

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propofol-Lipuro 10 mg/ml, emulsie voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Propofol-Lipuro 10 mg/ml bevat:

	per 10 ml ampul	per 1 ml	per 20 ml ampul of injectieflacon	per 50 ml injectieflacon	per 100 ml injectieflacon
Propofol	100 mg	10 mg	200 mg	500 mg	1000 mg

Hulpstoffen met bekend effect

1 ml emulsie voor injectie of infusie bevat:

Geraffineerde sojaboonolie 50 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie of infusie

Witte, melkachtige olie-in-water emulsie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Propofol-Lipuro 10 mg/ml is een kortwerkend intraveneus algemeen anestheticum voor:

- de inductie en het onderhoud van algemene anesthesie bij volwassenen en kinderen > 1 maand
- sedatie van beademde patiënten > 16 jaar op intensive-care-afdelingen
- sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische procedures, alleen of in combinatie met lokale of regionale anesthesie bij volwassenen en kinderen > 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemene instructies

Propofol-Lipuro mag alleen worden toegediend in ziekenhuizen of goed geoutilleerde dagcentra door artsen welke zijn opgeleid in de anesthesie of de behandeling van intensive-carepatiënten.

Continue bewaking van de circulatie en de ademhaling (bijvoorbeeld ECG, pulsoximeter) is noodzakelijk. Voorzieningen ter voorkoming van luchtwegobstructie, kunstmatige beademing en andere reanimatievoorzieningen moeten te allen tijde onmiddellijk beschikbaar zijn. Ten behoeve van de sedatie tijdens chirurgische of diagnostische ingrepen mag Propofol-Lipuro niet worden toegediend door dezelfde persoon die de chirurgische of diagnostische ingreep uitvoert.

Aanvullende analgetica zijn doorgaans nodig in combinatie met Propofol-Lipuro.

Dosering

Propofol-Lipuro wordt intraveneus toegediend. De dosering wordt individueel aangepast op geleide van de respons van de patiënt.

Algemene anesthesie van volwassenen

Inductie van de anesthesie:

Voor inductie van de anesthesie moet Propofol-Lipuro worden getitreerd (20 - 40 mg propofol iedere 10 seconden) waarbij continu de reactie van de patiënt gecontroleerd dient te worden tot de klinische signalen het intreden van de anesthesie aangeven. Doorgaans zal bij een volwassen patiënt, jonger dan 55 jaar, 1,5 - 2,5 mg/kg lichaamsgewicht propofol nodig zijn.

Bij patiënten boven deze leeftijd en bij patiënten met ASA (American Society of Anesthesiologists)-classificatie III of IV, in het bijzonder met een verslechterde hartfunctie, zal de behoefte minder zijn en kan de totale dosis Propofol-Lipuro 10 mg/ml worden gereduceerd tot 1 mg/kg lichaamsgewicht of minder. Bij deze patiënten moet ook een lagere toedieningssnelheid worden toegepast (ongeveer 2 ml, overeenkomend met 20 mg elke 10 seconden).

Onderhoud van de anesthesie:

De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Propofol-Lipuro als continue infuus dan wel als herhaalde bolus injectie. Als een techniek met herhaalde bolus injecties wordt gebruikt, moeten doseringverhogingen van 25 mg (2,5 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml) tot 50 mg (5 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml) worden toegediend afhankelijk van de klinische behoefte. Voor het onderhoud van de anesthesie door middel van een continu infuus zal de doseringsbehoefte gewoonlijk 4-12 mg/kg lichaamsgewicht/uur bedragen. Bij oudere patiënten, bij patiënten in een slechte algemene conditie, bij patiënten met een ASA-classificatie III of IV, bij patiënten met hypovolemie en bij patiënten met hypoproteïnemie moet de dosering mogelijk verder worden gereduceerd afhankelijk van de conditie van de patiënt en de toegepaste anesthesietechniek.

Bij oudere personen mag een snelle bolusinjectie (enkelvoudig of herhaald) niet worden toegediend, omdat dit kan leiden tot cardiorespiratoire depressie.

