

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml), emulsie voor injectie of infusie

2. KWANTITATIEVE EN KWALITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml emulsie voor injectie of infusie bevat:

Propofol 20 mg

1 glazen injectieflacon van 50 ml bevat: 1000 mg propofol

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml emulsie voor injectie of infusie bevat:

Geraffineerde sojaboonolie 50 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie of infusie.

Witte melkachtige emulsie met continue waterige fase.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) is een algemeen anestheticum voor intraveneuze toediening, met kortdurende werking, bestemd voor:

- de inductie en het onderhoud van algehele anesthesie bij volwassenen en kinderen > 3 jaar
- sedatie van beademde patiënten > 16 jaar op intensive care-afdelingen
- sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische procedures, alleen of in combinatie met lokale of regionale anesthesie bij volwassenen en kinderen > 3 jaar

4.2 Dosering en wijze van toediening

Algemene instructies

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) mag alleen worden toegediend in ziekenhuizen of goed geoutilleerde dagcentra door artsen welke zijn opgeleid in de anesthesie of de behandeling van intensive carepatiënten. Continue bewaking van de circulatie en de ademhaling (bijvoorbeeld ECG, pulsoximeter) is noodzakelijk. Voorzieningen ter voorkoming van luchtwegobstructie, kunstmatige beademing en andere reanimatievoorzieningen moeten te allen tijde onmiddellijk beschikbaar zijn. Ten behoeve van de sedatie tijdens chirurgische of diagnostische ingrepen moet Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) niet worden toegediend door dezelfde persoon die de chirurgische of diagnostische procedure uitvoert.

Aanvullende analgetica zijn doorgaans nodig in combinatie met Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml).

Dosering

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) wordt intraveneus toegediend. De dosis wordt geval per geval aangepast afhankelijk van de reactie van de patiënt.

- *Algemene anesthesie bij volwassenen*

Inductie van de anesthesie:

Om een anesthesie in te leiden moet men Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) (20 à 40 mg propofol om de 10 seconden) doseren afhankelijk van de reactie van de patiënt tot de klinische tekenen aangeven dat de anesthesie begint te werken. Bij de meeste volwassen patiënten jonger dan 55 jaar bedraagt de vereiste dosis 1,5 à 2,5 mg propofol per kg lichaamsgewicht.

Bij patiënten boven deze leeftijd en bij patiënten met ASA-classificatie III of IV, in het bijzonder met een verslechterde hartfunctie, zal de behoefte minder zijn en kan de totale dosis Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) worden gereduceerd tot 1 mg propofol per kg lichaamsgewicht. Bij deze patiënten moet ook een lagere toedieningssnelheid worden toegepast (ongeveer 1 ml, overeenkomend met 20 mg propofol per 10 seconden).

Onderhouden van de anesthesie:

De anesthesie wordt onderhouden door de toediening van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) door continue infusie. De vereiste dosis ligt meestal tussen 4 en 12 mg/kg lichaamsgewicht/uur.

Bij oudere patiënten, patiënten met een slechte algemene gezondheidstoestand, patiënten uit de ASA-classes III en IV bij patiënten die lijden aan hypovolemie kan het zijn dat de dosering verder moet worden verlaagd, afhankelijk van de ernst van de toestand van de patiënt en de gebruikte anesthesietechniek.

- *Algemene anesthesie bij kinderen ouder dan 3 jaar*

Inductie van de anesthesie:

Om een anesthesie in te leiden moet men traag Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) toedienen op basis van de respons van de patiënt tot de klinische tekenen aangeven dat de anesthesie begint te werken. De dosis moet worden aangepast aan de leeftijd en/of het lichaamsgewicht van het kind.

De meeste patiënten ouder dan 8 jaar, zullen ongeveer 2,5 mg/kg lichaamsgewicht propofol nodig hebben voor de inductie van de anesthesie. Bij jonge kinderen kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn (2,5 – 4 mg/kg lichaamsgewicht).

Onderhouden van de algemene anesthesie:

De vereiste diepte van de anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) als infuus. De toedieningsnelheid kan tussen patiënten onderling behoorlijk variëren maar met snelheden van 9 tot 15 mg/kg/uur wordt meestal een aanvaardbare mate van anesthesie bereikt.

