

BD/2019/REG NL 123325/zaak 664162

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Besluitende op de aanvraag d.d. 31-05-2018 van Le Vet Beheer B.V. te Oudewater tot verkrijging van een handelsvergunning voor een diergeneesmiddel als bedoeld in artikel 2.19, eerste lid, van de Wet dieren, in samenhang met artikel 2.1 en artikel 2.12 van het Besluit diergeneesmiddelen, voor het diergeneesmiddel **Propodine 10 mg/ml emulsie voor injectie/infusie voor honden en katten, REG NL 123325**;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. Een handelsvergunning voor het diergeneesmiddel te verlenen omdat, zoals blijkt uit bijbehorend(e) beoordelingsrapport(en), voldaan wordt aan de voorwaarden genoemd in artikel 2.19, derde lid van de Wet dieren en de overige bij of krachtens de Wet dieren gestelde voorwaarden;
2. De geldingsduur voor deze handelsvergunning is vijf jaar en treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.
3. Deze handelsvergunning wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren, gelezen in samenhang met artikel 2.26, derde lid, van het Besluit diergeneesmiddelen en artikel 2.46 van de Regeling diergeneesmiddelen.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de voorschriften verbonden zoals vermeld in de Samenvatting van de Productkenmerken.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant, worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

BD/2019/REG NL 123325/zaak 664162

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

namens deze:

Utrecht, 29 april 2019

A handwritten signature in black ink, consisting of several stylized, overlapping strokes that form a cursive representation of the name F. Verheijen.

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Propodine 10 mg/ml emulsie voor injectie/infusie voor honden en katten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Propofol 10,0 mg

Hulpstof(fen):

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie/infusie.

Witte of nagenoeg witte homogene emulsie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Hond en kat

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

- algemene anesthesie voor kortdurende diagnostische of chirurgische procedures (maximaal 5 minuten);
- inductie en onderhoud van algemene anesthesie;
- inductie van algehele anesthesie die wordt onderhouden door inhalatieanesthetica.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Dit diergeneesmiddel is een stabiele emulsie. Vóór gebruik moet het diergeneesmiddel visueel geïnspecteerd worden op de afwezigheid van zichtbare druppeltjes of vreemde deeltjes. Zijn die aanwezig, dan moet het diergeneesmiddel worden weggegooid. Niet gebruiken als er nog steeds sprake is van fasescheiding na zacht schudden.

Als het diergeneesmiddel te langzaam geïnjecteerd wordt, kan het anesthesieniveau onvoldoende blijken, omdat de benodigde drempelwaarde voor farmacologische activiteit niet wordt bereikt..

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Tijdens inductie van anesthesie kunnen milde hypotensie en voorbijgaande apneu optreden.

Als het diergeneesmiddel te snel geïnjecteerd wordt, kan cardiopulmonaire depressie voorkomen (apneu, bradycardie, hypotensie).

Als het diergeneesmiddel gebruikt wordt moeten er voorzieningen beschikbaar zijn om de luchtwegen vrij te houden, kunstmatig te beadem en zuurstof toe te dienen. Het wordt aangeraden om een endotracheale tube te gebruiken na inductie van anesthesie. Geadviseerd wordt om extra zuurstof toe te dienen terwijl de anesthesie wordt onderhouden.

Voorzichtigheid is geboden bij honden en katten met hart-, ademhalings-, nier- of leverstoornissen of bij hypovolemische of verzwakte dieren.

Als propofol gelijktijdig met opioïden wordt gebruikt kan een anticholinergicum (bv. atropine) worden gebruikt in geval van bradycardie overeenkomstig een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts. Zie rubriek 4.8.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het diergeneesmiddel wordt toegediend aan dieren met hypoproteïnemie, hyperlipidemie of heel magere dieren, aangezien deze dieren gevoeliger kunnen zijn voor bijwerkingen.

Propofol heeft geen analgetische eigenschappen. Daarom zijn aanvullende analgetica nodig wanneer een pijnlijke procedure wordt verwacht.