Algemene anesthesie van kinderen ouder dan 1 maand

Inductie van de anesthesie:

Voor de inductie van de anesthesie moet Propofol-Lipuro langzaam worden getitreerd tot de klinische signalen het intreden van de anesthesie aangeven. De dosering moet worden aangepast aan leeftijd en/of lichaamsgewicht. De meeste patiënten ouder dan 8 jaar zullen ongeveer 2,5 mg/kg lichaamsgewicht propofol nodig hebben voor de inductie van anesthesie. Bij jongere kinderen, vooral met een leeftijd tussen de 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 Propofol-Lipuro als infuus of door middel van herhaalde bolus injectie om het vereiste niveau van anesthesie te handhaven. De toedieningssnelheid kan tussen patiënten onderling behoorlijk variëren, maar met snelheden van 9 tot 15 mg/kg/uur wordt meestal een aanvaardbare mate van anesthesie bereikt. Bij jongere kinderen, met name in de leeftijd tussen de 1 maand en 3 jaar, kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn.

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

Sedatie van beademde patiënten op de intensive-care-afdeling

Voor gebruik ter sedatie van beademde patiënten onder intensive care condities wordt toediening van Propofol-Lipuro 10 mg/ml als continu infuus aanbevolen. De infuussnelheid moet worden aangepast aan het vereiste niveau van sedatie. Doorgaans wordt een bevredigende sedatie bereikt met een dosering van 0,3 - 4,0 mg propofol/kg /per uur (zie ook rubriek 4.4).

Propofol-Lipuro 10 mg/ml is niet geïndiceerd voor sedatie onder intensive care condities bij kinderen van 16 jaar of jonger (zie rubriek 4.3).

Toediening van propofol via een Target Controlled Infusion (TCI)-systeem ter verkrijging van sedatie onder intensive care wordt niet geadviseerd.

Sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen bij volwassen patiënten

Ter verkrijging van sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen moet de dosering en toedieningssnelheid worden aangepast aan de klinische respons. Als inleiding voor de sedatie is voor de meeste patiënten 0,5 - 1 mg/kg lichaamsgewicht nodig gedurende 1 - 5 minuten.

Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door het titreren van een Propofol-Lipuro infuus tot het gewenste niveau van sedatie is bereikt. Doorgaans zal 1,5 - 4,5 mg/kg lichaamsgewicht/ uur nodig zijn.

Het infuus kan worden aangevuld met bolusinjecties van 10 - 20 mg (1 - 2 ml Propofol-Lipuro 10 mg/ml) wanneer een snelle toename van de sedatiediepte vereist is.

Bij patiënten ouder dan 55 jaar en bij patiënten met ASA-classificatie III of IV, kan het noodzakelijk zijn dosering en toedieningssnelheid te verlagen.

Bij oudere personen mag een snelle bolusinjectie (enkelvoudig of herhaald) niet worden toegediend, omdat dit kan leiden tot cardiorespiratoire depressie.

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

Ter verkrijging van sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen moet de dosering en toedieningssnelheid worden aangepast aan de klinische respons. Als inleiding van sedatie is voor de meeste pediatrische patiënten 1 - 2 mg/kg lichaamsgewicht propofol nodig.

Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door het titreren van een Propofol-Lipuro infuus tot het gewenste niveau van sedatie is bereikt. Voor de meeste patiënten zal 1,5 - 9 mg/kg/uur propofol nodig zijn.

Het infuus kan worden aangevuld met bolusinjecties tot 1 mg/kg lichaamsgewicht wanneer een snelle toename van de sedatiediepte vereist is.

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

Methode van toediening en toedieningsduur

Methode van toediening

Intraveneus gebruik

Propofol-Lipuro dient onverdund toegediend te worden als injectie of als continu infuus, hetzij onverdund hetzij verdund met een oplossing van glucose 50 mg/ml (5% w/v), een oplossing van natriumchloride 9 mg/ml (0,9% w/v) evenals in een oplossing van natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18% w/v) en glucose 40 mg/ml (4% w/v) (zie ook rubriek 6.6). De containers moeten goed worden geschud voorafgaand aan toediening.

Voorafgaand aan gebruik moeten de hals van de ampul en de rubberen stop van de infuusflacon worden gedesinfecteerd met medicinale alcohol (spray of doekjes). Na gebruik moeten restanten worden vernietigd.

Propofol-Lipuro bevat geen antimicrobiële conserveermiddelen en ondersteunt de groei van micro-organismen. Daarom moet, na opening van een ampul Propofol-Lipuro of het aanprikken van een injectieflacon, de inhoud onmiddellijk op aseptische wijze worden opgetrokken in een

steriele spuit of infuussysteem. De toediening dient vervolgens direct te geschieden. Gedurende de gehele periode van toediening dient de steriliteit van zowel Propofol-Lipuro als het infuussysteem te worden gehandhaafd.