Voor ASA III en IV patiënten worden lagere doseringen aanbevolen (zie rubriek 4.4).

- *Sedatie van patiënten die beademd worden op de afdeling intensieve zorgen*

Voor de sedatie van patiënten in het kader van intensieve zorgen wordt de toediening van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) via continue infusie aangeraden. Het debiet van de infusie moet worden bepaald op basis van de gewenste sedatiegraad. De meeste patiënten zijn voldoende gekalmeerd met een dosis van 0,3 à 4 mg propofol per kg lichaamsgewicht en per uur (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van propofol is niet aangewezen voor de sedatie van patiënten van 16 jaar of jonger op de afdeling intensieve zorgen (zie rubriek 4.3). Het is niet aangeraden om het Diprifusor-systeem voor gecontroleerde infusie te gebruiken voor de toediening van propofol voor de sedatie van patiënten op de afdeling intensieve zorgen.

- *Sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen bij volwassenen*

Ter verkrijging van sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen moet de dosering en toedieningssnelheid worden aangepast aan de klinische respons. Als inleiding voor de sedatie is voor de meeste patiënten 0,5 - 1 mg propofol per kg lichaamsgewicht nodig gedurende 1 - 5 minuten. Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door het titreren van een Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) infuus tot het gewenste niveau van sedatie is bereikt. Doorgaans zal 1,5 - 4,5 mg propofol per kg lichaamsgewicht/uur nodig zijn.

Bij patiënten ouder dan 55 jaar en bij patiënten met ASA-classificatie III of IV kan het noodzakelijk zijn dosering en toedieningssnelheid te verlagen.

Afhankelijk van de vereiste dosering kan als alternatief ook Propofol B. Braun 1%, (10 mg/ml) gebruikt worden.

- *Sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen bij kinderen vanaf 3 jaar*

Ter verkrijging van sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen moet de dosering en toedieningssnelheid worden aangepast aan de gewenste sedatiegraad en de klinische respons. Als inleiding van sedatie is voor de meeste pediatrie patiënten 1 - 2 mg/kg lichaamsgewicht nodig. Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door het titreren van een Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) infuus tot het gewenste niveau van sedatie is bereikt. Voor de meeste patiënten zal 1,5 - 9 mg/kg/uur nodig zijn.

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

Toedieningsmethode en -duur

- *Toedieningsmethode*

Intraveneus gebruik

Toediening van bolusinjecties van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) is niet aangeraden.

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) wordt intraveneus en in niet-verdunde vorm toegediend. De verpakkingen moeten worden geschud voor gebruik.

Vóór gebruik moet het oppervlak van de rubberdop van de injectieflacon worden gereinigd met behulp van alcohol voor medische toepassingen (in sprayvorm of op een wattenstaafje). Na gebruik moeten de doorboorde verpakkingen worden weggegooid.

Propofol B. Braun 2 % (20 mg/ml) bevat geen antimicrobieel bewaarmiddel en bevordert de groei van micro-organismen. Bijgevolg moet Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) steriel worden opgevangen in een steriele spuit of een steriele infusiekit onmiddellijk na verbreking van het dichtingssysteem van de injectieflacon. De toediening moet onmiddellijk gebeuren. De steriele toestand moet tijdens de hele infusie behouden blijven, zowel voor het product Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) als voor het infusiemateriaal.

Alle geneesmiddelen of vloeistoffen die toegevoegd worden tijdens de toediening van een infusie met Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) moeten worden toegevoegd in de buurt van de plaats waar de canule werd ingebracht. Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) mag niet worden toegediend via infuuskits uitgerust met microbiologische filters.

De inhoud van elke injectieflacon Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) en van elke spuit die Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) bevat, is bestemd voor **eenmalig** gebruik bij **één** enkele patiënt. Alle resten van deze inhoud die overblijven na gebruik moeten worden weggegooid.

