

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius, emulsie voor injectie of infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml emulsie bevat 20 mg propofol

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg propofol.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 1000 mg propofol.

Elke injectieflacon van 100 ml bevat 2000 mg propofol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml emulsie bevat:

sojabonenolie, geraffineerd 50 mg

natrium max. 0,06 mg

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie of infusie.

Witte olie-in-water emulsie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Propofol 20 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 > 3 jaar
- sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen, alleen of in combinatie met lokale of regionale anesthesie bij volwassenen, adolescenten en kinderen > 3 jaar
- de sedatie van geventileerde patiënten >16 jaar op de Intensive care (IC) 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 (IC) afdeling.

Continue bewaking van de circulatie en de ademhaling (bv. 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 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius niet te worden toegediend door de persoon die de chirurgische of diagnostische procedure uitvoert.

De dosis van Propofol MCT/LCT Fresenius emulsie 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 de inductie van de anesthesie moet Propofol MCT/LCT Fresenius worden getitreerd (ongeveer 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-classificatie III of IV, in het bijzonder 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 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius (ongeveer 1 ml (20 mg propofol) per 10 seconden).

Onderhoud van de anesthesie:

De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius als continu infuus of als herhaalde bolusinjectie.

Voor het onderhoud van de anesthesie worden over het algemeen dosissen 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 verder gereduceerd worden, afhankelijk van de toestand van de patiënt en van de wijze van toediening van het anestheticum.

Algemene anesthesie bij kinderen ouder dan 3 jaar:

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 ongeveer 2,5 mg propofol/kg lichaamsgewicht nodig voor de inductie van de anesthesie. 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 Propofol MCT/LCT Fresenius als infuus of door middel van herhaalde bolusinjectie 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/u wordt gewoonlijk een toereikende mate van anesthesie bereikt. Bij jongere kinderen kunnen hogere doseringen 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 chirurgische en diagnostische ingrepen moet de dosering en toedieningssnelheid worden aangepast aan de klinische respons. Als inleiding van de sedatie is voor de meeste patiënten 0,5 - 1 mg propofol/kg lichaamsgewicht nodig gedurende 1 tot 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/u nodig. Wanneer een snelle toename van het sedatieniveau is vereist, kan het infuus worden aangevuld met een bolustoediening van 10 – 20 mg propofol (0,5 – 1 ml Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius).

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

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

De dosering en toedieningssnelheid moeten worden aangepast aan het vereiste sedatieniveau en de klinische respons. Als inleiding van de sedatie is voor de meeste pediatrie patiënten 1 - 2 mg/kg lichaamsgewicht propofol 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/kg/u propofol nodig.

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

Sedatie ten behoeve van patiënten ouder dan 16 jaar op de Intensive care (IC).

Wanneer Propofol MCT/LCT Fresenius wordt gebruikt voor sedatie van beademde patiënten op de 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/u. Infuussnelheden van meer dan 4,0 mg propofol/kg lichaamsgewicht/u worden niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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

Wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Alle resterende ongebruikte emulsie dient te worden weggegooid.

De verpakking dient goed te worden geschud voor gebruik.

Wanneer na het schudden twee lagen zijn te onderscheiden mag de emulsie niet gebruikt worden. Gebruik enkel homogene preparaten en onbeschadigde verpakkingen.

Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius wordt onverdund intraveneus toegediend via een continu infuus. Voor het onderhouden van de anesthesie kan Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius beter niet via een herhaalde bolus-injectie toegediend worden.

Wanneer Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius wordt geïnfundeed, is het sterk aanbevolen om steeds instrumenten zoals een buret, druppelteller, spuitpomp of volumetrische infuuspomp te gebruiken om de infuussnelheid te controleren.

Voor gebruik moet de hals van de ampul of de rubberen membraan van de injectieflacon gereinigd worden met een alcohol spray of een doekje gedrenkt in alcohol. Na gebruik moeten aangebroken verpakkingen worden weggegooid.

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 ampul of het aanprikken van de flacon, op een aseptische wijze in een steriele injectiespuit of 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, via een Y-connector of een 3-wegen klep. Voor instructies ten aanzien van gelijktijdige toediening van 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 Fresenius moet na gebruik worden vernietigd.

Zoals gebruikelijk voor lipidenemulsies, mag de infusie van Propofol MCT/LCT Fresenius via **één** infusieset niet langer duren dan 12 uur. Na 12 uur moeten de infusieset en de container worden verwijderd of, indien nodig, worden vervangen.

Om pijn op de injectieplaats te verminderen, kan Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius toegediend worden in een grote ader of kan een lidocaïne injectieoplossing toegediend worden voor inductie van de anesthesie met Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius. (Zie rubriek 4.4.)

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

Indien Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius in een ader wordt geïnjecteerd met behulp van een elektrische pomp, moet compatibiliteit gewaarborgd zijn.

