

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propofol Baxter 20 mg/ml emulsie voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml emulsie voor injectie/infusie bevat 20 mg propofol.

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 1000 mg propofol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml emulsie voor injectie/infusie bevat: geraffineerde sojaboonolie 100 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie/infusie.

Witte olie-in-water emulsie.

Osmolariteit: 250 tot 390 mosmol/kg.

pH tussen 6,00 en 8,50

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Propofol 20 mg/ml is een kortwerkend, intraveneus, algemeen anestheticum voor:

- inductie en onderhoud van algemene anesthesie bij volwassenen en kinderen van > 3 jaar;
- sedatie bij diagnostische en chirurgische ingrepen; alleen of in combinatie met lokale of regionale anesthesie bij volwassenen en kinderen van > 3 jaar;
- sedatie van beademde 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 geval per geval 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 Propofol 10 mg/ml te gebruiken.

Bij toepassing van Propofol 20 mg/ml behoort de inleiding van de anesthesie per infuus te gebeuren en uitsluitend bij die patiënten die Propofol 20 mg/ml toegediend zullen krijgen voor onderhoud van de anesthesie.

Voor specifieke richtlijnen voor de toediening van propofol met een hulpmiddel voor 'Target Controlled Infusion' (TCI), dat met TCI-software werkt, zie rubriek 4.2. onder 'Target Controlled Infusion - Toediening van propofol'. Het gebruik van TCI is alleen toegestaan voor inductie en

onderhoud van algemene anesthesie bij volwassenen. Het TCI-systeem wordt niet aangeraden voor sedatie op intensive care of bij patiënten van 16 jaar en jonger.

Dosering

Volwassenen

Inductie van algemene anesthesie

De gebruikelijke dosis bij volwassenen tot 55 jaar is 1,5 tot 2,5 mg/kg propofol. Een lage toedieningssnelheid van 20 tot 50 mg 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 volgens de classificatie van de American Society of Anesthesiologists) ligt de toedieningssnelheid lager en bedraagt ongeveer 20 mg propofol per 10 seconden.

Bij patiënten ouder dan 55 jaar is een lagere dosis, die langzamer wordt toegediend, over het algemeen voldoende. Zowel de dosis als de toedieningssnelheid zijn afhankelijk van de respons van de patiënt.

Onderhoud van algemene anesthesie

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

Als herhaalde bolusinjecties worden gebruikt, moet de dosis worden herhaald in stappen van 25 mg propofol (2,5 ml Propofol 10 mg/ml) tot 50 mg propofol (5 ml Propofol 10 mg/ml).

Sedatie van beademde patiënten op intensive care-afdelingen

Bij de sedatie gedurende intensive care wordt aanbevolen propofol toe te dienen door middel van een continu infuus. De infusiesnelheid wordt ingesteld op basis van de gewenste diepte van de sedatie. De vereiste dosis varieert aanzienlijk van patiënt tot patiënt. Bij oudere patiënten is doorgaans een lagere infusiesnelheid nodig.

Bij de meeste patiënten wordt voldoende sedatie verkregen met 0,3 tot 4,0 mg/kg/uur propofol (zie ook rubriek 4.4). De toediening van propofol voor sedatie op intensive care-afdelingen bij volwassen patiënten mag niet meer dan 4 mg/kg/uur bedragen, tenzij de voordelen voor de patiënt groter zijn dan de risico's (zie rubriek 4.4).

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

Achtergrondsedatie bij chirurgische en diagnostische ingrepen

Voor het verkrijgen van sedatie tijdens chirurgische en diagnostische ingrepen moeten dosis en toedieningssnelheid worden aangepast aan de klinische respons.

Voor de meeste patiënten is 0,5 tot 1 mg/kg propofol toegediend over 1 tot 5 minuten voldoende voor het inleiden. Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door infusie van propofol te titreren tot het gewenste niveau van sedatie. Voor de meeste patiënten is 1,5 tot 4,5 mg/kg/uur propofol voldoende. Bij gebruik van Propofol 10 mg/ml kan aanvullend op het infuus een bolusinjectie van 10 tot 20 mg propofol (1 ml tot 2 ml Propofol 10 mg/ml) worden gebruikt indien een snelle toename in sedatiediepte vereist is.