Bij de toediening van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) via een continue infusie is het aanbevolen om systematisch buretten, druppeltellers, spuitpompen of volumetrische infuuspompen te gebruiken om het debiet van het infuus te controleren. Zoals bepaald voor iedere parenterale toediening van vette emulsies, mag de duur van de continue infusie met Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) toegediend met behulp van eenzelfde infusiesysteem maximaal 12 uur bedragen. De buisjes en het reservoir van het infuus met Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) moeten uiterlijk na maximaal 12 uur worden weggegooid en vervangen. Alle resten van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) die overblijven na het einde van de infusie of na de vervanging van de infuusapparatuur, moeten worden weggegooid.

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

Om de pijn bij de eerste injectie te beperken, kan bij het inleiden van een algemene anesthesie onmiddellijk voor de toediening van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) lidocaïne worden geïnjecteerd.

Onmiddellijk na het einde van de injectie van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) is het aangeraden om de buisjes te spoelen alvorens de spierverslappers zoals atracurium of mivacurium toe te dienen via dezelfde intraveneuze buisjes.

Propofol kan ook via Target Controlled Infusion worden toegediend. Omdat er verschillende rekenschema's op de markt zijn voor aanbevolen doseringen dient hiervoor de gebruiksaanwijzing van de fabrikant van het apparaat geraadpleegd te worden.

- *Toedieningsduur*

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) mag gedurende maximaal 7 dagen worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) bevat sojaboonolie en dient niet te worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) is gecontra-indiceerd bij patiënten van 16 jaar of jonger voor sedatie bij intensive care. De veiligheid en werkzaamheid voor deze leeftijdsgroepen zijn niet aangetoond.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Propofol dient te worden toegediend door mensen die zijn opgeleid in de anesthesie (of waar van toepassing door artsen die zijn opgeleid in de behandeling van intensive-care-patiënten).

Continue bewaking van de patiënten is noodzakelijk. Voorzieningen ter voorkoming van luchtwegobstructie, kunstmatige beademing, zuurstofverrijking en andere reanimatievoorzieningen moeten te allen tijde onmiddellijk beschikbaar zijn. Propofol mag niet worden toegediend door dezelfde persoon als die de diagnostische of chirurgische ingreep uitvoert.

Er zijn meldingen van misbruik en afhankelijkheid van propofol, voornamelijk door gezondheidsdeskundigen. Toediening van propofol zonder zorg voor de doorgankelijkheid van de luchtwegen kan, net als bij andere algemene anesthetica, in fatale ademhalingscomplicaties resulteren.

Wanneer propofol wordt toegediend voor bewuste sedatie, bij chirurgische en diagnostische ingrepen, dienen patiënten continu gecontroleerd te worden op aanwijzingen voor beginnende hypotensie, luchtwegobstructie en zuurstofdesaturatie.

Bij toepassing van propofol voor sedatie tijdens operatieve ingrepen kunnen, net als bij andere sedativa, onwillekeurige bewegingen van de patiënt optreden. Bij ingrepen waarbij de patiënt niet mag bewegen, kunnen deze bewegingen een gevaar opleveren voor de operatieplek.

De patiënt moet voor ontslag voldoende tijd hebben gehad om volledig te herstellen van het gebruik van propofol. Een heel enkele keer kan zich bij gebruik van propofol een periode van postoperatieve bewusteloosheid die vergezeld kan gaan van een toegenomen spierspanning ontwikkelen. Die periode kan al dan niet voorafgegaan worden door een periode van slapeloosheid. Hoewel deze complicatie spontaan herstelt, dient een bewusteloze patiënt de aangewezen medische zorg te worden gegeven..

In het algemeen worden er na twaalf uur geen functiestoornissen tengevolge van propofol meer waargenomen. De concrete effecten van propofol, het soort ingreep, andere toegediende of gebruikte medicaties, de leeftijd en de conditie van de patiënt dienen in overweging te worden genomen bij advies aan de patiënt over:

- het wel of niet vergezeld worden bij het verlaten van de locatie waar het middel is toegediend
- het moment waarop bedrevenheid vereisende of risicovolle activiteiten zoals autorijden kunnen worden hervat
- het gebruik van andere middelen met een sedatief effect (bijvoorbeeld benzodiazepines, opiaten, alcohol).

Net als bij andere intraveneuze anesthetica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met verslechterde cardiale, respiratoire, renale of hepatische functie of bij hypovolemische of verzwakte patiënten.

