

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propolipid 2% 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

Propolipid 2% emulsie voor injectie of infusie 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 op de afdeling Intensieve Zorgen > 16 jaar

4.2 Dosering en wijze van toediening

Propolipid 2% mag alleen worden toegediend in ziekenhuizen en goed uitgeruste dagklinieken door artsen, gespecialiseerd in anesthesie of de behandeling van patiënten op de afdeling Intensieve Zorgen. 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.

Ten behoeve van de sedatie tijdens chirurgische en diagnostische ingrepen mag Propolipid 2% niet worden toegediend door dezelfde persoon die de chirurgische of diagnostische ingreep uitvoert.

De dosis Propolipid 2% moet aangepast worden aan de individuele behoeften van de patiënt op basis van de gevoeligheid van de patiënt en de gebruikte premedicatie.

Meestal zijn supplementaire analgetica nodig als aanvulling van Propolipid 2%.

Dosering

Anesthesie bij volwassenen :

Inductie van de anesthesie :

Voor de inductie van de anesthesie moet Propolipid 2% 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 Propolipid 2% worden gereduceerd tot een minimum van 1 mg propofol/kg lichaamsgewicht. Bij deze patiënten is het aangewezen om een lagere toedieningssnelheid van Propolipid 2% te handhaven (ongeveer 1 ml van de 20 mg/ml emulsie (20 mg propofol) per 10 seconden).

Onderhoud van de anesthesie :

De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Propolipid 2% emulsie voor injectie of infusie als continu infuus.

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 om en bij de 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 Propolipid 2% verder gereduceerd worden, afhankelijk van de toestand van de patiënt en van de wijze van toediening van het anestheticum.

Anesthesie bij kinderen ouder dan 3 jaar:

Inductie van de anesthesie :

Wanneer Propolipid 2% gebruikt wordt voor het inleiden van de anesthesie, wordt het aanbevolen Propolipid 2% traag te geven tot wanneer klinische tekens het begin van de anesthesie aanduiden. De dosis moet aangepast worden aan de leeftijd en/of het lichaamsgewicht. Kinderen ouder dan 8 jaar hebben doorgaans ongeveer 2,5 mg/kg lichaamsgewicht Propolipid 2% nodig voor de inductie van de anesthesie. Bij jongere kinderen kunnen hogere dosissen noodzakelijk zijn (2,5 – 4 mg/kg lichaamsgewicht).

Onderhoud van de anesthesie :

De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Propolipid 2% als infuus 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 Propolipid 2% 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 Propolipid 2%).

Bij patiënten ouder dan 55 jaar en bij patiënten met ASA graad III en IV, kan het noodzakelijk zijn de dosering van Propolipid 2% 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 pediatrische patiënten 1 - 2 mg/kg lichaamsgewicht propofol nodig. Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door het titreren van een Propolipid 2% 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 tijdens intensieve zorgen

Wanneer Propolipid 2% wordt gebruikt voor sedatie van beademde patiënten tijdens intensieve zorgen, 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 tijdens intensieve zorgen wordt niet geadviseerd.

Duur van de toediening

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

Wijze van toediening

Voor intraveneuze toediening.

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

De verpakking moet voor gebruik worden geschud.

Indien er na het schudden twee lagen kunnen worden onderscheiden, mag de emulsie niet worden gebruikt.

Enkel homogene oplossingen en onbeschadigde verpakkingen mogen worden gebruikt.

Propolipid 2% emulsie voor injectie of infusie wordt onverdund intraveneus toegediend via een continu infuus. Voor het onderhouden van de anesthesie kan Propolipid 2% emulsie voor injectie of infusie beter niet via een herhaalde bolus-injectie toegediend worden.

Wanneer Propolipid 2% emulsie voor injectie of infusie onverdund wordt geïnfundeed, is het sterk aanbevolen om steeds instrumenten zoals een buret, druppelteller, spuitpomp (waaronder TCI-systemen) 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.

Propolipid 2% is een lipidenemulsie die geen bewaarmiddelen bevat waardoor een snelle groei van micro-organismen kan bevorderd worden.

