

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml), emulsie voor injectie of infusie

### 2. KWANTITATIEVE EN KWALITATIEVE SAMENSTELLING

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml), emulsie voor injectie of infusie bevat:

	per 1 ml	per ampul van 20 ml	per injectieflacon van 50 ml
Propofol	10 mg	200 mg	500 mg

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml emulsie voor injectie of infusie bevat:

Geraffineerde sojaboonolie:	50 mg
Natrium:	0,03 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

### 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 1% (10 mg/ml) is een kortwerkend intraveneus algemeen anestheticum voor:

- het inleiden en onderhouden van een algemene anesthesie bij volwassenen en kinderen > 1 maand,
- sedatie van patiënten > 16 jaar die beademd worden op de afdeling intensieve zorgen,
- sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische procedures, alleen of in combinatie met lokale of regionale anesthesie bij volwassenen en kinderen > 1 maand.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Algemene instructies

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) mag uitsluitend in ziekenhuizen of in naar behoren uitgeruste dagverzorgingscentra worden toegediend door artsen-anesthesisten of artsen die zijn opgeleid voor het toedienen van intensieve zorgen aan patiënten.

De circulatie en de ademhaling van de patiënt moeten constant worden bewaakt (bv. ecg, saturatie) en de apparatuur voor het vrijhouden van de luchtwegen, voor kunstmatige beademing en reanimatie moet steeds onmiddellijk toegankelijk zijn. Ten behoeve van de sedatie tijdens chirurgische of diagnostische ingrepen mag Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) niet worden toegediend door dezelfde persoon die de chirurgische of diagnostische ingreep uitvoert.

Meestal is het nodig om bovenop Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) ook aanvullende pijnstillers toe te dienen.

## Dosering

Propofol B. Braun 1% (10 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:

Propofol moet worden toegediend via infusie of via een trage bolus.

Om een anesthesie in te leiden moet men Propofol B. Braun 1% (10 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. De totale vereiste dosis kan worden verlaagd door de toedieningssnelheid te verlagen (20-50 mg/min). Bij de meeste volwassen patiënten jonger dan 55 jaar bedraagt de vereiste dosis 1,5 à 2,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Bij patiënten boven deze leeftijd of patiënten uit de ASA-klassen III of IV, in het bijzonder met een verslechterde hartfunctie, zal de behoefte minder zijn en kan de totale dosis Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) worden gereduceerd tot 1 mg/kg lichaamsgewicht. Bij deze patiënten moet de toedienings-snelheid lager zijn (ongeveer 2 ml, overeenkomend met 20 mg om de 10 seconden).

#### Onderhouden van de anesthesie:

De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) door continue infusie of door een herhaalde bolusinjectie. Bij gebruik van herhaalde bolusinjecties worden doses van 25 mg (2,5 ml Propofol B. Braun 1%) à 50 mg (5 ml Propofol B. Braun 1%) toegediend in functie van de klinische toestand van de patiënt. Bij het onderhouden van de anesthesie door continue infusie ligt de vereiste dosis meestal tussen 4 en 12 mg/kg lichaamsgewicht/uur.

Bij oudere patiënten, bij patiënten met een slechte algemene gezondheidstoestand, bij patiënten uit de ASA-klassen III of IV en bij patiënten die lijden aan hypovolemie kan de dosis nog worden verlaagd afhankelijk van de ernst van de toestand van de patiënt en de gebruikte anesthesietechniek.

### Algemene anesthesie bij kinderen ouder dan 1 maand

#### Inductie van de anesthesie

Om een anesthesie in te leiden moet men traag Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) toedienen afhankelijk van de reactie 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 jongere kinderen, vooral met een leeftijd tussen de 1 maand en 3 jaar, kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn (2,5 – 4 mg/kg lichaamsgewicht).