Geneesmiddelen of vloeistoffen welke worden toegevoegd aan een lopend Propofol-Lipuro infuus moeten worden toegevoegd dicht bij de canule. Als er infusiesets met filters moeten worden gebruikt, moeten deze doorlatend zijn voor lipiden. De inhoud van één ampul of één injectieflacon met Propofol-Lipuro en iedere spuit met Propofol-Lipuro is bestemd voor **éénmalig** gebruik bij **één** patiënt.

Infusie van onverdund Propofol-Lipuro

Wanneer Propofol-Lipuro wordt toegediend door middel van een continu infuus wordt controle van de infuussnelheid door middel van een buret, druppelteller, spuitpomp of volumetrische infuuspomp altijd aanbevolen. Zoals geldt voor parenterale toediening van alle soorten vetemulsies moet de gebruiksduur van **één** infuussysteem voor een continu infuus met Propofol-Lipuro beperkt blijven tot maximaal 12 uur. Het infuussysteem en de container moeten na maximaal 12 uur worden verwijderd en vervangen. Restanten Propofol-Lipuro die zijn overgebleven aan het einde van de infuusperiode of na verwisseling van het systeem moeten worden vernietigd.

Infusie van verdund Propofol-Lipuro

Wanneer Propofol-Lipuro verdund wordt toegediend, wordt controle van de infuussnelheid door middel van een buret, druppelteller, spuitpomp of volumetrische infuuspomp altijd aanbevolen om te voorkomen dat per ongeluk te grote doses verdund Propofol-Lipuro worden toegediend.

De maximale verdunning mag niet groter zijn dan 1 deel Propofol-Lipuro op 4 delen van een oplossing van glucose 50 mg/ml (5% w/v), natriumchloride 9 mg/ml (0,9% w/v) of natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18% w/v) en glucose 40 mg/ml (4% w/v) (minimale concentratie 2 mg propofol/ml).

Het mengsel moet aseptisch worden bereid direct voorafgaand aan toediening en moet worden gebruikt binnen 6 uur na bereiding.

Teneinde pijn bij het begin van de injectie te verminderen kan Propofol-Lipuro worden gemengd met een 1% lidocaïne oplossing voor injectie zonder conserveermiddelen (meng 20 delen Propofol-Lipuro met maximaal 1 deel lidocaïne 1% oplossing voor injectie).

Alvorens een van de spierrelaxantia atracurium of mivacurium, na toediening van Propofol-Lipuro, door hetzelfde infuussysteem toe te dienen, wordt aanbevolen het infuussysteem te spoelen.

Propofol kan ook via Target Controlled Infusion worden toegediend. Omdat er verschillende rekenschema's op de markt zijn voor aanbevolen doseringen dient hiervoor de gebruiksaanwijzing van de fabrikant van het apparaat geraadpleegd te worden.

Toedieningsduur

Propofol-Lipuro kan maximaal 7 dagen worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, soja, pinda's of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Propofol-Lipuro moet niet worden toegepast bij patiënten van 16 jaar of jonger voor sedatie bij intensive care. De veiligheid en werkzaamheid voor deze leeftijdsgroepen zijn niet aangetoond (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Propofol dient te worden toegediend door mensen die zijn opgeleid in de anesthesie (of waar van toepassing door artsen die zijn opgeleid in de behandeling van intensive-carepatiënten).

Continue bewaking van de patiënten is noodzakelijk. Voorzieningen ter voorkoming van luchtwegobstructie, kunstmatige beademing, zuurstofverrijking en andere reanimatievoorzieningen moeten te allen tijde onmiddellijk beschikbaar zijn. Propofol mag niet worden toegediend door dezelfde persoon als die de diagnostische of chirurgische ingreep uitvoert.

Er zijn meldingen van misbruik en afhankelijkheid van propofol, voornamelijk door gezondheidsdeskundigen. Toediening van propofol zonder zorg voor de doorgankelijkheid van de luchtwegen kan, net als bij andere algemene anesthetica, in fatale ademhalingscomplicaties resulteren.