Er is gemeld dat de klaring van propofol langzamer verloopt en apneu vaker voorkomt bij honden ouder dan 8 jaar in vergelijking met jongere dieren. Extra voorzichtigheid is geboden wanneer het diergeneesmiddel aan oudere dieren wordt toegediend. Zo kan een lagere dosis propofol in dergelijke gevallen volstaan voor inductie.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij honden of katten jonger dan 4 maanden. Bij die dieren mag het dan ook alleen gebruikt worden overeenkomstig een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Er is gemeld dat de klaring van propofol bij windhonden langzamer verloopt en dat de recovery van de anesthesie mogelijk langer duurt dan bij andere hondenrassen.

Gebruik aseptische technieken wanneer het diergeneesmiddel wordt toegediend want het bevat geen antimicrobieel bewaarmiddel.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Propofol is een krachtig geneesmiddel: bijzondere voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te vermijden. Laat de beschermde dop op de naald tot het moment van injectie.

In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond, maar BESTUUR GEEN VOERTUIG aangezien sedatie kan optreden.

Vermijd contact met huid en ogen, aangezien dit diergeneesmiddel irritatie kan veroorzaken. Spoel spatten onmiddellijk met veel water van de huid en uit de ogen. Raadpleeg een arts als de irritatie aanhoudt.

Dit diergeneesmiddel kan overgevoelighedsreacties (allergische reacties) veroorzaken bij personen die al gevoelig zijn voor propofol of andere geneesmiddelen, soja of eieren. Personen met een bekende overgevoeligheid voor deze stoffen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Advies voor de arts:

Laat de patiënt niet alleen. Houd de luchtwegen vrij en zorg voor een symptomatische en ondersteunende behandeling.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

De inductie verloopt gewoonlijk vlot. Toch worden tekenen van excitatie (bv. fietsbewegingen met de ledematen, nystagmus, focale spiertrekkingen/myoclonus, opisthotonus) vaak waargenomen bij honden en katten. Voorbijgaande apneu en milde hypotensie komen zeer vaak voor tijdens inductie van anesthesie. Ook een arteriële bloeddrukstijging gevolgd door een daling is mogelijk waar te nemen. Zie rubriek 4.5. Het is mogelijk dat het percentage hemoglobine dat verzadigd is met zuurstof (SpO₂) daalt zonder dat apneu wordt waargenomen.

Er zijn soms gevallen van overmatig speeksel en braken gemeld tijdens de recoveryfase bij honden. In zeldzame gevallen is excitatie tijdens de recoveryfase waargenomen bij honden.

Stramme ledematen en aanhoudende hik zijn in zeer zeldzame gevallen waargenomen bij honden. Er is een geïsoleerde melding gemaakt van een hond met groen verkleurde urine na een langdurige infusie met propofol.

Bij katten zijn in een klein aantal gevallen niezen, occasioneel kokhalzen en likken aan poten en gezicht waargenomen tijdens de recoveryfase.

Herhaalde langdurige (> 20 minuten) anesthesie met propofol kan bij katten oxidatieve schade veroorzaken en leiden tot de vorming van Heinz-bodies, alsook niet-specifieke verschijnselen zoals anorexia, diarree en mild faciaal oedeem. De recoveryfase kan ook langer duren. Herhaalde anesthesie beperken tot toediening met intervallen van meer dan 48 uur verkleint de kans dat dit gebeurt.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht (bij foetussen/pasgeborenen) en tijdens lactatie.

Propofol passeert de placenta. Uit studies met propofol bij drachtige ratten en konijnen bleken geen schadelijke effecten op de dracht van de behandelde dieren of op de voortplantingsresultaten van hun jongen. Toch wijst beschikbare wetenschappelijke literatuur erop dat blootstelling (niet-menselijke primaten: matig anesthesieniveau gedurende 5 uur; ratten: 0,3-0,6 mg/kg/min gedurende 1 tot 2 uur) aan propofol tijdens de periode waarin de hersenen zich ontwikkelen, de neurologische ontwikkeling van foetussen en pasgeborenen negatief kan beïnvloeden.

