

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 20 mg of 33 mg van papaverine hydrochloride volgens de gekozen ampul.
Elke ampul van 2ml bevat 40 mg van papaverine hydrochloride
Elke ampul van 3ml bevat 100 mg van papaverine hydrochloride

PAPAVERINE HCl STEROP 40mg / 2ml bevat 40mg glucose /ml.
PAPAVERINE HCl STEROP 100mg / 3ml bevat 30mg glucose /ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van maagkrampen, darmkrampen, galkrampen, pijn in de bronchiën en urogenitale problemen (spasmolytische werking).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Subcutaan, intramusculair of intraveneus gebruik.

Intraveneuze en intramusculaire injecties moeten langzaam worden toegediend.

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-monitoring uit te voeren.

Volwassenen:

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

Kinderen:

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor papaverine of voor één van de in de 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 instabiele cardiovasculaire ziekte vanwege de kans op hartritmestoornissen.
- 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het therapeutisch effect van levodopa (anti-Parkinson) verlaagt in aanwezigheid van papaverine. Als papaverine wordt toegediend tijdens een behandeling met calciumantagonisten, is het mogelijk dat deze het effect van papaverine versterken.

Door zijn lage anti-aritmische eigenschappen, kan papaverine het effect van gelijkaardige geneesmiddelen zoals hypotensiva verhogen.

Nicotine kan het vaatverwijdende effect van papaverine verlagen of opheffen.

Het effect van papaverine kan licht worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van Centraal Zenuwstelsel-depressiva en de combinatie met morfine kan een synergisme veroorzaken.

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 deel 5.3) zijn ontoereikend.

Papaverine is niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

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 papaverine hydrochloride kan bijwerkingen veroorzaken zoals slaperigheid en duizeligheid.

4.8 Bijwerkingen

Mogelijke bijwerkingen van papaverine, die in de literatuur worden beschreven, worden hieronder gepresenteerd en per orgaansysteem en naargelang hun frequentie ingedeeld. 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
Zenuwstelselaandoeningen (autonoom zenuwstelsel)	Diepere ademhaling, depressie, duizeligheid, verdoving, hoofdpijn, slaperigheid, sedatie, futloosheid, verminderde waakzaamheid, malaise, zwakte en lethargie.	Zeldzaam
Hartaandoeningen	Verhoging van het hartritme, hartritmestoornissen (te snelle injectie of met te hoge dosis), auriculoventriculair block, tachycardie	Zeldzaam
Bloedvataandoeningen	Hypotensie of verhoging van de bloeddruk	Zeldzaam
Maagdarmsstelselaandoeningen *	Constipatie, misselijkheid, diarree, buikpijn en anorexia, braken	Zeldzaam
Huid- en onderhuidaandoeningen	Jeuk, huiduitslag,	Zeldzaam
Lever- en galaandoeningen	Levertoxiciteit: hepatitis en verhoging van leverenzymen (alkalinefosfatase, SGOT) die wijst op levertoxiciteit.	Onbepaald
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Overgevoelighedsreacties	Zeer zeldzaam
	algemeen onwelzijn, flushing van het gezicht, transpiratie, droge mond en keel	Zeldzaam
	Trombose op de injectieplaats.	onbepaald

* Patiënten met transitstoornissen zijn vatbaarder voor spijsverteringsproblemen.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering kan vasomotorische instabiliteit veroorzaken met misselijkheid, braken, zwakte, depressie van het Centraal 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, die zal oordelen of eventueel hospitalisatie vereist is.

In geval van overdosering bestaat de symptomatische behandeling erin om de ventilatie 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 fluida 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 gladde-spierontspanner 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 inwerking is van korte duur. Het perifere vaatverwijdende effect is van variabele intensiteit en hangt waarschijnlijk af van de vorderingsstaat van het scleroseproces van de ader- en haarvatwanden. Het vaatverwijdende effect is dus waarschijnlijk omgekeerd evenredig met de ernst van de vaataandoening. Papaverine is efficiënt voor 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 papaverine hydrochloride 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

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

De eerste metabolisatie-etappe 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 dat 4-hydroxypapaverine tevens de klinisch significante fosfodiësterase afremt.

Eliminatie

De uitscheiding gebeurt langs de nieren in de vorm van niet-gemetabiliseerde papaverine (minder dan 1% wordt ongewijzigd aangetroffen in de urine) en 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 injectie.

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 verbruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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 de toediening moet PAPAVERINE HCl STEROP worden genomen volgens de klinische good practices, 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.

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

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

Ongebruikte resten geneesmiddel niet bewaren voor later gebruik.

Elk ongebruikt product of restant moet worden verwijderd volgens de geldende reglementering.

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

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

Laboratoria STEROP, Scheutlaan 46-50, 1070 Brussel.

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

PAPAVERINE HCl STEROP 40mg/2ml : BE429082

PAPAVERINE HCl STEROP 100mg/3ml : BE429091

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

Datum van eertste verlening van de vergunning :

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2010

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2012