Wanneer propofol wordt toegediend voor bewuste sedatie, bij chirurgische en diagnostische ingrepen, dienen patiënten continu gecontroleerd te worden op aanwijzingen voor beginnende hypotensie, luchtwegobstructie en zuurstofdesaturatie.

Bij toepassing van propofol voor sedatie tijdens operatieve ingrepen kunnen, net als bij andere sedativa, onwillekeurige bewegingen van de patiënt optreden. Bij ingrepen waarbij de patiënt niet mag bewegen, kunnen deze bewegingen een gevaar opleveren voor de operatieplek.

De patiënt moet voor ontslag voldoende tijd hebben gehad om volledig te herstellen van het gebruik van propofol. Een heel enkele keer kan zich bij gebruik van propofol een periode van postoperatieve bewusteloosheid die vergezeld kan gaan van een toegenomen spierspanning ontwikkelen. Die periode kan al dan niet voorafgegaan worden door een periode van slapeloosheid. Hoewel deze complicatie spontaan herstelt, dient een bewusteloze patiënt de aangewezen medische zorg te worden gegeven.

In het algemeen worden er na 12 uur geen functiestoornissen ten gevolge van propofol meer waargenomen. De concrete effecten van propofol, het soort ingreep, andere toegediende of gebruikte medicaties, de leeftijd en de conditie van de patiënt dienen in overweging te worden genomen bij advies aan de patiënt over:

- het wel of niet vergezeld worden bij het verlaten van de locatie waar het middel is toegediend
- het moment waarop bedrevenheid vereisende of risicovolle activiteiten zoals autorijden kunnen worden hervat
- het gebruik van andere middelen met een sedatief effect (bijvoorbeeld benzodiazepines, opiaten, alcohol).

Net als bij andere intraveneuze anesthetica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met verslechterde cardiale, respiratoire, renale of hepatische functie of bij hypovolemische of verzwakte patiënten (zie ook rubriek 4.2).

De klaring van propofol is afhankelijk van de bloeddoorstroming, waardoor gelijktijdige medicatie welke de cardiale output reduceert, ook invloed heeft op de propofolklaring.

Propofol vertoont geen vagolytische activiteit en er is melding gemaakt van bradycardie (nu en dan ernstig) en asystolie. De intraveneuze toediening van een anticholinergicum voorafgaand aan de inductie of gedurende de onderhoudsanesthesie moet worden overwogen, in het bijzonder in die situaties waarin de vagale tonus waarschijnlijk zal domineren of wanneer propofol wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die vermoedelijk bradycardie veroorzaken.

Wanneer propofol aan een epileptische patiënt wordt toegediend, bestaat er een risico van convulsie.

Aandacht dient besteed te worden aan afwijkingen bij patiënten in de vetstofwisseling en/of ziektes welke vereisen dat bijzonder voorzichtig wordt omgegaan met het gebruik van vetemulsies.

Patiënten met hypoproteïnemie lopen mogelijk een hoger risico op het krijgen van bijwerkingen vanwege een hogere fractie van ongebonden propofol. Bij deze patiënten wordt een dosisverlaging aanbevolen (zie ook rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Toepassing van propofol wordt niet aanbevolen bij pasgeborenen omdat deze patiëntenpopulatie nog niet volledig onderzocht is. Farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) laten een aanzienlijke vermindering van de klaring zien bij neonaten, met aanzienlijke verschillen onderling. Een relatieve overdosering kan optreden indien doseringen worden gebruikt welke geadviseerd worden bij oudere kinderen, waardoor ernstige cardiovasculaire depressie kan optreden.

Propofol mag niet worden toegepast bij patiënten van 16 jaar of jonger voor sedatie bij intensive care aangezien de veiligheid en werkzaamheid van propofol voor sedatie in deze leeftijdsgroep niet zijn aangetoond (zie rubriek 4.3).

Advies betreffende de behandeling op de intensive-care-afdeling

Het gebruik van propofol voor sedatie op de intensive care is in verband gebracht met een constellatie van metabole stoornissen en orgaansysteemfalen die tot de dood kunnen leiden. Er zijn meldingen ontvangen over combinaties van de volgende voorvallen: metabole acidose, rabdomyolyse, hyperkaliëmie, hepatomegalie, nierfalen, hyperlipidemie, hartritmestoornis, brugada-achtig ECG (verhoogd ST-segment en symmetrische negatieve T-golf) en snel progressief hartfalen dat meestal niet reageerde op inotrope stimulatie. Combinaties van deze voorvallen worden het **Propofolinfusiesyndroom** genoemd. Deze voorvallen werden meestal gezien bij patiënten met ernstig hoofdletsel en kinderen met luchtweginfecties die hogere doses ontvingen dan geadviseerd voor volwassenen voor sedatie op de intensive-care-afdeling.