De emulsie dient, onmiddellijk na het openen van de ampul en het aanprikken van de flacon, op een aseptische wijze in een steriele injectiespuit en een toedieningsset aangebracht te worden. De toediening moet onmiddellijk gebeuren.

Zowel Propolipid 2% als het infusiemateriaal moeten gedurende de hele infusieperiode aseptisch blijven. Geneesmiddelen of vloeistoffen die worden toegevoegd aan de Propolipid 2% infusielijn moeten dicht bij de plaats van de canule toegevoegd worden via een Y-connector of een 3-wegen klep. Voor instructies over de gelijktijdige toediening met het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

Propolipid 2% mag niet worden toegediend met behulp van een microbiologische filter.

Propolipid 2% en gelijk welk infusiemateriaal dat Propolipid 2% bevat, zijn bedoeld voor **éénmalig** gebruik bij **één** patiënt. Het restant van Propolipid 2% moet na gebruik worden vernietigd.

Zoals gebruikelijk voor lipidenemulsies, mag de infusie van onverdund Propolipid 2% via **één** infusieset niet langer duren dan 12 uur. Na 12 uur moeten de infusieset en de container van Propolipid 2% worden verwijderd of, indien nodig, worden vervangen.

Om de pijn bij injectie te verminderen, mag lidocaïne geïnjecteerd worden vlak voor het gebruik van Propolipid 2% emulsie voor injectie of infusie (zie rubriek 4.4).

Spijerrelaxantia, zoals atracurium en mivacurium, kunnen enkel via hetzelfde infusiesysteem als dit van Propolipid 2% worden toegediend nadat het gespoeld werd.

Propolipid 2% zal worden geïnjecteerd in een ader manueel of door elektrische pompen. Bij gebruik van elektrische pompen, moet de juiste compatibiliteit worden gewaarborgd.

Target Controlled Infusion – Toediening van Propolipid 2% via pompen:

De toediening van Propolipid 2% via een Target Controlled Infusion (TCI) systeem is uitsluitend bestemd voor inductie en onderhoud van algemene anesthesie bij volwassenen. Het wordt niet aangeraden voor sedatie op de intensive care afdeling of sedatie voor chirurgische of diagnostische procedures.

Propolipid 2% kan worden toegediend door een Target Controlled Infusion systeem met de juiste Target Controlled Infusion software geïntegreerd. Gebruikers moeten vertrouwd zijn met de gebruikershandleiding van de infusiepomp, en met de toediening van Propolipid 2% via Targeted Controlled Infusion.

Het systeem laat de anesthesist of intensivist toe om een gewenste snelheid van inductie en diepte van de anesthesie te bereiken en te controleren door het instellen en aanpassen van de (voorspelde) targetconcentraties van propofol in het plasma en/of de effect-site concentraties van propofol.

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

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

Inductie en onderhoud van de algemene anesthesie gedurende target controlled infusion

Bij volwassen patiënten jonger dan 55 jaar kan algemene anesthesie gewoonlijk worden geïnduceerd met targetconcentraties van propofol rond 4 tot 8 µg/ml. Voor patiënten die pre-medicatie hebben ontvangen wordt een initiële targetconcentratie van 4 µg/ml aangeraden, terwijl voor patiënten die geen pre-medicatie hebben ontvangen een initiële targetconcentratie van 6 µg/ml wordt aangeraden. De tijd die nodig is voor inductie ligt over het algemeen tussen de 60 en 120 seconden. Hogere initiële targetconcentraties zorgen voor een snellere inductie van de anesthesie, maar kunnen gepaard gaan met een meer uitgesproken hemodynamische en respiratoire depressie.

Lagere initiële targetconcentraties dienen te worden gebruikt bij patiënten ouder dan 55 jaar en bij patiënten met ASA graad 3 of 4. De targetconcentratie kan dan in stappen van 0,5 tot 1,0 µg/ml per minuut worden verhoogd om een geleidelijke inductie van de anesthesie te bereiken. Aanvullende analgesie is gewoonlijk vereist en de tegelijkertijd toegediende hoeveelheid analgesie bepaalt de mate waarin de targetconcentraties voor onderhoud van anesthesie kunnen worden verminderd. Targetconcentraties van propofol rond 3 tot 6 µg/ml zijn gewoonlijk voldoende om bevredigende anesthesie te onderhouden.