Bij patiënten ouder dan 55 jaar is een lagere dosis over het algemeen voldoende. Bij "ASA III en IV" patiënten kan het noodzakelijk zijn om de dosis en de toedieningssnelheid te verlagen. Snelle bolusinjecties moeten worden vermeden bij oudere patiënten gezien deze tot cardiorespiratoire depressie kunnen leiden. De toediening van propofol door middel van het TCI-systeem wordt niet aanbevolen voor achtergrondsedatie.

Pediatrische patiënten

Propofol 20 mg/ml

Algemene anesthesie bij kinderen ouder dan 3 jaar

Inductie van anesthesie: Voor de inductie van anesthesie moet Propofol 20 mg/ml langzaam worden getitreerd tot klinische tekenen wijzen op het inzetten van de anesthesie. De dosis moet worden aangepast aan de leeftijd en/of het lichaamsgewicht. De meeste patiënten vanaf 8 jaar hebben ongeveer 2,5 mg/kg lichaamsgewicht propofol nodig voor de inductie. Bij jongere kinderen kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn (2,5 tot 4 mg/kg lichaamsgewicht).

Onderhoud van de anesthesie: De anesthesie kan in stand worden gehouden door toediening van Propofol 20 mg/ml als een infuus om het vereiste niveau van anesthesie in stand te houden. De toedieningssnelheid kan tussen patiënten aanzienlijk variëren, maar met snelheden van 9 tot 15 mg/kg lichaamsgewicht per uur wordt doorgaans een toereikende mate van anesthesie bereikt. Bij jongere kinderen kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn.

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

Sedatie voor diagnostische en chirurgische ingrepen bij kinderen ouder dan 3 jaar

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

Bij patiënten met een ASA III en IV kunnen lagere dosissen noodzakelijk zijn.

Kinderen in het bijzonder lopen een groter risico op het vetoverbelastingssyndroom. Daarom moeten bij kinderen plasmalipidenspiegels worden gecontroleerd als zij propofol toegediend krijgen (zie rubriek 4.4).

Aanvullende analgesie is gewoonlijk vereist.

Na infuus met propofol moet de dosering geleidelijk worden afgebouwd om het risico op onttrekkingsverschijnselen te verminderen.

Wijze van toediening

Target Controlled Infusion - Toediening van Propofol

Propofol mag alleen voor TCI worden gebruikt indien bij toediening wordt gebruikgemaakt van een TCI-systeem met bijbehorende TCI-software. Het TCI-systeem werkt alleen bij identificatie van de voorgevulde spuit met daarin Propofol 10 mg/ml of Propofol 20 mg/ml die voor dit doel voorzien zijn van een elektronisch label. Het TCI-systeem past automatisch de infusiesnelheid aan om zo de concentratie van propofol te bereiken die vooraf is gekozen. Gebruikers dienen bekend te zijn met de handleiding van de infusiepomp, hoe propofol toe te dienen met TCI en met het correcte gebruik van het identificatiesysteem van spuit (zie handleiding).

Het TCI-systeem heeft twee TCI-methoden: targetconcentratie in het bloed en targetconcentratie op de werkingsplaats (hersenen). Eerdere modellen voorzien enkel de targetconcentratie in het bloed.

Toediening van propofol met een Target Controlled Infusion (TCI-) systeem is alleen bestemd voor inductie en onderhoud van algemene anesthesie bij volwassenen. Het wordt niet aangeraden voor

sedatie op intensive care-afdelingen, voor achtergrondsedatie en ook niet bij patiënten van 16 jaar en jonger.

Om inductie en onderhoud van algemene anesthesie bij volwassenen te bereiken kan propofol worden toegediend met 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 gebruikmaakt van de targetconcentratie op de plaats van werking bereikt een snellere inductie van anesthesie dan de methode die gebruikmaakt van targetconcentraties in het bloed.

Het TCI-systeem gaat ervan 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, moet er met een lagere targetconcentratie bij baseline worden begonnen. Het wordt ook aanbevolen om het TCI-systeem niet opnieuw te starten meteen nadat de pomp uitgeschakeld is geweest (zie rubriek 4.4).

Hieronder volgen richtlijnen voor de streefwaarden voor propofol. Met het oog op, onder andere, de variabiliteit tussen patiënten wat betreft de farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol, geldt voor zowel patiënten met als zonder premedicatie dat de streefwaarde voor propofol getitreerd moet worden op geleide van de respons van patiënt, om de vereiste diepte van de anesthesie te bereiken.