#### Onderhouden van de algemene anesthesie:

De anesthesie kan worden onderhouden door de toediening van Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) als infuus of door middel van herhaalde bolusinjectie om het vereiste niveau van anesthesie te handhaven. De toedieningssnelheid kan tussen patiënten onderling behoorlijk variëren, maar met snelheden van 9 tot 15 mg/kg/uur wordt meestal een aanvaardbare mate van anesthesie bereikt. Bij jongere kinderen, met name in de leeftijd tussen de 1 maand en 3 jaar, kunnen hogere doseringen noodzakelijk zijn.

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

### Sedatie van patiënten die beademd worden op de afdeling intensieve zorgen

Voor de sedatie van beademde patiënten in het kader van intensieve zorgen wordt de toediening van Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) via continu infuus 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/kg/uur propofol (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 B. Braun 1% (10 mg/ml) voor de sedatie van patiënten op de afdeling intensieve zorgen.

### **Sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen bij volwassen patiënten**

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/kg lichaamsgewicht nodig gedurende 1 - 5 minuten.

Onderhoud van de sedatie kan worden bereikt door het titreren van een Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) infuus tot het gewenste niveau van sedatie is bereikt. Doorgaans zal 1,5 - 4,5 mg/kg lichaamsgewicht/ uur nodig zijn. Het infuus kan worden aangevuld met bolusinjecties van 10 - 20 mg (1 - 2 ml Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml)) wanneer een snelle toename van de sedatiediepte vereist is.

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

### **Sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen bij kinderen ouder dan 1 maand**

Ter verkrijging van sedatie ten behoeve van diagnostische en chirurgische ingrepen moet de dosering en toedieningssnelheid worden aangepast aan de klinische respons. Als inleiding van 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 Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) infuus tot het gewenste niveau van sedatie is bereikt. Voor de meeste patiënten zal 1,5 - 9 mg/kg/uur propofol nodig zijn. Het infuus kan worden aangevuld met bolusinjecties tot 1 mg/kg lichaamsgewicht wanneer een snelle toename van de sedatiediepte vereist is.

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

### **Toedieningsmethode en -duur**

#### **Toedieningsmethode**

Intraveneus gebruik.

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) wordt intraveneus toegediend via injectie of continu infuus, hetzij onverdund hetzij verdund met een oplossing van glucose 5%, natriumchloride 0,9 % evenals in een natriumchloride 0,18% en glucose 4% -oplossing (zie ook rubriek 6.6). De verpakkingen moeten worden geschud voor gebruik.

Vóór gebruik moeten de hals van de ampul of 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 1 % (10 mg/ml) bevat geen antimicrobieel bewaarmiddel en bevordert de groei van micro-organismen. Bijgevolg moet Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) steriel worden opgevangen in een steriele spuit of een steriele infusiekit onmiddellijk na de opening van de ampul of de 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 1% (10 mg/ml) als voor het infusiemateriaal.

Alle geneesmiddelen of vloeistoffen die toegevoegd worden tijdens de toediening van een infusie met Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) moeten worden toegevoegd in de buurt van de plaats waar de canule werd ingebracht. Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) mag niet worden toegediend via infuuskits uitgerust met microbiologische filters.

De inhoud van elke ampul of injectieflacon Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) en van elke spuit die Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) bevat, is bestemd voor **eenmalig** gebruik bij **één enkele** patiënt. Alle resten van deze inhoud die overblijven na gebruik moeten worden weggegooid.

#### Infusie van onverdunde Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml)

Bij de toediening van Propofol B. Braun 1% (10 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 1% (10 mg/ml) toegediend met behulp van eenzelfde infusiesysteem maximaal 12 uur bedragen. De buisjes en het reservoir van het infuus met Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) moeten uiterlijk na maximaal 12 uur worden weggegooid en vervangen. Alle resten van Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) die overblijven na het einde van de infusie of na de vervanging van de infuusapparatuur, moeten worden weggegooid.