De voorspelde concentratie van propofol bij het ontwaken is in het algemeen rond 1.0 tot 2.0 µg/ml en wordt beïnvloed door de hoeveelheid analgesie die de patiënt gedurende onderhoud van de anesthesie heeft ontvangen.

Sedatie gedurende Intensieve Zorgen (target controlled infusion niet aanbevolen)

Targetconcentraties van propofol in het bloed zijn in het algemeen vereist rond 0,2 – 2,0 µg/ml. De toediening zou moeten beginnen bij een lage doelwaarde en deze dient te worden getitreerd tegen de respons van de patiënt om de gewenste diepte van de anesthesie te bereiken.

4.3 Contra-indicaties

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

Propolipid 2% bevat sojaolie en mag niet gebruikt worden bij patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

Alvorens de patiënt te ontslaan is voldoende tijd nodig om volledig herstel te waarborgen na algehele anesthesie. 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 als met andere intraveneuze anesthetica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiale, respiratoire, renale of hepatische stoornissen of bij hypovolemie of verzwakte patiënten.

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

Cardiale, circulatoire of pulmonaire insufficiëntie en hypovolemie zouden voor de toediening van Propolipid 2% moeten worden gecompenseerd.

Propolipid 2% mag niet worden toegediend bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie of andere ernstige myocardiale stoornissen, tenzij met uiterste voorzichtigheid en onder voortdurende monitoring.

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

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

Epilepsie

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

Bij epileptische patiënten kunnen met vertraging epileptiforme bewegingen optreden, deze vertraging kan gaan van enkele uren tot verschillende 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 verhogen.

Het gebruik van Propolipid 2% 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 sterke 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 van de SKP) 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.

Propolipid 2% emulsie voor injectie of infusie wordt niet aangeraden bij kinderen < 3 jaar omdat de 20 mg/ml-sterkte moeilijk te titreren is bij kleine kinderen omwille van de uiterst kleine volumes die nodig zijn. Het gebruik van Propolipid 2% 10 mg/ml moet overwogen worden voor kinderen tussen 1 maand en 3 jaar, indien een dosis minder dan 100 mg/uur nodig is.

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

Aanbevelingen betreffende de behandeling op de afdeling intensieve zorg

Het gebruik van propofol emulsie infusies voor ICU 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 in de intensieve zorgen.

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 intensieve zorg 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 worden.

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 Propolipid 2% 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.

Propolipid 2% bevat geen antimicrobiële bewaarmiddelen en ondersteunt de groei van microorganismen.

Wanneer propofol geaspireerd moet worden, moet het middel aseptisch in een steriele spuit en toedieningssysteem worden opgezogen onmiddellijk nadat de ampul is geopend of 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 aan de injectieplaats gedurende de inductie van de anesthesie met Propolipid 2% te verminderen, mag lidocaïne geïnjecteerd worden voor de propofol emulsie (zie rubriek 4.2). Intraveneuze lidocaïne mag niet gebruikt worden bij patiënten met erfelijke porphyrie.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Propofol werd gebruikt in combinatie met spinale en epidurale anesthesie en met veelgebruikte premedicatie, neuromusculaire blokkers, inhalatieproducten en analgetica. Er werden geen farmacologische onverenigbaarheden aangetoond. Een lagere dosis propofol kan worden gebruikt wanneer de algemene anesthesie in combinatie met regionale anesthesie technieken wordt toegepast.

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

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines, 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 supplementaire premedicatie met opioïden, kan het sedatieve effect van propofol versterkt en verlengd worden, en kan apnoe optreden met verhoogde frequentie en gedurende een aangehouden periode.