Bij volwassen patiënten jonger dan 55 jaar kan algemene anesthesie gewoonlijk worden geïnduceerd met targetconcentraties van propofol in het bloed rond 4 tot 8 mcg/ml of targetconcentraties op de plaats van werking van 2,5 tot 4 mcg/ml. Voor patiënten die pre-medicatie hebben ontvangen, wordt een initiële targetconcentratie in het bloed van 4 mcg/ml of een targetconcentratie op de plaats van werking van 2,5 mcg/ml geadviseerd. Voor patiënten die geen pre-medicatie toegediend kregen, wordt een initiële targetconcentratie in het bloed van 6 mcg/ml of een targetconcentratie op de werkingsplaats van 4 mcg/ml aangeraden. De tijd die nodig is 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 III of IV (American Society of Anesthesiologists) moeten bij de start van de toediening lagere targetconcentraties worden gebruikt. Het wordt niet aangeraden om de methode van de plaats van werking te gebruiken bij patiënten met ASA IV. Voor de methoden van de plaats van werking moet bij de start van de toediening een targetconcentratie van 0,5 tot 1,0 mcg/ml worden gebruikt. Bij beide methodes van targetconcentraties kan het target dan in stappen van 0,5 tot 1,0 mcg/ml per minuut worden verhoogd om een geleidelijke inductie van anesthesie te bereiken.

Aanvullende analgesie is gewoonlijk vereist. De tegelijkertijd toegediende analgesie bepaalt de mate waarin de targetconcentraties voor onderhoud van de anesthesie kunnen worden verminderd. Targetconcentraties propofol in het bloed rond 3 tot 6 mcg/ml en een targetconcentratie op de plaats van werking van 2,5 tot 4 mcg/ml zijn gewoonlijk voldoende voor de inductie en het onderhoud van een bevredigende anesthesie. In de afwezigheid van aanvullende analgesie kan een hogere target op de plaats van werking van 5 tot 6 mcg/ml nodig zijn om laryngoscopie te vergemakkelijken of om reacties op pijnlijke prikkels weg te nemen.

Voor beide methoden van targetconcentraties ligt de concentratie van propofol (in het bloed of op de plaats van werking) bij het ontwaken in het algemeen rond 1 tot 2 mcg/ml en wordt deze beïnvloed door de hoeveelheid analgesie die de patiënt gedurende onderhoud van de anesthesie heeft ontvangen.

Indien de targetconcentraties verminderd zijn, zal het TCI-systeem het infuus tijdelijk stoppen om zo de concentraties te laten afnemen en sneller een nieuw target te bereiken.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Sedatie op intensive care bij kinderen van 16 jaar en jonger (zie rubriek 4.4). Dit medicijn bevat sojaolie. Het mag niet worden gebruikt bij patiënten die allergisch zijn voor pindanoten of soja.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Patiënten moeten continu worden opgevolgd voor aanwijzingen op hypotensie, luchtwegobstructie en zuurstoftekort. Propofol mag niet worden toegediend door dezelfde persoon die de diagnostische of chirurgische ingrepen uitvoert.

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

Wanneer propofol wordt gebruikt voor sedatie tijdens chirurgische ingrepen kunnen er zich ongewilde bewegingen van de patiënt voordoen, net zoals dit 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 van het product in een grote vene van de onderarm of de fossa cubitalis of door gelijktijdige toediening van lidocaïne met propofol 10 mg/ml (zie ook rubriek 6.6).

Pediatrische patiënten

Het gebruik van propofol wordt niet aanbevolen voor inductie en onderhoud van anesthesie bij pasgeborenen, omdat bij deze patiëntenpopulatie niet volledig onderzocht is. Farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) lijken bij pasgeborenen te wijzen op een aanzienlijk lagere klaring met daarbij een heel sterke individuele variatie. Relatieve overdosering kan plaatsvinden bij toediening van doseringen die aanbevolen worden voor oudere kinderen, wat kan leiden tot ernstige cardiovasculaire depressie.

Er zijn geen gegevens beschikbaar die het gebruik van propofol voor de sedatie van premature babies op intensive care ondersteunen.

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar die het gebruik van propofol voor de sedatie van kinderen met kroep of epiglottitis op intensive care ondersteunen.