De klaring van propofol is afhankelijk van de bloeddoorstroming, waardoor gelijktijdige medicatie welke de cardiac output reduceert ook invloed heeft op de propofolklaring.

Propofol vertoont geen vagolytische activiteit en er is melding gemaakt van bradycardie (nu en dan ernstig) en asystolie. De intraveneuze toediening van een anticholinergicum voorafgaand aan de inductie of gedurende de onderhoudsanesthesie moet worden overwogen, in het bijzonder in die situaties waarin de vagale tonus waarschijnlijk zal domineren of wanneer propofol wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die vermoedelijk bradycardie veroorzaken.

Wanneer propofol aan een epileptische patiënt wordt toegediend, bestaat er een risico van convulsie.

Aandacht dient besteed te worden aan afwijkingen bij patiënten in de vetstofwisseling en/of ziektes welke vereisen dat bijzonder voorzichtig wordt omgegaan met het gebruik van vetemulsies.

Pediatrische patiënten

Toepassing van propofol wordt niet aanbevolen bij pasgeborenen omdat deze patiëntenpopulatie nog niet volledig onderzocht is. Farmacokinetische gegevens (zie rubriek 5.2) laten een aanzienlijke vermindering van de klaring zien bij neonaten, met aanzienlijke verschillen tussen individuen. Een relatieve overdosering kan optreden indien doseringen worden gebruikt welke geadviseerd worden bij oudere kinderen waardoor ernstige cardiovasculaire depressie kan optreden.

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) wordt niet aanbevolen bij kinderen < 3 jaar omdat kleine volumina moeilijk te titreren zijn.

Propofol mag niet worden toegepast bij patiënten van 16 jaar of jonger voor sedatie bij intensive care aangezien de veiligheid en werkzaamheid van propofol voor sedatie in deze leeftijdsgroep niet zijn aangetoond (zie rubriek 4.3).

Advies betreffende de behandeling op de intensive-care-afdeling

Het gebruik van propofol, emulsie voor infusie voor sedatie op de intensive care is in verband gebracht met een constellatie van metabole stoornissen en orgaansysteemfalen die tot de dood kunnen leiden. Er zijn meldingen ontvangen over combinaties van de volgende voorvallen: metabole acidose, rbdomyolyse, hyperkaliëmie, hepatomegalie, nierfalen, hyperlipidemie, hartritmestoornis, brugada-achtig ECG (verhoogd ST-segment en symmetrische negatieve T-golf) en snel progressief hartfalen dat meestal niet reageerde op inotrope stimulatie. Combinaties van deze voorvallen worden het **Propofolinfusiesyndroom** genoemd. Deze voorvallen werden meestal gezien bij patiënten met ernstig hoofdletsel en kinderen met luchtweginfecties die hogere doses ontvingen dan geadviseerd voor volwassenen voor sedatie op de intensive-care-afdeling.

De belangrijkste risicofactoren voor de ontwikkeling van deze voorvallen lijken te zijn: afgenomen zuurstofafgifte aan weefsels; ernstige neurologische schade en/of sepsis; hoge doseringen van een of meer van de volgende farmacologische middelen – vaatvernauwers, steroïden, inotropen en/of propofol (gewoonlijk bij een infusiesnelheid van meer dan 4 mg/kg/uur gedurende meer dan 48 uur).

Voorschrijvers dienen alert te zijn op deze voorvallen bij patiënten met de bovenstaande risicofactoren en de toediening van propofol onmiddellijk stop te zetten wanneer de bovenstaande tekenen optreden. De dosis van alle sedativa en therapeutische middelen die op de intensive-care-afdeling worden gebruikt, dient zo te worden afgesteld dat de zuurstofafgifte en hemodynamische parameters optimaal blijven. De doorbloeding van de hersenen bij patiënten met toegenomen intracranieële druk dient, tijdens aanpassing van de behandeling, op de juiste wijze te worden ondersteund. Er wordt op gewezen dat behandelend artsen indien enigszins mogelijk een dosis van 4 mg/kg/uur niet dienen te overschrijden.