Studies bij mensen toonden aan dat kleine hoeveelheden (< 0,1% van de maternale dosis binnen 24 uur na dosering) propofol worden uitgescheiden in de moedermelk.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts. Propofol is veilig gebruikt bij honden voor de inductie van anesthesie voorafgaand aan een keizersnede. Gezien het risico op sterfte bij pasgeborenen wordt het gebruik van propofol om de anesthesie tijdens een keizersnede te onderhouden afgeraden.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Propofol is gebruikt in combinatie met vaak gebruikte premedicatie (bv. atropine, acepromazine, benzodiazepines [bv. diazepam, midazolam], α -2-agonisten [bv. medetomidine, dexmedetomidine], opioïden [bv. methadon, buprenorfine]), andere inductiemiddelen (bv. ketamine) en vóór onderhoud met inhalatiemiddelen (bv. halothaan, distikstofmonoxide, isofluraan, sevofluraan).

Het gelijktijdig gebruik van sedativa of analgetica verlaagt waarschijnlijk de dosis propofol die nodig is om anesthesie te induceren en te onderhouden. Zie rubriek 4.9.

Gelijktijdig gebruik van propofol en opioïden kan een significante ademhalingsdepressie en een sterke daling van de hartslag veroorzaken. Een hartstilstand is waargenomen bij honden die propofol kregen gevolgd door alfentanil. Om het risico op apneu te verminderen moet propofol langzaam worden toegediend, bijvoorbeeld in 40-60 seconden. Zie ook rubriek 4.5.

Gelijktijdige toediening van propofol en infusies met opioïden (bv. fentanyl, alfentanil) om algemene anesthesie in stand te houden kan resulteren in een verlengde recoveryfase..

Toediening van propofol met andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 (iso-enzym 2B11 bij honden), zoals chlooramfenicol, ketoconazol en loperamide, vermindert de klaring van propofol en verlengt de recoveryfase van de anesthesie.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor intraveneus gebruik.

Schud de injectieflacon zacht maar grondig vóór opening. Zie rubriek 4.4.

Inductie van anesthesie:

De inductiedosering van het diergeneesmiddel in onderstaande tabel is gebaseerd op gepubliceerde gegevens afkomstig van gecontroleerde laboratorium- en veldstudies én op klinische ervaring. De tabel geeft de gemiddelde inductiedosis voor honden en katten weer. Deze doses dienen uitsluitend als leidraad. **De feitelijke dosis moet worden getitreerd volgens de reactie van het dier in kwestie en kan significant lager of hoger liggen dan de gemiddelde dosis.**

De doseerspuit moet worden klaargemaakt op basis van het hieronder getoonde dosisvolume van het diergeneesmiddel, berekend volgens het lichaamsgewicht. Het diergeneesmiddel moet worden toegediend tot het anesthesieniveau voldoende is voor endotracheale intubatie. Wanneer anesthesie wordt geïnduceerd met propofol moet het diergeneesmiddel langzaam genoeg worden geïnjecteerd om een evenwicht tot stand te brengen tussen plasma en de plaats waar het effect optreedt en snel genoeg om redistributie vanuit de hersenen te vermijden, omdat dat kan resulteren in een ontoereikend anesthesieniveau (m.a.w. toediening gedurende ongeveer 10-40 seconden). Waar propofol samen met een opioïde wordt gebruikt moet het langzamer worden toegediend, bijvoorbeeld gedurende 40-60 seconden. Zie rubriek 4.8.

Het gebruik van pre-anesthetica (premedicatie) kan de benodigde hoeveelheid propofol aanzienlijk verlagen, afhankelijk van het type en de dosis van de gebruikte pre-anesthetica. Als propofol gebruikt wordt in combinatie met bv. ketamine, fentanyl of benzodiazepines om anesthesie te induceren (zogeneten co-inductie) kan de totale dosis propofol verder verlaagd worden.

Dosisaanbevelingen voor inductie van anesthesie:

	Dosis mg/kg lichaamsgewicht	Dosisvolume ml/kg lichaamsgewicht
HONDEN		
Zonder premedicatie	6,5 mg/kg	0,65 ml/kg
Met premedicatie		
Met niet- α -2-agonist (op basis van acepromazine)	4,0 mg/kg	0,40 ml/kg
Met α -2-agonist	2,0 mg/kg	0,20 ml/kg
KATTEN		
Zonder premedicatie	8,0 mg/kg	0,80 ml/kg
Met premedicatie		
Met niet- α -2-agonist (op basis van acepromazine)	6,0 mg/kg	0,60 ml/kg
Met α -2-agonist	4,5 mg/kg	0,45 ml/kg

Propofol wordt gebruikt als inductiemiddel in combinatie met andere premedicatieregimes. Zie rubriek 4.8 voor meer details.