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

Propofol 20 mg/ml wordt niet geadviseerd bij kinderen <3 jaar, aangezien de 20 mg/ml sterkte zich niet leent voor titratie bij kleine kinderen vanwege de zeer kleine hoeveelheden die nodig zijn.

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

Advies voor de intensive care-afdelingen

Gebruik van infusies met propofolemulsie voor sedatie op IC is gepaard gegaan met een beeld van metabole stoornissen en orgaanstelselafvalen, eventueel met de dood tot gevolg. Er zijn meldingen gemaakt van het ontstaan van metabole acidose, rhabdomyolyse, hyperkaliëmie, hepatomegalie, nierfalen, hyperlipidemie, hartritme stoornissen, Brugada-type ECG (verhoogd ST-segment en dieper ingesneden T-golf) en zicht snel ontwikkelend hartfalen dat meestal niet reageerde op een inotropie-ondersteunende behandeling. Dit betrof voornamelijk (maar niet alleen) patiënten met ernstige hoofdletsels en een verhoogde ICD (intracraniale druk) en kinderen met luchtinfecties die doseringen kregen die hoger waren dan de doseringen aanbevolen bij volwassenen voor sedatie op intensive care-afdelingen.

De volgende situaties zijn de voornaamste risicofactoren voor het ontwikkelen 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: vasoconstrictoren, steroïden, inotrope middelen en/of propofol (meestal bij doseringssnelheden groter dan 4 mg/kg/uur gedurende meer dan 48 uur).

Bij patiënten met bovenstaande risicofactoren dienen behandelende artsen alert te zijn op bovenstaande symptomen, en behandeling met propofol onmiddellijk te staken als zij deze symptomen ontwikkelen. Alle sederende en therapeutische stoffen die op intensive care gebruikt worden moeten ten behoeve van optimale zuurstoftoevoer en optimale hemodynamische parameters getitreerd worden. Patiënten met een verhoogde ICD moeten accurate behandeling krijgen om de cerebrale perfusiedruk tijdens deze therapeutische veranderingen in stand te houden.

Artsen worden sterk aangeraden om indien mogelijk de dosis van 4 mg/kg/uur niet te overschrijden.

Gepaste aandacht dient gegeven te worden aan patiënten met stoornissen van het vetmetabolisme en andere aandoeningen waarbij voorzichtigheid is geboden bij gebruik van lipide-emulsies. Bij patiënten die een verhoogd risico lopen op het vetoverbelastingsyndroom moeten de plasmalipidenspiegels 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. Als de patiënt tegelijkertijd andere lipiden intraveneus krijgt toegediend, moet de hoeveelheid hiervan worden verminderd omdat Propofol ook lipiden bevat (0,1 g vet per 1 ml Propofol 20 mg/ml).

Aanvullende voorzorgsmaatregelen

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met mitochondriale aandoeningen. Deze patiënten kunnen vatbaarder zijn voor exacerbaties van hun stoornis tijdens anesthesie, chirurgie en verzorging op intensive care-afdelingen. Behoud van normothermie, aanvullende koolhydraten en een goede hydratatie zijn bij deze patiënten aanbevolen. De vroege vormen van een mitochondriale aandoening en het 'propofolinfusiesyndroom' zijn vergelijkbaar.

Alvorens de patiënt te ontslaan is voldoende tijd nodig om volledig herstel te waarborgen na algemene 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 zijn van een verhoging van de spiertonus.

Dit kan eventueel worden voorafgegaan door een periode van niet kunnen slapen. Hoewel herstel spontaan optreedt, dient de bewusteloze patiënt gepaste zorg te krijgen. Afhankelijk van de dosis, premedicatie en gelijktijdige medicatie kan een lichte bloeddruk daling of een tijdelijke apnoe optreden.

Evenals bij andere intraveneuze anesthetica is extra aandacht geboden indien propofol gebruikt wordt bij patiënten met verminderde hart-, ademhaling-, nier- of leverfunctie evenals bij hypovolemie of bij verzwakte patiënten.

De klaring van propofol is afhankelijk van de bloeddorstrooming. Daarom heeft gelijktijdige medicatie die het hartminuutvolume reduceert ook een verlagend effect op de klaring van propofol.