#### Infusie van verdunde Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml)

Bij de infusie van verdunde Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) moeten systematisch buretten, druppeltellers, spuitpompen of volumetrische infuuspompen worden gebruikt om het debiet van het infuus te controleren en ieder risico op toevallige injectie van te grote hoeveelheden verdunde Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) te vermijden.

De maximale verdunning mag niet meer bedragen dan 1 volume Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) voor 4 volumes glucoseoplossing 5% M/V of natriumchlorideoplossing 0,9% M/V, of natriumchlorideoplossing 0,18% M/V en glucoseoplossing 4% M/V (minimale concentratie 2 mg propofol/ml). Het mengsel moet steeds in steriele omstandigheden worden bereid onmiddellijk voor de toediening en moet steeds binnen zes uur na de bereiding worden gebruikt.

Om de pijn bij de eerste injectie te beperken, kan Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) worden vermengd met injecteerbare lidocaïne zonder bewaarmiddel 1% (20 volumes Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) voor maximaal 1 volume injecteerbare lidocaïne 1%).

Onmiddellijk na het einde van de injectie van Propofol B. Braun 1% (10 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 1% (10 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 1% (10 mg/ml) bevat sojaboonolie en dient niet te worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja.

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) moet niet worden toegepast bij patiënten van 16 jaar of jonger voor sedatie bij intensive care. De veiligheid en werkzaamheid voor deze leeftijdsgroepen zijn niet aangetoond (zie rubriek 4.4).

#### **4.4 Speciale 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 12 uur geen functiestoornissen ten gevolge 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 bloeddorstrooming, waardoor gelijktijdige medicatie welke de cardiale 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.

### **Pediatrie 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 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, rhabdomyolyse, 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 ondersteund te worden. 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 1% (10 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 1% (10 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. Vloeistoffen welke worden toegevoegd aan het lopende propofolinfuus moeten worden toegevoegd dicht bij de canule. Propofol mag niet worden toegediend via een microbiële filter.

Propofol en spuiten met propofol dienen eenmalig 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, is dus praktisch 'natriumvrij'.

### **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. 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 is niet bewezen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Propofol mag niet aan zwangere vrouwen worden toegediend, 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 weggoeien gedurende 24 uur na de toediening van propofol.

#### 4.7 Invloed op 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 ten gevolge 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.

##### **Tabel van bijwerkingen**

Frequentiecategorieën 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)



<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	Zeer zelden	Anafylaxie – hieronder kunnen vallen angio-oedeem, bronchospasme, erytheem en hypotensie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	Frequentie niet bekend	Metabole acidose (5), hyperkaliëmie (5), hyperlipidemie (5)
<i>Psychische stoornissen:</i>	Frequentie niet bekend	Euforie, misbruik en afhankelijkheid van het geneesmiddel (8)
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	Vaak	Hoofdpijn tijdens verkoeperperiode
	Zelden	Epileptiforme bewegingen, met inbegrip van convulsies en opisthotonus tijdens inductie, onderhoud en herstel
	Zeer zelden	Postoperatieve bewusteloosheid
	Frequentie niet bekend	Onwillekeurige bewegingen
<i>Hartaandoeningen:</i>	Vaak	Bradycardie (1)
	Zeer zelden	Longoedeem
	Frequentie niet bekend	Hartritmestoornis (5), 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
	Frequentie niet bekend	Ademhalingsdepressie (dosisafhankelijk)
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	Vaak	Misselijkheid en overgeven tijdens verkoeperperiode
	Zeer zelden	Pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	Frequentie niet bekend	Hepatomegalie (5)
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	Frequentie niet bekend	Rabdomyolyse (3), (5)