Onderhoud van anesthesie:

Na inductie van anesthesie met het diergeneesmiddel kan het dier geïntubeerd worden en kan het diergeneesmiddel of een inhalatieanestheticum worden gebruikt om de anesthesie te onderhouden. Onderhoudsdosissen van het diergeneesmiddel kunnen worden toegediend als herhaalde bolusinjecties of als een continue infusie. Continue en langdurige blootstelling kan leiden tot een langzamere recovery, voornamelijk bij katten.

Herhaalde bolusinjectie:

Wanneer anesthesie in stand wordt gehouden met herhaalde bolusinjecties, variëren de dosissnelheid en de duur van het effect afhankelijk van het dier. Een stapsgewijze dosistoename van ongeveer 1-2 mg/kg (0,1-0,2 ml/kg lichaamsgewicht) bij honden en 0,5-2 mg/kg (0,05-0,2 ml/kg lichaamsgewicht) bij katten is mogelijk wanneer de anesthesie te oppervlakkig wordt. Deze dosis mag indien nodig herhaald worden om de anesthesie voldoende diep te houden.

Continue infusie:

Voor continue infusie anesthesie bedraagt de voorgestelde dosissnelheid om te beginnen 0,3-0,4 mg/kg/min (1,8-2,4 ml/kg/uur) bij honden en 0,2-0,3 mg/kg/min (1,2-1,8 ml/kg/uur) bij katten. Het gebruik van pre-anesthetica (premedicatie) of een gelijktijdige infusie van bv. ketamine of opioïden kan de vereiste hoeveelheid propofol verlagen afhankelijk van het type en de dosis van de gebruikte geneesmiddelen. De feitelijke infusiesnelheid moet gebaseerd zijn op de reactie van het dier in kwestie en de gewenste anesthesiediepte en kan stapsgewijs worden aangepast met telkens 0,01-0,05 mg/kg/minuut (0,06-0,3 ml/kg/uur) gebaseerd op de evaluatie van de diepte van de anesthesie en de cardiovasculaire respons. Als de anesthesiediepte snel moet toenemen kan een aanvullende bolus propofol (0,5-1 mg/kg [0,05-0,1 ml/kg] bij honden en 0,2-0,5 mg/kg [0,02-0,05 ml/kg] bij katten) worden toegediend.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Onbedoelde overdosering veroorzaakt waarschijnlijk cardiorespiratoire depressie.

Ademhalingsdepressie moet worden behandeld met kunstmatige beademing met zuurstof. De cardiovasculaire werking moet worden ondersteund door bloeddrukverhogende middelen en intraveneuze vloeistoffen toe te dienen.

Bij honden kunnen dosissen van meer dan 9 mg/kg toegediend met een snelheid van 2 mg/s cyanose van de slijmvliezen veroorzaken. Mydriase kan ook worden waargenomen na een overdosis. Cyanose en mydriase wijzen erop dat extra zuurstof nodig is. Bij dosissen van meer dan 16,5 mg/kg toegediend met een snelheid van 2 mg/s is apneu gemeld die langer dan 90 seconden duurde. Bij dosissen van 20 mg/kg en meer toegediend met een snelheid van 0,5 mg/s is sterfte gemeld.

Herhaalde infusies van 0,6-0,7 mg/kg/min gedurende ongeveer 1 uur per dag gedurende 14 opeenvolgende dagen resulteerden bij honden in een verhoogde hartslag en gemiddelde arteriële bloeddruk en een daling van het aantal rode bloedcellen, hemoglobine en hematocriet. Hoewel de dieren kunstmatig beademd werden waren er aanwijzingen van respiratoire acidose, waarschijnlijk te wijten aan depressie van de ademhalingscentra met onvoldoende alveolaire ventilatie en CO₂-accumulatie tot gevolg.

Een kat stierf aan apneu na injectie van 19,5 mg/kg, toegediend als een enkelvoudige dosis.