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

Indien propofol wordt toegediend aan een patiënt met epilepsie is er een risico op convulsies. De veiligheid van propofol bij diagnostische endoscopieën is onvoldoende onderzocht. Propofol bevat ei-lecithine als emulgator. Bij afbraak hiervan wordt lysolecithine gevormd, een stof die in vitro hemolytische eigenschappen heeft. Bij de aanbevolen dosering zal, ook bij maximale afbraak, de kans op hemolyse klein zijn. Bij pathologische situaties (lever- en nierafwijkingen) waarbij de albumineconcentraties aanzienlijk zijn verlaagd, moet echter rekening gehouden worden met de mogelijkheid van hemolyse. Geregelde controle van het bloed op hemolyse wordt dan aanbevolen.

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (= 23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

Ernstige hypotensie gemeld na inductie van anesthesie met propofol bij patiënten die werden behandeld met rifampicine.

Van gelijktijdig gebruik van benzodiazepines, parasympholytica of inhalatieanesthetica is gemeld dat het aanleiding kan geven tot een verlenging van de anesthesie en een vertraging van de ademhalingsfrequentie.

Na additionele premedicatie met opioïden, kunnen de verdovende 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, inhalatieanesthetica 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 verdovende effecten versterken. Wanneer propofol gecombineerd wordt met parenteraal toegediende centraal werkzame onderdrukkende middelen, kan er 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 optreden na behandeling met suxamethonium of neostigmine.

Leuko-encefalopathie werd gemeld in combinatie met lipidenemulsies, zoals propofol, bij patiënten die ciclosporine toegediend kregen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van propofol tijdens de zwangerschap om de mogelijk schadelijke effecten ervan te beoordelen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Propofol mag daarom niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen. Propofol kan echter wel worden gebruikt tijdens een geïnduceerde abortus in het eerste trimester.

Obstetrische anesthesie

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

Borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van propofol tijdens borstvoeding om de mogelijk schadelijke effecten ervan 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

De inductie van anesthesie met propofol verloopt over het algemeen mild met minimale aanwijzingen voor excitatie. De vaakst 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 volgende frequenties worden gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); 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, drugmisbruik ⁸
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	hoofdpijn bij ontwaken
	Zelden	tijdens inductie, anesthesie en ontwaken: epileptiforme bewegingen waaronder convulsies en opisthotonus
	Zeer zelden	postoperatieve bewusteloosheid
	Niet bekend ⁹	onwillekeurige bewegingen
Hartaandoeningen	Vaak	bradycardie ¹
	Zeer zelden	longoedeem
	Niet bekend ⁹	hartaritmie ⁵ , hartfalen ^{5, 7}
Bloedvataandoeningen	Vaak	hypotensie ²
	Soms	trombose en flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	tijdelijke apneu tijdens inductie
	Niet bekend ⁹	onderdrukte ademhaling (dosisafhankelijk)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	misselijkheid en braken bij ontwaken
	Zeer zelden	pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend ⁹	hepatomegalie ⁵
		hepatitis, acuut leverfalen
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Niet bekend ⁹	rabdomyolyse ^{3, 5}
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	verkleuring van de urine (meestal groen) na langdurige toediening
	Niet bekend ⁹	nierfalen ⁵
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 accidentele extravasculaire toediening
	Niet bekend ⁹	lokale pijn, zwelling, na accidentele extravasculaire toediening
Onderzoeken	Niet bekend ⁹	Brugada ECG ^{5, 6}
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer zelden	postoperatieve koorts

¹. Ernstige bradycardie is zeldzaam. Er zijn enkele geïsoleerde meldingen van progressie naar asystole.

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

³. Er werden zeer zeldzame meldingen van rabdomyolyse gemaakt wanneer propofol werd gegeven in doseringen hoger dan 4 mg/kg/u voor sedatie op intensive care.