<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	Zeer zelden	Verkleuring van urine na langdurige toediening
	Frequentie niet bekend	Nierfalen (5)
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:</i>	Zeer zelden	Seksuele ongeremdheid
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	Zeer vaak	Plaatselijke pijn na inductie (4)
	Zeer zelden	Weefselnecrose (9) na accidentele extravasculaire toediening
	Frequentie niet bekend	Lokale pijn, zwelling na accidentele extravasculaire toediening
<i>Onderzoeken:</i>	Frequentie niet bekend	Brugada-achtig ECG (5), (6)
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties:</i>	Zeer zelden	Postoperatieve koorts

- (1) Ernstige bradycardiëën 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-care-afdeling is melding gedaan van rhabdomyolyse.
- (4) Kan worden geminimaliseerd door het gebruik van de grotere venae van de onderarm en de elleboogsgroef. Bij Propofol B. Braun 1% (10 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.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou - website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.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 met extra zuurstof. 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: overige algemene anaesthetica, ATC-code: N01AX10.

#### Werkingsmechanisme, farmacodynamische effecten

Na de intraveneuze injectie van Propofol B. Braun 1% (10 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. De werkingsduur van het product na toediening van één enkele bolus is kort wegens het snelle metabolisme en de snelle uitscheiding (4 à 6 minuten).

Met de aanbevolen dosering werd geen klinisch relevante accumulatie van propofol vastgesteld na herhaalde bolusinjectie of infusie van het product.

De patiënten komen snel weer bij bewustzijn.

Incidenteel kunnen bradycardie en hypotensie optreden tijdens het inleiden van de anesthesie, waarschijnlijk bij gebrek aan vagolytische activiteit. De cardiovasculaire toestand normaliseert zich meestal tijdens het onderhouden van de anesthesie.

#### Pediatrie patiënten

Er is een beperkt aantal studies naar de duur van de anesthesie 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

#### Verdeling

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

Na de intraveneuze toediening in bolus, daalt de initiële bloedspiegel van propofol snel door de snelle verdeling over de verschillende compartimenten ( $\alpha$ -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  $\beta$ -fase ligt tussen 30 en 60 minuten. Daarna wordt een derde compartiment waarneembaar, dat de redistributie van propofol vanuit weinig doorbloede weefsels weerspiegelt.

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

#### Pediatrie 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 carcinogeniteit werd niet onderzocht.

Gepubliceerde dieronderzoeken (met inbegrip van primaten) bij doses die leidden 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. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geraffineerde sojaboonolie  
Triglyceriden met middellange keten  
Glycerol  
Eilecithine  
Natriumoleaat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, met uitzondering van deze vermeld in rubriek 4.2. “Infusie van verdunde Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml)” en in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

**Na eerste opening:** onmiddellijk gebruiken.

**Na verdunning volgens richtlijnen:** onmiddellijk gebruiken.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

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 ampullen van 20 ml;
- glazen injectieflacons van 50 ml, afgedicht met een rubberen dopje.

De injectieflacons worden geleverd met een rubberen dopje van bromobutyl en een aluminium kapje.

Formaat van de dozen:

Glazen ampullen: dozen met 5 stuks;

Glazen injectieflacons: dozen met 1 en 10 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De verpakkingen moeten geschud worden voor gebruik.

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

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

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) mag uitsluitend worden gemengd met de volgende producten: glucoseoplossing 50 mg/ml (5% M/V), natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9 % M/V), of een oplossing van natriumchloride 1,8 mg/ml (0,18% M/V) met glucose 40 mg/ml (4% M/V), en met injecteerbare lidocaïne 10 mg/ml (1%) zonder bewaarmiddel (zie rubriek 4.2 ‘Toedieningswijze en -duur, Infusie van verdund Propofol B. Braun 1% [10 mg/ml]’).

Gelijktijdige toediening van Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) samen met een infuus van glucose 50 mg/ml (5% w/v) of van natriumchloride 9 mg/ml (0,9% w/v, of een oplossing van glucose 40 mg/ml (4% w/v) met natriumchloride 1,8mg/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**

Ampul: BE369731  
Injectieflacon 50 ml: BE369747

**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: 02/2019  
Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2021