De belangrijkste risicofactoren voor de ontwikkeling van deze voorvallen lijken te zijn: afgenomen zuurstofafgifte aan weefsels; ernstige neurologische schade en/of sepsis; hoge doseringen van een of meer van de volgende farmacologische middelen – vaatvernauwers, steroïden, inotropen en/of propofol (gewoonlijk bij een infusiesnelheid van meer dan 4 mg/kg/uur gedurende meer dan 48 uur).

Voorschrijvers dienen alert te zijn op deze voorvallen bij patiënten met de bovenstaande risicofactoren en de toediening van propofol direct stop te zetten wanneer de bovenstaande tekenen optreden. De dosis van alle sedativa en therapeutische middelen die op de intensive-care-afdeling worden gebruikt, dient zo te worden afgesteld dat de zuurstofafgifte en hemodynamische parameters optimaal blijven. De doorbloeding van de hersenen bij patiënten met toegenomen intracraniale druk dient, tijdens aanpassing van de behandeling, op de juiste wijze ondersteund te worden. Er wordt op gewezen dat behandelend artsen indien enigszins mogelijk een dosis van 4 mg/kg/uur niet dienen te overschrijden.

Aandacht dient besteed te worden aan patiënten met stoornissen in de vetstofwisseling en/of ziektes welke vereisen dat bijzonder voorzichtig wordt omgegaan met het gebruik van vetemulsies.

Het wordt aanbevolen de lipidenconcentraties in het bloed te controleren indien propofol wordt toegediend aan patiënten van wie wordt gedacht dat ze ongewoon risico lopen op vetoverbelasting. De toediening van propofol dient naar behoren te worden bijgesteld indien uit de controles blijkt dat de lipiden onvoldoende worden gemetaboliseerd in het lichaam. Indien de patiënt gelijktijdig andere lipiden intraveneus krijgt toegediend, dient de hoeveelheid daarvan verlaagd te worden als verdiscontering van de hoeveelheid lipiden die als onderdeel van de propofolformulering wordt geïnfundeed; 1,0 ml Propofol-Lipuro bevat ongeveer 0,1 g vet.

Aanvullende voorzorgen

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de behandeling van patiënten met een mitochondriële ziekte. Deze patiënten kunnen gevoelig zijn voor verergeringen van hun aandoening als zij onder narcose worden gebracht, een operatie ondergaan of op de intensive care worden behandeld. Behoud van normothermie, toediening van koolhydraten en een goede hydratatie worden aanbevolen bij deze patiënten. De vroege symptomen van een verergering van de mitochondriële ziekte en van het 'Propofolinfusiesyndroom' kunnen op elkaar lijken.

Propofol-Lipuro bevat geen antimicrobiële conserveermiddelen en ondersteunt de groei van micro-organismen.

Daarom moet, na opening van de ampul of het aanprikken van een injectieflacon, propofol onmiddellijk op aseptische wijze worden opgetrokken in een steriele spuit of infuussysteem. De toediening dient vervolgens direct te beginnen. Gedurende de gehele infusieperiode dient de steriliteit van zowel propofol als het infuussysteem te worden gehandhaafd.

Propofol en spuiten met propofol dienen éénmalig bij één patiënt te worden gebruikt. In overeenstemming met vastgestelde richtlijnen voor andere vetemulsies moet één infuus met propofol beperkt blijven tot maximaal 12 uur. Zowel de container met propofol als het infuussysteem moeten aan het eind van de ingreep of na maximaal 12 uur worden verwijderd en waar van toepassing vervangen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Propofol is toegepast in combinatie met spinale en epidurale anesthesie en met algemeen gebruikte premedicatiemiddelen, neuromusculaireovergangsblokkers, inhalatiegeneesmiddelen en analgetica; er zijn geen gevallen van farmacologische onverenigbaarheid vastgesteld. Als algehele anesthesie of sedatie wordt toegepast als aanvulling op plaatselijke verdovingstechnieken, kunnen lagere propofoldoses vereist zijn.

