

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PAPAVERINE HCl STEROP 40 mg/2 ml oplossing voor injectie
PAPAVERINE HCl STEROP 100 mg/3 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 2 ml bevat 40 mg van papaverinechlorhydraat (d.w.z. 20 mg van papaverinechlorhydraat per ml).

Elke ampul van 3 ml bevat 100 mg van papaverinechlorhydraat (d.w.z. 33 mg van papaverinechlorhydraat per ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Waterige, heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van maag-, darm-, gal-, broncho- en urogenitale spasmen (spasmolytische werking).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Papaverine moet worden toegediend door een arts of onder zijn toezicht.

Als de behandelde patiënt tekenen of symptomen van levergevoeligheid vertoont, moet de toediening van papaverine worden stopgezet.

Het is wenselijk om voor en tijdens de parenterale behandeling een ECG- en bloeddrukmonitoring uit te voeren.

Volwassenen:

30 à 120 mg mag worden geïnjecteerd in 1 of 2 minuten, indien nodig om de 3 uur herhalen.

Pediatrische patiënten:

De gebruikelijke dosis is 1,5 mg/kilo 4 keer per dag via injectie, hetzij 6 mg/kilo per dag.

De intraveneuze injectie wordt afgeraden bij kinderen jonger dan 15 jaar.

Wijze van toediening

Subcutaan, intramusculair of intraveneus gebruik.

Intraveneuze en intramusculaire injecties moeten langzaam worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor papaverine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Intraveneuze injectie is niet aangewezen bij patiënten met een totaal atrioventriculair block.
- Ernstig hartfalen.
- Recent myocardinfarct.
- Recente hartaanval.
- Hartritmestoornissen (bradycardie).
- Intracraniale hypertensie.
- Leverziekte.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Een te snel toegediende intraveneuze injectie kan hartritmestoornissen en fataal apneu veroorzaken.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartgeleidingsstoornissen of een instabiele cardiovasculaire ziekte vanwege de kans op hartritmestoornissen.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met glaucoom.
- De toediening van papaverine moet worden stopgezet als de patiënt symptomen van levertoxiciteit vertoont.
- Bij patiënten onder chronische behandeling met papaverine moeten de lever en het bloed regelmatig worden gecontroleerd.
- Papaverine moet voorzichtig worden toegediend bij patiënten met verminderde gastro-intestinale motiliteit, aangezien zij vatbaarder zijn voor spijsverteringsstoornissen.
- Intraveneuze injecties worden afgeraden bij kinderen jonger dan 15 jaar.
- De niet-goedgekeurde intracaverneuze toedieningsweg wordt in verband gebracht met een risico op priapisme .
- De niet-goedgekeurde intracoronaire toedieningsweg wordt in verband gebracht met een risico op QT-intervalverlenging en ventrikelfibrillatie (zie rubriek 4.5).

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

Interferentie met laboratoriumtests

Het gebruik van papaverine kan wat betreft de aanwezigheid van opiaten tot een fout resultaat leiden bij een urinetest.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen combinaties

De niet-goedgekeurde intracoronaire toedieningsweg wordt in verband gebracht met een risico op QT-intervalverlenging en ventrikelfibrillatie (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van papaverine met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen kan dit effect versterken en het risico op torsades de pointe verhogen.

De combinatie van deze geneesmiddelen met papaverine wordt niet aanbevolen, tenzij de voordelen voor de patiënt opwegen tegen de risico's. In dat geval wordt ECG-bewaking van het hartritme aanbevolen. Deze geneesmiddelen zijn:

- Sommige anti-aritmica en antihypertensiva (bv. amiodaron, sotalol).
- Onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel (bv. amisulpride, hydroxyzine, sulpiride).
- Andere geneesmiddelen (bv. debrafenib, vemurafenib, vinflunine, efavirenz).

Andere interacties

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- Het therapeutisch effect van levodopa (antiparkinsonmiddel) verlaagt in aanwezigheid van papaverine. Indien gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen noodzakelijk is, moet de patiënt worden gecontroleerd op een verminderde therapeutische respons. De verhoging van de dosering van de antiparkinsontherapie moet worden overwogen.
- De gelijktijdige toediening van papaverine en calciumantagonisten kan het effect van papaverine versterken.
- De effecten van papaverine kunnen enigszins worden versterkt door gelijktijdige toediening van onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel en de combinatie met morfine kan tot synergisme leiden.
- Nicotine kan de vaatverwijdende effecten van papaverine verminderen of zelfs opheffen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate studies beschikbaar over de effecten van papaverine op de vruchtbaarheid of voortplantingsprestaties van mensen of dieren.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van papaverine bij zwangere vrouwen. Dierstudies over de toxiciteit voor de voortplanting (zie rubriek 5.3) zijn ontoereikend. De passage van papaverine door de placentabarière is niet bekend.