4. Kan tot een minimum worden beperkt door de grotere aders van de onderarm en antecubitale fossa te gebruiken. Met Propofol 10 mg/ml kan de lokale pijn ook tot een minimum worden beperkt door de gelijktijdige toediening van lidocaïne.
5. Combinaties van deze bijwerkingen, het ‘propofolinfuussyndroom’ 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 – het ECG toont een verhoogd ST-segment en dieper ingesneden T-golf.
7. Snel progressief hartfalen (in bepaalde 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 op basis van de beschikbare gegevens uit klinische studies niet bepaald kan worden.
10. Necrose is gemeld als de levensvatbaarheid van weefsel 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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Propofol is een kortwerkend intraveneus anestheticum voor de inductie en onderhoud van algemene anesthesie en voor de sedatie van beademde patiënten op de afdeling intensive care. Bij de gebruikelijke dosering leidt propofol tot een snel inslapen (binnen een minuut). De duur van de anesthesie bedraagt 10 minuten tot ongeveer 1 uur, afhankelijk van de dosering en gelijktijdige medicatie. Propofol is gebruikt als een hypnoticum voor 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 GABA-neurotransmitter 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 inhalatieanestheticum. 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 algemene anesthesie zijn een verlaagde gemiddelde arteriële bloeddruk en geringe veranderingen in hartslag waargenomen.

Normaal blijven de hemodynamische parameters echter relatief stabiel gedurende onderhoud van algemene 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 hersendoorbloeding, de intracraniale druk en het cerebrale metabolisme. De vermindering van intracraniale druk is groter bij patiënten met een hoge intracraniale druk bij aanvang.

Pediatrische patiënten

Bepaalde studies over de duur van anesthesie met propofol bij kinderen geven aan dat de veiligheid en effectiviteit gedurende 4 uur onveranderd is. In de literatuur zijn bewijzen van het gebruik bij kinderen tijdens langdurige ingrepen zonder dat veiligheid en effectiviteit veranderen.

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 ongeveer 1 uur en een gamma-eliminatiefase van ongeveer 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 gebeurt voornamelijk (ongeveer 90%) via de nieren. De totale klaring van propofol is 1,5 tot 2 liter/min. Bij de gebruikelijke dosering is de kans op accumulatie zeer gering.

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

Propofol wordt in grote mate gedistribueerd en snel uit het lichaam verwijderd (totale lichaamsklaring: 1,5 tot 2 liter/minuut). De klaring vindt plaats door metabolisme, voornamelijk in de lever, **waarbij het afhankelijk is van de bloeddorstrooming**, om inactieve conjugaten van propofol en zijn metaboliet quinol te vormen, die met 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 tot 7 jaar). Daarnaast was de interindividuele variatie aanzienlijk bij neonaten (variërend van 3,7 tot 78 ml/kg/min). Omdat deze beperkte onderzoeksgegevens een grote variabiliteit laten zien, kan voor deze leeftijdsgroep geen doseringsadvies worden gegeven.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gepubliceerde studies bij dieren (inclusief primaten) met doses die leidden tot lichte tot matige anesthesie tonen aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of

synaptogenesis resulteert in celverlies van het zich ontwikkelende brein, wat geassocieerd kan worden met langdurige cognitieve deficiënties. De klinische betekenis van deze niet-klinische bevindingen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geraffineerde sojaboonolie
Glycerol
Ei-lecithine
Natriumoleaat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injectie

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

2 jaar.
Direct gebruiken na eerste opening en/of verdunning.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 6 uur bij 2 tot 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij het product in aseptische omstandigheden is geopend/bereid/verdund. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Emulsie voor injectie/infusie in kleurloze glazen injectieflacon (glas type II) met grijze bromobutyl rubberen afsluitdop en plastic dop.

Verpakkingsgrootten:
Kleurloze glazen injectieflacon (type II) van 50 ml met een grijze bromobutyl rubberen sluiting, verpakkingen van 1 stuk.

Niet alle genoemde verpakkingsformaten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Schudden vóór gebruik. In principe behoort Propofol niet in een injectiespuit of een infuus te worden gemengd met andere geneesmiddelen. Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen of vloeistoffen in een infuuslijn met Propofol moet in de buurt van de canule-aansluiting gebeuren.

Voordat de spierontspanners atracurium of mivacurium worden toegediend via dezelfde infuuslijn als Propofol, moet de infuuslijn eerst worden gespoeld.

Gelijktijdige toediening van Propofol 10 mg/ml met een 5 % glucose-oplossing voor infusie, een 0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie, of een 4 % glucose met 0,18 % natriumchloride-oplossing voor infusie kan plaatsvinden door gebruik te maken van een nabij de injectieplaats geplaatste Y-connector.

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

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

Propofol 10 mg/ml mag vóór toediening gemengd worden met een 500 mcg/ml alfentanil-oplossing voor injectie in een verhouding van 20 tot 50 volumedelen Propofol 10 mg/ml per volumedeel alfentanil.