De gelijktijdige toediening van andere CZS-depressiva, zoals premedicaties, inhalatiegeneesmiddelen, analgetica, kunnen de sederende en anesthesische effecten en de effecten van cardiorespiratoire depressie van propofol versterken. Ernstige hypotensie is gemeld na inductie van anesthesie met propofol bij patiënten die waren behandeld met rifampicine.

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 propofol gedurende de zwangerschap is niet bewezen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Propofol mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Propofol passeert de placenta en kan neonatale depressie veroorzaken. Propofol kan echter wel worden toegepast tijdens een geïnduceerde abortus.

Borstvoeding

Studies bij moeders die borstvoeding geven lieten zien dat propofol in kleine hoeveelheden uitgescheiden wordt in de moedermelk. Daarom dienen vrouwen geen borstvoeding te geven gedurende 24 uur na toediening van propofol en de in deze periode geproduceerde moedermelk weg te gooien.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Patiënten dienen ervan op de hoogte te worden gesteld dat de uitvoering van bedrevenheid vereisende activiteiten, zoals autorijden en het bedienen van machines, gedurende een bepaalde tijd na gebruik van propofol verslechterd is.

In het algemeen worden er na 12 uur geen functiestoornissen ten gevolge van propofol meer waargenomen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De inductie en het onderhoud van anesthesie of sedatie met propofol verloopt in het algemeen probleemloos zonder noemenswaardige excitatieverschijnselen. De vaakst gemelde bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van een anestheticum/sedativum, zoals hypotensie. De aard, ernst en frequentie van bijwerkingen die worden waargenomen bij patiënten aan wie propofol wordt toegediend, kunnen samenhangen met de toestand van de patiënt en de operatieve of therapeutische ingrepen die worden uitgevoerd.

Tabel van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	Zeer zelden (< 1/10 000)	Anafylaxie tot anafylactische shock – hieronder kunnen vallen angio-oedeem, bronchospasme, erytheem en hypotensie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	Frequentie niet bekend (9)	Metabole acidose (5), hyperkaliëmie (5), hyperlipidemie (5)
<i>Psychische stoornissen:</i>	Zeer zelden (< 1/10 000)	Seksuele ongeremdheid
	Frequentie niet bekend (9)	Euforie, misbruik en afhankelijkheid van het geneesmiddel (8)
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	Vaak ($\geq 1/100$, < 1/10)	Hoofdpijn tijdens verkoeverperiode

	Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Epileptiforme bewegingen, met inbegrip van convulsies en opisthotonus tijdens inductie, onderhoud en herstel
	Zeer zelden ($< 1/10\ 000$)	Postoperatieve bewusteloosheid
	Frequentie niet bekend (9)	Onwillekeurige bewegingen
<i>Hartaandoeningen:</i>	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Bradycardie (1)
	Zeer zelden ($< 1/10\ 000$)	Longoedeem
	Frequentie niet bekend (9)	Hartritmestoornis (5), hartstilstand, hartfalen (5), (7)
<i>Bloedvataandoeningen:</i>	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hypotensie (2)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Tijdelijke apneu tijdens inductie
	Frequentie niet bekend (9)	Ademhalingsdepressie (dosisafhankelijk)
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Misselijkheid en overgeven tijdens verkoeverperiode
	Zeer zelden ($< 1/10\ 000$)	Pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	Frequentie niet bekend (9)	Hepatomegalie (5), Hepatitis (12), acuut leverfalen (12).
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	Frequentie niet bekend (9)	Rabdomyolyse (3), (5)
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:</i>	Frequentie niet bekend (9)	Priapisme
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	Zeer zelden ($< 1/10\ 000$)	Verkleuring van urine na langdurige toediening
	Frequentie niet bekend (9)	Nierfalen (5)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Plaatselijke pijn na inductie (4)
	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Trombose en flebitis op de injectieplaats
	Zeer zelden ($< 1/10\ 000$)	Weefselnecrose (10) na accidentele extravasculaire toediening (11)
	Frequentie niet bekend (9)	Lokale pijn, zwelling en ontsteking na accidentele extravasculaire toediening (11)

<i>Onderzoeken:</i>	Frequentie niet bekend (9)	Brugada-achtig ECG (5), (6)
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:</i>	Zeer zelden (< 1/10 000)	Postoperatieve koorts