4.11 Wachtijd(en)

Niet van toepassing

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Anesthetica, algemeen

ATCvet-code: QN01AX10

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Propofol is een algemeen anestheticum dat wordt gekenmerkt door een snelle werking en een korte anesthesieduur. Recovery van anesthesie verloopt gewoonlijk snel.

Propofol werkt voornamelijk door de remmende synaptische neurotransmissie, gemedieerd door GABA (gamma-aminoboterzuur) via binding aan de GABA type A-receptor (GABA_A) te versterken. Toch wordt aangenomen dat ook de glutaminerge en noradrenerge neurotransmittersystemen een rol spelen om de effecten van propofol tot stand te brengen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze injectie worden de bloedconcentraties van propofol gekenmerkt door een snelle distributiefase, eliminatie van het diergeneesmiddel uit het lichaam en een langzamere redistributiefase vanuit een diep compartiment. Deze eerste fase, met een distributiehelfwaardetijd van ongeveer

10 minuten, is klinisch relevant, omdat de recovery uit de anesthesie volgt op de herverdeling van propofol vanuit de hersenen. De eindfase weerspiegelt hoe het diergeneesmiddel langzaam vrijkomt vanuit weinig doorbloede weefsels, wat weinig relevant is voor het praktische nut ervan. Bij honden is er geen accumulatie in de bloedwaarden waargenomen na herhaalde dagelijkse dosering. Over het algemeen is de klaring bij honden sneller dan bij katten, hoewel dat bij honden verschilt per ras, waarschijnlijk als gevolg van verschillen in metabolisme. Bij honden gebeurt de klaring sneller dan de bloeddorstrooming in de lever, wat wijst op de aanwezigheid van een extrahepatisch metabolisme. Toch vindt klaring trager plaats tijdens langdurige infusie (4 uur), hoogstwaarschijnlijk door een daling van de bloeddorstrooming in de lever. Het distributievolume is hoog bij zowel honden als katten.

Propofol bindt sterk aan plasmaproteïnen (96-98%).

De klaring van het diergeneesmiddel verloopt via het levermetabolisme, gevolgd door eliminatie van de geconjugeerde metabolieten via de nieren. Een kleine hoeveelheid wordt uitgescheiden via de feces.

Diergeneesmiddelaccumulatie is niet geëvalueerd bij katten. Op basis van de beschikbare farmacokinetische gegevens is het wel waarschijnlijk dat diergeneesmiddelaccumulatie bij deze diersoort voorkomt na herhaalde dagelijkse dosering.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Eifosfolipiden voor injectie

Glycerol

Geraffineerde sojabonenolie

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

Stikstof

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Niet mengen met andere diergeneesmiddelen, met uitzondering van dextrose 5% intraveneuze infusie of natriumchloride 0,9% intraveneuze infusie.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: direct gebruiken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Diergeneesmiddel dat uit de verpakking is gehaald moet onmiddellijk worden gebruikt. Het resterende diergeneesmiddel in de injectieflacon moet worden weggegooid.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kleurloze type I glazen injectieflacons van 20 ml, 50 ml en 100 ml, afgesloten met een gecoat bromobutylrubberen stop en een aluminium felscapsule in een kartonnen doos.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

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

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Nederland

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

REG NL 123325

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 29 april 2019

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

Kartonnen doos
Glazen injectieflacon van 100 ml

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Propodine 10 mg/ml emulsie voor injectie/infusie voor honden en katten
propofol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml bevat:
Propofol 10,0 mg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie/infusie.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

20 ml
50 ml
100 ml

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Hond en kat

**6. INDICATIE(S)****7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Voor intraveneus gebruik.
Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJD(EN)**9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na aanbreken direct gebruiken.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Verwijdering: lees de bijsluiter.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Nederland

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

REG NL 123325

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

Glazen injectieflacon van 20 ml
Glazen injectieflacon van 50 ml

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Propodine 10 mg/ml emulsie voor injectie/infusie
propofol

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

10 mg/ml

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

20 ml
50 ml

4. TOEDIENINGSWEG

IV

5. WACHTTIJD(EN)**6. PARTIJNUMMER**

Lot {nummer}

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na aanbreken direct gebruiken.