Propofol mag ook toegediend worden via Target Controlled Infusion. Gezien de verschillende algoritmen beschikbaar op de markt voor dosisaanbevelingen, wordt verwezen naar de gebruiksaanwijzing van de fabrikant van het toestel.

Duur van de toediening

De duur van de toediening mag de 7 dagen niet overschrijden.

4.3 Contra-indicaties

Propofol MCT/LCT Fresenius is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Propofol bevat soja-olie 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 Intensive care (IC) afdeling (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 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 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 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 er zich onvrijwillige bewegingen van de patiënt voordoen wanneer propofol wordt gebruikt voor sedatie tijdens operatieve procedures. Tijdens procedures waarbij immobiliteit vereist is, kunnen deze bewegingen een gevaar betekenen voor de operatieplek.

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, zelf bij niet-epileptische patiënten. De vertraging kan variëren van enkele uren tot enkele dagen.

Speciale patiëntengroepen

Cardiale, circulatoire of pulmonaire insufficiëntie en hypovolemie

Net zoals bij 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 hartdebit 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 myocardiële stoornissen, tenzij met uiterste voorzichtigheid en onder intensieve monitoring.

Als gevolg van de hogere doses die normaal toegediend moeten worden aan patiënten met ernstig overgewicht, dient men rekening te houden met een verhoogd risico op ongewenste hemodynamische bijwerkingen.

Propofol heeft geen vagolytische werking, en werd in verband gebracht met meldingen van bradycardie (in sommige gevallen uitgesproken) en ook asystolie. De intraveneuze toediening van een anticholinergicum vóór de inductie of tijdens de instandhouding van de anesthesie moet in overweging worden genomen, vooral in situaties waarbij de vagale tonus waarschijnlijk de overhand zal hebben of wanneer propofol wordt gebruikt samen met andere middelen die waarschijnlijk tot bradycardie zullen leiden.

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 de anti-epileptische behandeling kreeg. Hoewel verschillende studies de werkzaamheid in de behandeling van status epilepticus hebben aangetoond, kan de toediening van propofol bij epilepsie 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.

Het gebruik van Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius bij kinderen jonger dan 3 jaar is niet aanbevolen, aangezien de 2%-sterkte moeilijk te titreren is bij kleine kinderen als gevolg van de zeer minieme volumes die nodig zijn. Het gebruik van Propofol 10 mg/ml MCT/LCT moet overwogen worden voor kinderen tussen 1 maand en 3 jaar, indien een dosis minder dan 100 mg propofol/uur nodig is.

Propofol mag niet gegeven worden aan patiënten jonger dan 16 jaar voor sedatie op de Intensive care (IC) 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 Intensive care (IC) afdeling

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, rhabdomyolyse, 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 op 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 intracraniale 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 2% 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 ICU 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 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius bevat geen antimicrobiële conserveermiddelen en ondersteunt de groei van microorganismen.

Wanneer propofol geaspireerd moet worden, moet het middel aseptisch in een steriele spuit of toedieningssysteem worden opgezogen onmiddellijk nadat het zegel van de injectieflacon is

verbroken. 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 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius te verminderen, mag lidocaine geïnjecteerd worden voor 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 kan worden gebruikt wanneer de algemene anesthesie of sedatie in combinatie met regionale anesthesie wordt toegepast.

Ernstige hypotensie werd gemeld na inductieanesthesie met propofol bij patiënten behandeld met rifampicine.

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

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

Men moet er rekening mee houden dat simultaan gebruik van propofol en geneesmiddelen voor premedicatie, inhalatie-agentia of analgetica, de anesthesie en cardiovasculaire nevenwerkingen kunnen versterken. Gelijktijdig gebruik van depressiva van het centraal zenuwstelsel (zoals alcohol, algemene anesthetica, narcotische analgetica) zal hun sedatief effect versterken. Wanneer MCT/LCT Fresenius gecombineerd wordt met parenteraal toegediende centraal werkzame depressiva, 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 apnoe.

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

Leuko-encefalopathie werd gerapporteerd na toediening van lipidenemulsies zoals gebruikt voor Propofol 20 mg/ml MCT/LCT Fresenius bij 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. Daarom mag propofol niet gegeven worden aan zwangere vrouwen, tenzij uiterst noodzakelijk. Propofol dringt door de placentabarière heen en kan neonatale depressie veroorzaken. Propofol kan echter wel worden gebruikt tijdens een kunstmatig opgewekte abortus.

Hoge doses (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 moet worden weggegooid.