- (1) Ernstige bradycardieën komen zelden voor. Er zijn enkele geïsoleerde meldingen van progressie naar asystolie.
- (2) Soms moeten bij hypotensie intraveneuze oplossingen worden toegediend en moet de toedieningssnelheid van propofol worden verlaagd.
- (3) In heel enkele gevallen waarin propofol in doses van hoger dan 4 mg/kg/uur is gegeven voor sedatie op de intensive-careafdeling is melding gedaan van rhabdomyolyse.
- (4) Kan worden geminimaliseerd door het gebruik van de grotere venae van de onderarm en de elleboogsgroef. Bij Propofol-Lipuro kan plaatselijke pijn ook worden geminimaliseerd door de gelijktijdige toediening van lidocaïne.
- (5) Combinaties van deze voorvallen, welke het “Propofolinfusiesyndroom” worden genoemd, kunnen worden gezien bij ernstig zieke patiënten die vaak diverse risicofactoren hebben voor de ontwikkeling van deze voorvallen, zie rubriek 4.4.
- (6) Brugada-achtig ECG – verhoogd ST-segment en symmetrische negatieve T-golf in ECG.
- (7) Snel progressief hartfalen (in sommige gevallen met fatale afloop) bij volwassenen. Het hartfalen reageerde in zulke gevallen meestal niet op inotrope stimulatie.
- (8) Misbruik en afhankelijkheid van propofol, voornamelijk door gezondheidsdeskundigen.
- (9) Niet bekend omdat het met de beschikbare gegevens van de klinische onderzoeken niet kan worden bepaald.
- (10) Necrose is gemeld bij patiënten bij wie de weefselvitaliteit reeds verzwakt was.
- (11) De behandeling is symptomatisch en kan bestaan uit immobilisatie en, indien nodig, hoger leggen van het betreffende ledemaat, afkoelen, nauwlettende observatie, consultatie van een chirurg, indien nodig.
- (12) 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

Symptomen

Accidentele overdosering zal waarschijnlijk cardiorespiratoire depressie veroorzaken.

Behandeling

De respiratoire depressie moet worden behandeld door middel van kunstmatige beademing met extra zuurstof. De cardiovasculaire depressie kan het noodzakelijk maken het hoofd van de patiënt in een verlaagde positie te plaatsen en, bij een ernstige vorm, het gebruik van plasmavervangende en bloeddrukverhogende middelen vereisen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige algehele anesthesie, ATC-code N01AX10.

Werkingsmechanisme, farmacodynamische effecten

Na intraveneuze injectie van Propofol-Lipuro treedt het hypnotische effect snel op. Afhankelijk van de injectiesnelheid bedraagt de tijd voor de inductie van de anesthesie 30 tot 40 seconden. De werkingsduur na een enkelvoudige bolusinjectie of na infusie is kort ten gevolge van snel metabolisme en uitscheiding (4 - 6 minuten).

Met het aanbevolen doseringsschema is een klinisch relevante accumulatie van propofol na herhaalde toediening van bolusinjecties of infusie niet waargenomen. De patiënten komen snel weer bij bewustzijn.

Bradycardie en hypotensie kunnen incidenteel optreden gedurende de inductie van anesthesie, waarschijnlijk door een gebrek aan vagolytische activiteit. De cardiale/ circulatoire situatie normaliseert gewoonlijk tijdens het onderhoud van de anesthesie.

Pediatrische patiënten

Er is een beperkt aantal studies naar de duur van de anesthesie bij kinderen van propofol beschikbaar. Deze duiden op een veilig en effectief gebruik welke onveranderd blijft tot een duur van 4 uur. In de literatuur zijn bewijzen van het gebruik bij kinderen tijdens verlengde procedures zonder dat veiligheid en effectiviteit veranderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze toediening wordt propofol voor ongeveer 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

Distributie

Na een intraveneuze bolusinjectie daalt de initiële bloedspiegel van propofol snel als gevolg van een snelle verdeling over de verschillende compartimenten (α -fase). De distributiehelfwaardetijd is berekend op 2 - 4 minuten.

Tijdens de eliminatiefase daalt de bloedspiegel minder snel. De eliminatiehelfwaardetijd tijdens de β -fase is 30 - 60 minuten. Daarna wordt een derde diep compartiment waarneembaar dat de redistributie weerspiegelt van propofol vanuit weefsel met een geringe perfusie.