Verdunning en gelijktijdige toediening van Propofol met andere geneesmiddelen of oplossingen voor infusie (zie ook rubriek 4.4)

Techniek gelijktijdige toediening	Additief of verdunner	Bereiding	Voorzorgsmaatregelen
Mengen voor toediening	5% glucose-oplossing voor infusie	Meng in een infuuszak uit PVC of een glazen infuusfles 1 deel Propofol 10 mg/ml met maximaal 4 delen van de 5% glucose-oplossing voor infusie. Indien verdund wordt in een PVC infuuszak, dient het te mengen volume Propofol 10 mg/ml te worden toegevoegd <u>nadat</u> uit een volle infuuszak eenzelfde volume 5% glucose-oplossing voor infusie is verwijderd.	Het mengsel onmiddellijk voor toediening aseptisch bereiden. Het mengsel binnen 6 uur gebruiken.
	0,5% of 1% lidocaïne-oplossing voor injectie (zonder bewaarmiddelen)	Meng 20 delen Propofol 10 mg/ml met maximaal 1 deel 0,5% of 1% lidocaïne-oplossing voor injectie.	Het mengsel onmiddellijk voor toediening aseptisch bereiden. Alleen voor inductie van algemene anesthesie gebruiken.
	500 mcg/ml alfentanil-oplossing voor injectie	Meng 20 tot 50 volumedelen Propofol 10 mg/ml met 1 volumedeel 500 mcg/ml alfentanil-oplossing voor injectie.	Het mengsel aseptisch bereiden. Het mengsel binnen 6 uur gebruiken.

Gelijktijdige toediening via een Y-connector	5% glucose-oplossing voor infusie	Toedienen via een Y-connector.	Plaats de Y-connector dicht bij de injectieplaats.
	0,9% natriumchloride-oplossing voor infusie	Toedienen via een Y-connector.	Plaats de Y-connector dicht bij de injectieplaats.
	4% glucose met 0,18% natriumchloride-oplossing voor infusie	Toedienen via een Y-connector.	Plaats de Y-connector dicht bij de injectieplaats.

Toediening via infuus

Onverdund Propofol of een mengsel van Propofol 20 mg/ml kan met verschillende infusietechnieken worden toegediend. Bij het toedienen van onverdunde Propofol voor onderhoud van anesthesie wordt het gebruik van een volumetrische infuuspomp of een injectiepomp aanbevolen zodat de infusiesnelheid gecontroleerd verloopt. Bij mengsels moet een buret, druppelteller of volumetrische pomp in de infusielijn aanwezig zijn om accidentele ongecontroleerde infusie van een grote hoeveelheid opgeloste Propofol 20 mg/ml te voorkomen. Er moet rekening worden gehouden met het risico van ongecontroleerde infusie bij het bepalen van de maximale hoeveelheid Propofol 20 mg/ml in de buret.

Hanteringswijze

Propofol injectieflacons en toedieningssystemen met Propofol zijn bestemd voor eenmalig gebruik bij de individuele patiënt. Indien Propofol 20 mg/ml opgezogen dient te worden, moet dit onder aseptische omstandigheden gebeuren in een steriele injectiespuit (glas of plastic) onmiddellijk na het openen van de injectieflacon. Toediening aan de patiënt moet daarna onmiddellijk gebeuren. Tijdens de gehele infusieperiode moet de steriliteit van Propofol en het infuussysteem behouden blijven.

Een mengsel van Propofol 20 mg/ml moet onmiddellijk voor toediening onder steriele omstandigheden worden bereid en niet langer dan zes uur ná bereiden gebruikt worden. Omdat Propofol een lipidenhoudende emulsie is, moeten toedieningssystemen met onverdunde Propofol maximaal 12 uur na aanbreken van de injectieflacon worden vervangen. Propofol mag niet worden toegediend via een membraanfilter als hulpmiddel bij steriele toediening.

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

De uiterste gebruiksdatum is 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. Injectieflacons waarvan de inhoud bevroren is geweest, kunnen niet meer gebruikt worden. De injectieflacon is bestemd voor eenmalig gebruik.

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

Baxter B.V., Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Nederland

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 november 2006

Datum van laatste verlenging: 3 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 31 juli 2024