Aandacht dient besteed te worden aan patiënten met stoornissen in de vetstofwisseling en/of ziektes welke vereisen dat bijzonder voorzichtig wordt omgegaan met het gebruik van vetemulsies.

Het wordt aanbevolen de lipidenconcentraties in het bloed te controleren indien propofol wordt toegediend aan patiënten van wie wordt gedacht dat ze ongewoon risico lopen op vetoverbelasting. De toediening van propofol dient naar behoren te worden bijgesteld indien uit de controles blijkt dat de lipiden onvoldoende worden gemetaboliseerd in het lichaam. Indien de patiënt gelijktijdig andere lipiden intraveneus krijgt toegediend, dient de hoeveelheid daarvan verlaagd te worden om rekening te houden met de hoeveelheid lipiden die als onderdeel van de propofolformulering wordt geïnfundeed; 1,0 ml Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) bevat 0,1 g vet.

Aanvullende voorzorgen

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de behandeling van patiënten met een mitochondriële ziekte. Deze patiënten kunnen gevoelig zijn voor verergeringen van hun aandoening als zij onder narcose worden gebracht, een operatie ondergaan of op de intensive care worden behandeld. Behoud van normothermie, toediening van koolhydraten en een goede hydratatie worden aanbevolen bij deze patiënten. De vroege symptomen van een verergering van de mitochondriële ziekte en van het ‘Propofolinfusiesyndroom’ kunnen op elkaar lijken.

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) bevat geen antimicrobiële conserveermiddelen en ondersteunt de groei van micro-organismen.

Daarom moet, na opening van de ampul of het aanprikken van een injectieflacon, propofol onmiddellijk op aseptische wijze worden opgetrokken in een steriele spuit of infuussysteem. De toediening dient vervolgens direct te beginnen. Gedurende de gehele infusieperiode dient de steriliteit van zowel propofol als het infuussysteem te worden gehandhaafd.

Propofol en spuiten met propofol dienen éénmalig bij één patiënt te worden gebruikt. In overeenstemming met vastgestelde richtlijnen voor andere vetemulsies moet één infuus met propofol beperkt blijven tot maximaal 12 uur. Zowel de container met propofol als het infuussysteem moeten aan het eind van de ingreep of na maximaal 12 uur worden verwijderd en waar van toepassing vervangen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per 100 ml, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Propofol is toegepast in combinatie met spinale en epidurale anesthesie en met algemeen gebruikte premedicatiemiddelen, neuromusculaireovergangsblokkers, inhalatiemiddelen en analgetica; er zijn geen gevallen van farmacologische onverenigbaarheid vastgesteld. Als algehele anesthesie of sedatie wordt toegepast als aanvulling op plaatselijke verdovingstechnieken, kunnen lagere propofoldoses vereist zijn.

De gelijktijdige toediening van andere CZS depressiva, zoals premedicaties, inhalatiegeneesmiddelen, analgetica, kunnen de sederende en aneesthetische effecten en de effecten van cardiorespiratoire depressie van propofol versterken. Ernstige hypotensie is gemeld na inductie van anesthesie met propofol bij patiënten die waren behandeld met rifampicine.

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Zwangerschap

De veiligheid van propofol tijdens de zwangerschap werd niet aangetoond.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Bijgevolg mag propofol niet gebruikt worden bij zwangere vrouwen, tenzij dit uiterst noodzakelijk is. Propofol dringt door tot in de placenta en kan neonatale depressie veroorzaken. Propofol kan echter wel worden toegepast tijdens een geïnduceerde abortus.

Borstvoeding

Studies over borstvoeding hebben aangetoond dat propofol in kleine hoeveelheden werd uitgescheiden in de moedermelk. Bijgevolg moeten moeders stoppen met de borstvoeding en hun melk weggooien gedurende 24 uur na de toediening van propofol.

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

Patiënten dienen ervan op de hoogte te worden gesteld dat de uitvoering van bedrevenheid vereisende activiteiten, zoals autorijden en het bedienen van machines, gedurende een bepaalde tijd na gebruik van propofol verslechterd is.