Het centraal verdelingsvolume varieert van 0,2 tot 0,79 l/kg lichaamsgewicht, het steady-state distributievolume bedraagt 1,8 - 5,3 l/kg lichaamsgewicht.

Biotransformatie

Propofol wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd waarbij glucuroniden van propofol alsmede glucuroniden en sulfaatverbindingen van de metaboliet quinol worden gevormd. Alle metabolieten zijn inactief.

Eliminatie

Propofol wordt snel uit het lichaam geëlimineerd (totale klaring ongeveer 2 l/min). De klaring vindt plaats door metabolisering, hoofdzakelijk in de lever, waar de klaring afhankelijk is van de bloeddorstrooming. De klaring bij pediatrische patiënten ligt hoger dan die bij volwassenen. Ongeveer 88% van een toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine in de vorm van metabolieten. Slechts 0,3% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Pediatrische patiënten

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 /uur) vergeleken met oudere kinderen (n=36, leeftijd variërend van 4 maanden – 7 jaar). Daarnaast was de onderlinge variatie aanzienlijk bij neonaten (variërend van 3,7 – 78 ml/kg /minuut). Omdat

deze beperkte hoeveelheid onderzoeksgegevens een grote variabiliteit laten zien kan voor deze leeftijdsgroep geen doseringadvies gegeven worden.

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/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).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data, gebaseerd op conventioneel onderzoek naar de toxiciteit door herhaalde toediening of genotoxiciteit, wijzen niet op specifieke risico's voor mensen.

Onderzoeken naar carcinogene effecten hebben niet plaatsgevonden.

Gepubliceerde dieronderzoeken (met inbegrip van primaten) bij doses die leidden tot lichte tot matige anesthesie duiden erop dat het gebruik van anesthetica gedurende de periode van snelle hersengroei of synaptogenese leidt tot celverlies bij de in ontwikkelende zijnde hersenen, wat in verband kan worden gebracht met langdurige cognitieve deficiënties. Het klinische belang van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend. Teratogene effecten zijn niet waargenomen.

Bij onderzoek naar lokale effecten leidde intramusculaire injectie tot weefselbeschadiging rondom de injectieplaats.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geraffineerde sojaboonolie, middellange-keten triglyceriden, glycerol, eifosfolipiden voor injectie, natriumoleaat, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Propofol-Lipuro 10 mg/ml mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen met uitzondering van de producten genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar.

Na eerste opening: onmiddellijk gebruiken

Na verdunnen volgens voorschrift: toediening van verdunningen dient onmiddellijk na bereiding plaats te vinden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van kleurloos type I glas met 10 of 20 ml emulsie.

Injectieflacons van kleurloos type II glas afgesloten met een broombutyl rubber stop en aluminium dop met 20, 50 of 100 ml emulsie.

Verpakkingsgrootten:

- Glasampullen: 10 x 10 ml, 5 x 20 ml
- Glazen injectieflacons: 10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De ampullen en injectieflacons moeten voor gebruik worden geschud.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Delen van de inhoud welke na het eerste gebruik overblijven, moeten worden vernietigd, zie rubriek 4.2.

Indien twee lagen zichtbaar blijven na schudden, dient het geneesmiddel niet gebruikt te worden.

Propofol-Lipuro mag alleen gemengd worden met de volgende producten: glucose 50 mg/ml (5% w/v) oplossing voor infusie, natriumchloride 9 mg/ml (0,9% w/v) oplossing voor infusie, of een oplossing van glucose 40 mg/ml (4% w/v) met natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18% w/v) en met een lidocaine 10 mg/ml (1%) oplossing voor injectie zonder conserveermiddel (zie rubriek 4.2. 'Toedieningswijze en toedieningsduur', 'Infusie van verdund Propofol-Lipuro').

Gelijktijdige toediening van Propofol-Lipuro samen met een infuus van glucose 50 mg/ml (5% w/v) oplossing voor infusie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9% w/v) oplossing voor infusie, of een oplossing van glucose 40 mg/ml (4% w/v) met natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18% w/v) via een Y-connector vlakbij de injectieplaats is mogelijk.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Duitsland

Postadres:

34209 Melsungen
Duitsland

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

RVG 24720

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2001

Datum van laatste verlenging: 5 mei 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 11 juli 2024