Papaverine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Dit geneesmiddel zal toegediend worden als de mogelijke voordelen voor de moeder hoger zijn dan de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

De eventuele uitscheiding van papaverine of zijn metabolieten in de moedermelk is onbekend. Het risico bij kinderen die borstvoeding krijgen is niet uitgesloten.

Bij de beslissing om ofwel de borstvoeding stop te zetten ofwel de behandeling met papaverine te onderbreken of stop te zetten, moet het voordeel van borstvoeding voor het kind worden afgewogen tegen het voordeel van de behandeling voor de moeder.

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

Voorzichtigheid is geboden wat het vermogen betreft om een voertuig te besturen en machines te gebruiken. De toediening van papaverinechlorohydraat kan bijwerkingen veroorzaken zoals slaperigheid en duizeligheid.

4.8 Bijwerkingen

De hoge parenterale doses kunnen hartritmestoornissen veroorzaken.

Het risico van sommige bijwerkingen is hoger bij patiënten met hart- en/of bloedvataandoeningen en met een verminderde maagdarmpmotiliteit (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen van papaverine, die in de literatuur worden beschreven, worden hieronder opgelijst en ingedeeld per orgaansysteem en naargelang hun frequentie. De frequenties worden als volgt bepaald: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel: Bekende bijwerkingen		
Orgaansysteem	Bijwerkingen	Frequentie

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Zenuwstelselaandoeningen	Diepere ademhaling, depressie, duizeligheid, verdoving, hoofdpijn, slaperigheid, sedatie, futloosheid, verminderde waakzaamheid, malaise, zwakte en lethargie.	Zelden
Hartaandoeningen	Hartritmestoornissen (te snelle injectie of injectie met te hoge dosis), atrioventriculair blok, tachycardie.	Zelden
	Ventriculaire fibrillatie ^a , QT intervalverlenging ^a (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5)	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Hypotensie of hypertensie	Zelden
Maagdarmstelselaandoeningen ^b	Constipatie, misselijkheid, diarree, buikpijn en anorexia, braken	Zelden
Lever- en galaandoeningen	Levertoxiciteit: hepatitis en verhoging van leverenzymen (alkalinefosfatase, SGOT).	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk, huiduitslag	Zelden
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Priapisme ^a (zie ook rubriek 4.4)	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Overgevoelighedsreacties	Zeer zelden
	Algemeen onwelzijn, flushing van het gezicht, transpiratie, droge mond en keel	Zelden
	Trombose op de injectieplaats.	Niet bekend

a. Risico geassocieerd met een niet-goedgekeurde toedieningsweg.

b. Patiënten met transitstoornissen zijn vatbaarder voor spijsverteringsproblemen.

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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering kan vasomotorische instabiliteit veroorzaken met misselijkheid, braken, zwakte, onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, flushing, verdoving, aanvallen van apoplexie, hartritmestoornissen en tachycardie.

Acute overdosering kan zich uiten door hypotensie of cardiorespiratoire depressie.

Behandeling

Van bij de eerste tekenen van overdosering moet de behandeling worden stopgezet en de behandelende arts worden verwittigd. Deze zal oordelen of eventueel hospitalisatie vereist is.

In geval van overdosering bestaat de symptomatische behandeling erin om de beademing en bloedsomloop van de patiënt te ondersteunen.

De vitale parameters (bloedgasen en hartgeleiding) moeten worden opgevolgd.

Bij stuipen moet een parenterale toediening van diazepam, fenytoïne of fenobarbital worden uitgevoerd.

Bij refractaire stuipen kunnen thiopental en halothaan worden toegediend om een algemene anesthesie te veroorzaken en een neuromusculaire blokker om paralyse te veroorzaken.

Voor de behandeling van hypotensie moeten intraveneuze vloeistoffen en indien nodig sympathomimetica (noradrenaline) worden toegediend.

Voor de behandeling van hartritmestoornissen kan de intraveneuze toediening van calciumgluconaat nuttig zijn, samen met de opvolging van het ECG.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spasmolyticum van de gladde spieren, met name van het gastro-intestinaal en urogenitaal stelsel.