In het algemeen worden er na 12 uur geen functiestoornissen tengevolge van propofol meer waargenomen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De inductie en het onderhoud van anesthesie of sedatie met propofol verloopt in het algemeen probleemloos zonder noemenswaardige excitatieverschijnselen. De vaakst gemelde bijwerkingen zijn farmacologisch voorspelbare bijwerkingen van een anestheticum/sedativum, zoals hypotensie. De aard, ernst en frequentie van bijwerkingen die worden waargenomen bij patiënten aan wie propofol wordt toegediend, kunnen samenhangen met de toestand van de patiënt en de operatieve of therapeutische ingrepen die worden uitgevoerd.

Frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	Zeer zelden	Anafylaxie – hieronder kunnen vallen angio-oedeem, bronchospasme, erytheem en hypotensie
	Niet bekend	Anafylactische shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	Niet bekend	Metabole acidose (5), hyperkaliëmie (5), hyperlipidemie (5)
<i>Psychische stoornissen:</i>	Zeer zelden	Seksuele ongeremdheid
	Niet bekend	Euforie, misbruik en afhankelijkheid van het geneesmiddel (8)
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	Vaak	Hoofdpijn tijdens verkoeverperiode
	Zelden	Epileptiforme bewegingen, met inbegrip van convulsies en opisthotonus tijdens inductie, onderhoud en herstel
	Zeer zelden	Postoperatieve bewusteloosheid

	Niet bekend	Onwillekeurige bewegingen
<i>Hartaandoeningen:</i>	Vaak	Bradycardie (1)
	Zeer zelden	Longoedeem
	Niet bekend	Hartritmestoornis (5), hartstilstand hartfalen (5), (7),
<i>Bloedvataandoeningen:</i>	Vaak	Hypotensie (2)
	Soms	Trombose en flebitis op de injectieplaats
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>	Vaak	Tijdelijke apneu tijdens inductie
	Niet bekend	Ademhalingsdepressie (dosisafhankelijk)
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	Vaak	Misselijkheid en overgeven tijdens verkoeverperiode
	Zeer zelden	Pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	Niet bekend	Hepatomegalie (5), Hepatitis (10), acuut leverfalen (10).
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	Niet bekend	Rabdomyolyse (3), (5)
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:</i>	Frequentie niet bekend	Priapisme
<i>Nier- en urinegeweefsaandoeningen:</i>	Zeer zelden	Verkleuring van urine na langdurige toediening
	Niet bekend	Nierfalen (5)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	Zeer vaak	Plaatselijke pijn na inductie (4)
	Zeer zelden	Weefselnecrose (9) na accidentele extravasculaire toediening
	Niet bekend	Lokale pijn, zwelling na accidentele extravasculaire toediening
<i>Onderzoeken:</i>	Niet bekend	Brugada-achtig ECG (5), (6)
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:</i>	Zeer zelden	Postoperatieve koorts

- (1) Ernstige bradycardiën komen zelden voor. Er zijn enkele geïsoleerde meldingen van progressie naar asystolie.
- (2) Soms moeten bij hypotensie intraveneuze oplossingen worden toegediend en moet de toedieningssnelheid van propofol worden verlaagd.
- (3) In heel enkele gevallen waarin propofol in doses van hoger dan 4 mg/kg/uur is gegeven voor sedatie op de intensive-careafdeling is melding gedaan van rabdomyolyse.
- (4) Kan worden geminimaliseerd door het gebruik van de grotere venae van de onderarm en de elleboogsgroef. Bij Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) kan plaatselijke pijn ook worden geminimaliseerd door de gelijktijdige toediening van lidocaïne.
- (5) Combinaties van deze voorvallen, welke het “Propofolinfusiesyndroom” worden genoemd, kunnen worden gezien bij ernstig zieke patiënten die vaak diverse risicofactoren hebben voor de ontwikkeling van deze voorvallen, zie rubriek 4.4.
- (6) Brugada-achtig ECG – verhoogd ST-segment en symmetrische negatieve T-golf in ECG.
- (7) Snel progressief hartfalen (in sommige gevallen met fatale afloop) bij volwassenen. Het hartfalen reageerde in zulke gevallen meestal niet op inotrope stimulatie.
- (8) Misbruik en afhankelijkheid van propofol, voornamelijk door gezondheidsdeskundigen.
- (9) Necrose is gemeld bij patiënten bij wie de weefselvitaliteit reeds verzwakt was.