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 Propolipid 2% 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 propofol aan patiënten die cyclosporine 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 gebruikt worden bij zwangere vrouwen, tenzij uiterst noodzakelijk. Propofol dringt doorheen de placentabarière en kan neonatale depressie veroorzaken. Propofol kan echter wel worden gebruikt tijdens een kunstmatig opgewekte abortus.

Hoge dosissen (meer dan 2,5 mg propofol/kg lichaamsgewicht voor inductie of meer dan 6 mg propofol/kg lichaamsgewicht/uur voor het onderhoud van de anesthesie) moeten worden vermeden.

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

Borstvoeding

Studies bij vrouwen die borstvoeding geven toonden aan dat propofol in kleine hoeveelheden in de moedermelk wordt uitgescheiden. Daarom moeten moeders stoppen met het geven van borstvoeding en gedurende 24 uur na de toediening van propofol de melk weggooien.

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 Propolipid 2% moet de patiënt lang genoeg geobserveerd worden. De patiënt wordt ontraden te rijden, machines te bedienen of in potentieel gevaarlijke situaties te werken. De patiënt kan beter 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 apnoe, hoesten en hikken tijdens de inductie |
| | Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾ | Ademhalingsdepressie (dosis afhankelijk) |

| | | |
|--|---------------------------------------|--|
| <i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i> | Soms (>1/100, <1/10) | Nausea 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>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> | Frequentie niet bekend | Priapisme |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | Zeer zelden (<1/10 000) | Verkleuring van de urine na langdurige toediening |
| | Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾ | Nierfalen ⁽⁵⁾ |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> | Zeer vaak (>1/10) | Lokale pijn bij inductie ⁽⁴⁾ |
| | Zeer zelden (<1/10 000) | Weefselnecrose ⁽¹⁰⁾ na accidentiële extravasculaire toediening |
| | Frequentie niet bekend ⁽⁹⁾ | Lokale pijn, zwelling, na accidentiële extravasculaire toediening |
| <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 intensieve zorg.

(4) Kan tot een minimum worden beperkt door de grotere aders van de voorarm en antecubitale fossa te gebruiken. Met Propolipid 2% 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 van propofol, 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigiliantie, website www.eenbijwerkingmelden.be of e-mail adr@fagg.be.

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 volumevergroten middelen en vasopressoren toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anesthetica; Andere algemene anesthetica
ATC-Code: N01A 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 terug normaal tijdens het onderhoud van de anesthesie

Pediatrische populatie

Een klein aantal studies op de werkingsduur van propofol gebaseerde anesthesie bij kinderen, toont dat de veiligheid en werkzaamheid onveranderd blijft, met een werkingsduur tot 4 uren. Literatuur van paediatrisch gebruik toont 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. Studies die het carcinogeen vermogen aantonen, werden niet gevoerd. Teratogenische 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

Sojaolie, geraffineerd
Triglyceriden met middellange vetzuurketens
Gezuiverde eifosfatiden
Glycerol
Oleïnezuur
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het geneesmiddel in zijn originele verpakking voor opening:
20 ml en 100 ml injectieflacon: 2 jaar
50 ml injectieflacon: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening: geneesmiddel moet onmiddellijk gebruikt worden na eerste opening. Toedieningssystemen met onverdund Propolipid 2% dienen te worden vervangen na 12 uur.

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), 50 ml (type II) en 100 ml (type II) met een bromobutyl rubberen stop.

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

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor injectie, natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18%) oplossing voor injectie en glucose 40 mg/ml (4%) oplossing voor injectie mogen door dezelfde infusieset met Propolipid 2% via een Y-connector dicht bij de injectieplaats worden gegeven.

Propolipid 2% emulsie voor injectie of infusie mag niet gemengd worden met andere oplossingen voor injectie of infusie.

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

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

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
2627 Schelle

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

BE279851 (50ml)
BE567155 (20ml)
BE567164 (100ml)

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

Datum van goedkeuring van de eerste registratie: 13 februari 2006

Datum van laatste hernieuwing: 02/11/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

Herzieningsdatum: 08/2024

Goedkeuringsdatum: 09/2024