ATC-code: A03AD01

Papaverine is een directe en niet-specifieke ontspanner van de gladdespieren die, bijgevolg, inwerkt op de bloedvaten (vaatverwijdende werking) en andere stelsels met gladde spieren. Papaverine kan ook de geleiding in de hartspier verlagen en de diastolische periode verlengen.

In de meeste gevallen wordt de hersencirculatie verhoogd en deze werking is van korte duur. Het perifere vaatverwijdende effect is van variabele intensiteit en hangt waarschijnlijk af van de evolutie van het scleroseproces van de wanden van de slagaders en kleinste bloedvaten. Het vaatverwijdende effect is dus waarschijnlijk omgekeerd evenredig met de ernst van de vaataandoening. Papaverine is efficiënt bij de symptomatische behandeling of preventie van spasmen.

Papaverine blokkeert in zekere mate de flux van de Ca^{++} -ionen ter hoogte van de celwand, wat de antitachyaritmische werking verklaart. De intensiteit van deze blokkering kan variëren van de ene vasculaire site tot de andere en van de ene persoon tot de andere.

Door deze brede waaier van farmacologische werkingen kan papaverine worden gebruikt bij tal van verschillende aandoeningen van de bloedvaten en/of ingewanden. De werking is in de meeste gevallen duidelijk, van korte duur en niet-curatief.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na injectie wordt papaverinechlorhydraat snel verspreid in het organisme. De halfwaardetijd is 90 tot 130 minuten en het verdeelvolumen bedraagt 0,99 à 1,52 l/kilo. De substantie is sterk gebonden aan de plasmaproteïnen (87 %). Na intraveneuze toediening van 1 mg/kilo, wordt een bloedwaarde van 1 mg/liter bereikt in 5 minuten.

Metabolisme

Papaverinechlorhydraat wordt gemetaboliseerd in de lever, naar ratio van 90 % in enkele uren.

De eerste metabolisatiestap is demethylatie die leidt tot 6-hydroxypapaverine of 4-

hydroxypapaverine, die op hun beurt glucuro- of sulfogeconjugeerd zijn ter hoogte van de aldus geproduceerde fenolgroep. Er dient opgemerkt te worden dat 4-hydroxypapaverine tevens de klinisch significante fosfodiësterase afremt.

Eliminatie

De uitscheiding gebeurt langs de nieren in de vorm van niet-gemetaboliseerde papaverine (minder dan 1 % wordt ongewijzigd aangetroffen in de urine) en in de vorm van metabolieten (meer dan 50 %). De rest wordt afgevoerd via de gal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De behandeling van zwangere ratten en muizen met papaverine heeft de frequentie van aangeboren misvormingen niet verhoogd.

Andere gegevens over de toxiciteit voor de voortplanting en de ontwikkeling van de foetus volgens gestandaardiseerde studies bij dieren, zijn niet beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucose
Dinatriumedetaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen papaverineoplossing toevoegen aan een Ringer-lactaatoplossing, aangezien zich een neerslag zou kunnen vormen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Het product moet na opening van de ampul onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen ampullen type I van 2 ml.

Glazen ampullen type I van 3 ml.

Verpakking in dozen van 10 ampullen (publiek) en 100 ampullen (voor hospitaalgebruik).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór toediening moet PAPAVERINE HCl STEROP worden afgenomen volgens de goede klinische praktijken, zo aseptisch mogelijk, met een steriele naald en onmiddellijk na opening van de ampul. Vervolgens moet de oplossing onmiddellijk worden toegediend.

De ampullen worden bij voorkeur niet gekoeld of ingevroren om elk risico van neerslagvorming te vermijden.

De oplossing moet vóór de toediening visueel worden geïnspecteerd om elke eventuele aanwezigheid van deeltjes op te sporen.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

De oplossing niet gebruiken als de vloeistof niet helder is. De ampullen met zichtbare deeltjes weggooien.

Deze oplossing bevat geen antibacteriële bewaarsstoffen. Ze is bestemd voor eenmalig gebruik aangezien ze de groei van micro-organismen niet kan verhinderen.

Ongebruikte resten geneesmiddel niet bewaren voor later gebruik.

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

In het algemeen kan op de injectieplaats irritatie of necrose ontstaan als het product te snel wordt toegediend of bij injectie van een te hoog volume.

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

Laboratoires STEROP NV, Scheutlaan 46-50, 1070 Brussel.

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

PAPAVERINE HCl STEROP 40 mg/2 ml: BE429082

PAPAVERINE HCl STEROP 100 mg/3 ml: BE429091

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2025