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 wordt ontraden te rijden, machines te bedienen of in potentiëel gevaarlijke situaties te werken. De patiënt moet onder begeleiding naar huis gaan en moet de raad 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
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Zeer zelden (<1/10 000)	Anafylaxie – kan angioedeem, bronchospasme, erytheem en hypotensie omvatten
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾	Metabole acidose ⁽⁵⁾ , hyperkaliëmie ⁽⁵⁾ , hyperlipidemie ⁽⁵⁾
<i>Psychische stoornissen</i>	Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾	Euforische stemming, seksuele ontremming Drugsmisbruik en drugsverslaving ⁽⁸⁾
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	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
<i>Hartaandoeningen</i>	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)}
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Soms (>1/100, <1/10)	Hypotensie ⁽²⁾
	Zelden (>1/1000, <1/100)	Trombose en flebitis
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Soms (>1/100, <1/10)	Tijdelijke apneu, hoesten en hikken tijdens de inductie
	Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾	Ademhalingsdepressie (dosis afhankelijk)
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Soms (>1/100, <1/10)	Misselijkheid en braken tijdens de herstelperiode
	Zeer zelden (<1/10 000)	Pancreatitis

<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾	Hepatomegalie ⁽⁵⁾ Hepatitis ⁽¹¹⁾ , acuut leverfalen ⁽¹¹⁾
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾	Rabdomyolyse ^{(3), (5)}
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Zeer zelden (<1/10 000)	Verkleuring van de urine na langdurige toediening
	Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾	Nierfalen ⁽⁵⁾
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾	Priapisme
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Zeer vaak (>1/10)	Lokale pijn bij inductie ⁽⁴⁾
	Zeer zelden (<1/10 000)	Weefselnecrose ⁽¹⁰⁾ na accidentele extravasculaire toediening
	Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾	Lokale pijn, zwelling, na accidentele extravasculaire toediening
<i>Onderzoeken</i>	Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾	Brugada-type ECG ^{(5), (6)}
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	Zeer zelden (<1/10 000)	Postoperatieve koorts

(1) Ernstige bradycardiën 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 20 mg/ml 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 geneesmiddelfafhankelijkheid 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 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 volumevergrotenende middelen en vasopressoren toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anesthetica; Andere algemene anesthetica
ATC-Code: NO1A X10

Werkingsmechanisme/Farmacodynamische effecten

Propofol (2,6-diisopropylfenol) is een kortwerkend algemeen anestheticum met een snelle werking. Afhankelijk van de injectiesnelheid, is de inzet van de anesthesie ongeveer 30 - 40 seconden. De duur van de anesthesie hangt af van het metabolisme en de eliminatie en bedraagt ongeveer 4 tot 6 minuten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Bij het normale onderhoudsregime hetzij door middel van herhaalde injecties, hetzij als continu infuus van propofol werd er geen significante accumulatie vastgesteld. De patiënten komen snel weer bij bewustzijn.

Bradycardie en hypotensie, gerapporteerd gedurende de inductie van de anesthesie, kan veroorzaakt worden door een cerebraal vagotonisch effect of door inhibitie van de sympathische activiteit. Hoe dan ook, de bloeddorstrooming wordt over het algemeen weer normaal tijdens het onderhoud van de anesthesie.

Pediatrische patiënten

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 dat verlengde procedures de veiligheid en werkzaamheid niet beïnvloed worden.

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, **en is er afhankelijk van de bloeddorstrooming** 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).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens hebben geen speciale risico's voor mensen aangetoond, gebaseerd op conventionele studies van herhaalde dosis toxiciteit en genotoxiciteit. Onderzoeken naar de reproductieve toxiciteit hebben aangetoond dat enkel hoge doseringen een weerslag hebben op de farmacodynamische eigenschappen van propofol. 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 vetzuurketens
gezuiverde eifosfatiden
glycerol
oliezuur
natriumhydroxide
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het product in zijn originele verpakking bedraagt:

20 ml en 100 ml injectieflacon: 2 jaar.

50 ml injectieflacon: 3 jaar.

Na opening moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Toedieningssystemen met Propofol MCT/LCT Fresenius dienen te worden vervangen 12 uur na opening van de injectieflacon.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons van 20 ml (type I of II), van 50 ml (type II) en 100 ml (type II) met bromobutyl rubberen stop.

Verpakkingen met 10 glazen injectieflacons met 20 ml emulsie.
Verpakkingen met 1 glazen injectieflacon met 50 ml emulsie.
Verpakkingen met 10 glazen injectieflacons met 50 ml emulsie.
Verpakkingen met 15 glazen injectieflacons met 50 ml emulsie.
Verpakkingen met 10 glazen injectieflacons met 100 ml emulsie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Propofol MCT/LCT Fresenius mag niet worden gemengd met andere oplossingen voor infusie of injectie. Gelijktijdige toediening van een glucose 5% oplossing, een natriumchloride 0,9% oplossing of natriumchloride 0,18% en een glucose 4% oplossing mogen worden toegediend een Y-connector nabij de plaats van de canule.

Voor gebruik moet de rubberen membraan van de injectieflacon gereinigd worden met een alcohol spray of een doekje gedrenkt in alcohol. Na gebruik moeten restanten worden vernietigd.

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

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

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

RVG 26727

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 november 2001
Datum van laatste verlenging: 5 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8; 8 augustus 2024.