⁽¹⁰⁾ 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

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een toevallige overdosis van het product kan een cardiovasculaire en respiratoire depressie veroorzaken. De respiratoire depressie wordt behandeld door het toedienen van kunstmatige beademing. Bij cardiovasculaire depressie kan het nodig zijn om het hoofd van de patiënt lager te leggen en, bij een ernstige vorm, plasmavervangingsmiddelen en een bloeddrukverhogend middel toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere algemene anaesthetica, ATC-code: N01AX10.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van propofol is niet helemaal opgehelderd. Blijkbaar wordt echter de sedatieve/anesthesiërende werking van propofol door een positieve modulatie van de inhiberende functie van de neurotransmitter GABA door GABA_A receptoren geïnduceerd.

Farmacodynamische effecten

In het algemeen worden bij gebruik van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) voor het inleiden en onderhouden van de anesthesie een daling van de gemiddelde arteriële bloeddruk en lichte wijzigingen in hartfrequentie waargenomen. Nochtans blijven de hemodynamische parameters gewoonlijk relatief stabiel tijdens het onderhouden van de anesthesie en de incidentie van ongunstige hemodynamische veranderingen is laag.

Na de intraveneuze injectie van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) treedt het hypnotische effect snel op. Afhankelijk van het debiet van de injectie bedraagt de tijd voor het inleiden van de anesthesie 30 à 40 seconden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hoewel ademhalingsdepressie kan optreden na toediening van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml), is er kwalitatief geen verschil met de effecten die optreden bij andere intraveneuze anesthetica. In de klinische praktijk zijn deze effecten vlug controleerbaar.

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) reduceert de cerebrale doorbloeding, de intracraniale druk en het cerebraal metabolisme. De daling van de intracraniale druk is meer uitgesproken bij patiënten met een hoge intracraniale druk bij aanvang.

Algemeen treedt er na anesthesie met Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) minder postoperatief braken en nausea op dan na gebruik van inhalatie anesthetica. Er bestaan bewijzen dat dit verband zou houden met het anti-emetisch effect van propofol.

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) gebruikt aan de concentraties die wij bij een normaal klinisch gebruik kunnen verwachten, leidt niet tot een inhibitie van de synthese van bijnierschors hormonen.

Pediatrische patiënten

Er is een beperkt aantal studies naar de anesthesieduur bij kinderen van propofol beschikbaar. Deze duiden op een veilig en effectief gebruik welke onveranderd blijft tot een duur van 4 uur. In de literatuur zijn bewijzen van het gebruik bij kinderen tijdens verlengde procedures zonder dat veiligheid en effectiviteit veranderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na de intraveneuze toediening bindt ongeveer 98 % van de propofol zich aan plasma-eiwitten.

Distributie

Na de intraveneuze toediening in bolus, daalt de initiële bloedspiegel van propofol snel door de snelle verdeling over de verschillende compartimenten (α -fase). Volgens de berekeningen bedraagt de distributiehelfwaardetijd 2 à 4 minuten.

Tijdens de eliminatiefase dalen de concentraties in het bloed trager. De eliminatiehelfwaardetijd tijdens de β -fase ligt tussen 30 en 60 minuten. Daarna wordt een derde compartiment waarneembaar, dat de redistributie van propofol vanuit weinig doorbloede weefsels weerspiegelt.

In de terminale fase van het farmacokinetisch profiel verloopt de afname van de bloedspiegels trager wegens de trage terugvloei van propofol vanuit een diep compartiment, waarschijnlijk het vetweefsel. De terminale helfwaardetijd (gamma-fase) bedraagt ongeveer 300 minuten. Deze fase zal evenwel geen invloed hebben op de snelheid van recovery in de klinische praktijk. Met de normale onderhoudsdosering (4 - 12 mg/kg/u) tijdens gebruik als continu infuus in de anesthesie werd er geen significante accumulatie van propofol waargenomen na ingrepen met een duur van minstens 5 uur. Na toediening van propofol werd geen verhoging van de plasmahistaminespiegel vastgesteld.

