bereiden. Het mengsel binnen 6 uur gebruiken.

		toegevoegd <u>nadat</u> uit een volle infuuszak eenzelfde volume 5% glucose-infuusoplossing is verwijderd.	
	0,5% of 1% lidocaïne injectie-oplossing (zonder conserveringsmiddelen)	Meng 20 delen Diprivan-10 met maximaal 1 deel 0,5% of 1% lidocaïne injectie-oplossing.	Het mengsel direct voor toediening aseptisch bereiden. Alleen voor inductie van algehele anesthesie gebruiken.
	500 µg/ml alfentanil injectie-oplossing	Meng 20 tot 50 volumedelen Diprivan-10 met 1 volumedeel 500 µg/ml alfentanil injectie-oplossing.	Het mengsel aseptisch bereiden. Het mengsel binnen 6 uur gebruiken.
Co-administratie via een Y-connector	5% glucose-infuusoplossing	Toedienen via een Y-connector.	Plaats de Y-connector dicht bij de plaats van injectie.
	0,9% natriumchloride-infuusoplossing	Toedienen via een Y-connector.	Plaats de Y-connector dicht bij de plaats van injectie.
	4% glucose met 0,18% natriumchloride-infuusoplossing	Toedienen via een Y-connector.	Plaats de Y-connector dicht bij de plaats van injectie.

Toediening per infuus

Onverdunde Diprivan of een mengsel van Diprivan-10 kan met behulp van verscheidene infusietechnieken toegediend worden. Bij toediening van onverdunde Diprivan voor onderhoud van anesthesie wordt het gebruik van een volumetrische infuuspomp of een injectiepomp aanbevolen zodat de infusiesnelheid onder controle blijft. Een buret, druppelteller of volumetrische pomp moet bij mengsels in de infusielijn aanwezig zijn om accidentele ongecontroleerde infusie van een grote hoeveelheid opgelost Diprivan-10 te voorkomen. Met het risico van ongecontroleerde infusie moet rekening gehouden worden bij het bepalen van de maximale hoeveelheid Diprivan-10 in de buret.

Bij het gebruik van de Diprivan voorgevulde spuit in een spuitpomp dient gewaarborgd te zijn dat deze compatibel is. Met name dient de pomp zodanig te zijn ontworpen dat 'siphoning' (het ongewenst doorstromen van vloeistof na stopzetten van de pomp) wordt verhinderd alsmede dient de pomp te zijn voorzien van een 'occlusie-alarm' dat is ingesteld op een waarde niet groter dan 1000 mm Hg.

Wanneer een programmeerbare of een soortgelijke pomp wordt gebruikt met de mogelijkheid voor gebruik van verschillende soorten spuiten, dan dient uitsluitend de 'Becton-Dickinson (B-D)' 50/60 ml 'Plastipak' instelling te worden gekozen bij gebruik van de Diprivan voorgevulde spuit.

De glazen voorgevulde spuit heeft een lagere wrijvingsweerstand dan plastic wegwerpspuiten en als gevolg hiervan is de plunjer makkelijker te verplaatsen. Daarom dient bij handmatige toediening van Diprivan door middel van een voorgevulde spuit de infuuslijn tussen de voorgevulde spuit en de patiënt na iedere toediening te worden gesloten.

Hanteringswijze

Diprivan voorgevulde spuiten, injectieflacons en ampullen en Diprivan bevattende toedieningssystemen zijn bestemd voor eenmalig gebruik bij de individuele patiënt. Indien Diprivan-10 opgezogen dient te worden, moet dit onder aseptische omstandigheden gebeuren in een steriele injectiespuit (van glas of plastic) direct na het openen van de injectieflacon of de ampul. Toediening aan de patiënt behoort vervolgens direct te geschieden. Gedurende de infusieperiode dient de steriliteit van Diprivan en het infuussysteem te worden gehandhaafd. Een mengsel van Diprivan-10 moet vlak voor toediening onder steriele omstandigheden worden bereid en niet langer dan zes uur ná bereiden gebruikt worden. Omdat Diprivan een lipidehoudende emulsie is, dienen toedieningssystemen met onverdunde Diprivan maximaal twaalf uur na aanbreken van voorgevulde spuit, injectieflacon of ampul te worden vervangen. Diprivan mag niet worden toegediend via een membraanfilter als hulpmiddel bij steriele toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De uiterste gebruiksdatum wordt op de verpakking vermeld en geldt uitsluitend indien bovenstaande wijze van bewaren wordt aangehouden. Bij weergave van de houdbaarheidsdatum in maand/jaar wordt de eerste dag van de betreffende maand bedoeld. Na openen van de ampul vindt ontleding plaats. De geopende ampul kan daarom niet bewaard worden. Voorgevulde spuit, ampullen en injectieflacons waarvan de inhoud bevroren is geweest, kunnen niet meer gebruikt worden. De voorgevulde spuit, ampul en injectieflacon zijn voor eenmalig gebruik.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, Ierland

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

Diprivan-10, injectievloeistof (i.v.) 10 mg/ml	RVG 11549
Diprivan-20, injectievloeistof 20 mg/ml	RVG 18473

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

Diprivan-10:	
Datum van de eerste verlening van de vergunning:	31 juli 1987
Datum van laatste verlenging:	31 juli 2012
Diprivan-20:	
Datum van de eerste verlening van de vergunning:	28 februari 1996
Datum van laatste verlenging:	28 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 25 september 2020