Propofol heeft een groot verdelingsvolume. Het centrale verdelingsvolume ligt tussen 0,2 en 0,79 l/kg lichaamsgewicht; het steady-state-distributievolume ligt tussen 1,8 en 5,3 l/kg lichaamsgewicht.

Biotransformatie

Propofol wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd waarbij glucuroniden van propofol alsmede inactieve glucuroniden en sulfaatverbindingen van de metaboliet quinol worden gevormd. Alle metabolieten zijn inactief.

Eliminatie

Propofol wordt snel uit het lichaam geëlimineerd (totale klaring: 1,5 - 2 l/min). De klaring vindt plaats door metabolisering, hoofdzakelijk in de lever, waar de klaring afhankelijk is van de bloeddorstrooming. Ongeveer 88% van een toegediende dosis wordt uitgescheiden in de urine in de vorm van metabolieten. Slechts 0,3% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Pediatriche patiënten

Na een enkelvoudige dosis van 3 mg/kg intraveneus steeg de propofolklaring per kg lichaamsgewicht met toename van de leeftijd als volgt: de gemiddelde klaring was bij neonaten < 1 maand oud aanzienlijk lager (n=25) (20 ml/kg/uur) vergeleken met oudere kinderen (n=36, leeftijd variërend van 4 maanden – 7 jaar). Daarnaast was de onderlinge variatie aanzienlijk bij neonaten (variërend van 3,7 – 78 ml/kg/ minuut). Omdat deze beperkte hoeveelheid onderzoeksgegevens een grote variabiliteit laten zien kan voor deze leeftijdsgroep geen doseringadvies gegeven worden.

Gemiddelde propofolklaring bij oudere kinderen na een enkelvoudige bolusinjectie van 3 mg/kg bedroeg 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

De preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies naar de toxiciteit bij herhaalde toediening en de genotoxiciteit hebben geen speciale risico's voor de mens aangetoond. De carcinogeniciteit werd niet onderzocht.

Gepubliceerde dieronderzoeken (met inbegrip van primaten) bij doses die leiden tot lichte tot matige anesthesie duiden erop dat het gebruik van anesthetica gedurende de periode van snelle hersengroei of synaptogenese leidt tot celverlies bij de in ontwikkelende zijnde hersenen, wat in verband kan worden gebracht met langdurige cognitieve deficiënties. Het klinische belang van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend. Er werden geen teratogene effecten waargenomen.

Lokale tolerantiestudies toonden bij intramusculaire injectie weefselbeschadigingen aan rond de injectieplaats.

6. FARMACEUTSICHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geraffineerde sojaolie
Triglyceriden met middellange keten
Glycerol
Eifosfolipiden voor injectie
Natriumoleaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) mag niet worden gemengd met andere producten met uitzondering van de producten genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na eerste opening: onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dit product wordt geleverd in de volgende vormen:
glazen injectieflacons van 50 ml.
Formaat van de dozen: dozen met 1 en 10 stuks.

De glazen injectieflacons zijn van kleurloos glas (type II Ph. Eur.).
De injectieflacons zijn afgedicht met een rubberen dopje van bromobutyl en een aluminium kapje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

De verpakkingen moeten geschud worden voor gebruik.

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte resten van het product moeten worden weggegooid (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Indien na het schudden twee verschillende lagen zichtbaar zijn, mag het product niet worden gebruikt .

Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) mag niet gemengd worden met andere injectie- of infusieoplossingen. Gelijktijdige toediening van Propofol B. Braun 2% (20 mg/ml) samen met een infuus van glucose 50 mg/ml (5% w/v) oplossing voor infusie, natriumchloride 9 mg/ml (0,9% w/v) oplossing voor infusie of een oplossing van glucose 40 mg/ml (4% w/v) met natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18% w/v) via een Y-connector vlakbij de injectieplaats is mogelijk.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Duitsland

Postadres:
D-34209 Melsungen
Duitsland

Telefoon: +49 5661 71 0
Fax: +49 5661 71 4567

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

BE369765

Afleveringswijze

Op medisch voorschrift

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25-05-2010

Datum van laatste hernieuwing: 27-04-2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST – GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2025