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. UDD

9. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 123325

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER**Propodine 10 mg/ml emulsie voor injectie/infusie voor honden en katten****1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Nederland

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Corden Pharma S.p.A
Viale dell'Industria 3
20867 Caponago
Italië

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Propodine 10 mg/ml emulsie voor injectie/infusie voor honden en katten
Propofol

3. GEHALTE AAN WERKZAAM EN OVERIGE BESTANDDELEN

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Propofol 10,0 mg

Witte of nagenoeg witte homogene emulsie.

4. INDICATIE(S)

- algemene anesthesie voor kortdurende diagnostische of chirurgische procedures (maximaal 5 minuten);
- inductie en onderhoud van algemene anesthesie;
- inductie van algehele anesthesie die wordt onderhouden door inhalatieanesthetica.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

De inductie verloopt gewoonlijk vlot. Toch worden tekenen van excitatie (bv. fietsbewegingen met de ledematen, nystagmus, focale spiertrekkingen/myoclonus, opisthotonus) waargenomen bij honden en katten. Voorbijgaande apneu en milde hypotensie kunnen zeer vaak voorkomen tijdens inductie van

anesthesie. Ook een arteriële bloeddrukstijging gevolgd door een daling is mogelijk waar te nemen. Zie rubriek 12 (Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren). Het is mogelijk dat het percentage hemoglobine dat verzadigd is met zuurstof (SpO₂) daalt zonder dat apneu wordt waargenomen.

Er zijn soms gevallen van overmatige speekselvorming en braken gemeld tijdens de herstelfase bij honden. In zeldzame gevallen is excitatie tijdens de herstelfase waargenomen bij honden. Stramme ledematen en aanhoudende hik zijn in zeer zeldzame gevallen waargenomen bij honden. Er is een geïsoleerde melding gemaakt van een hond met groen verkleurde urine na een langdurige infusie met propofol.

Bij katten zijn in een klein aantal gevallen (soms) niezen, occasioneel kokhalzen en likken aan poten en gezicht waargenomen tijdens de recovery.

Herhaalde langdurige (> 20 minuten) anesthesie met propofol kan bij katten oxidatieve schade veroorzaken en leiden tot de vorming van Heinz-bodies, alsook niet-specifieke verschijnselen zoals anorexia, diarree en mild faciaal oedeem. Het herstel kan ook langer duren. Herhaalde anesthesie beperken tot toediening met intervallen van meer dan 48 uur verkleint de kans dat dit gebeurt.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiting worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORTEN

Hond en kat



8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

Voor intraveneus gebruik.

Inductie van anesthesie:

De inductiedosering van het diergeneesmiddel in onderstaande tabel is gebaseerd op gepubliceerde gegevens afkomstig van gecontroleerde laboratorium- en veldstudies én op klinische ervaring. De tabel geeft de gemiddelde inductiedosis voor honden en katten. Deze doses dienen uitsluitend als leidraad. **De feitelijke dosis moet worden getitreerd volgens de reactie van het dier in kwestie en kan significant lager of hoger liggen dan de gemiddelde dosis.**

De doseerspuit moet worden klaargemaakt op basis van het hieronder getoonde dosisvolume van het diergeneesmiddel, berekend volgens het lichaamsgewicht. Het diergeneesmiddel moet worden toegediend tot het anesthesieniveau voldoende is voor endotracheale intubatie. Wanneer anesthesie wordt geïnduceerd met propofol moet het diergeneesmiddel langzaam genoeg worden geïnjecteerd om

een evenwicht tot stand te brengen tussen plasma en de plaats waar het effect optreedt en snel genoeg om redistributie vanuit de hersenen te vermijden, omdat dat kan resulteren in een ontoereikend anesthesieniveau (m.a.w. toediening gedurende ongeveer 10-40 seconden). Waar propofol samen met een opioïde wordt gebruikt, moet het langzamer worden toegediend, bijvoorbeeld gedurende 40-60 seconden. Zie rubriek 12 (Interactie).

Het gebruik van pre-anesthetica (premedicatie) kan de benodigde hoeveelheid propofol aanzienlijk verlagen, afhankelijk van het type en de dosis van de gebruikte pre-anesthetica. Als propofol gebruikt wordt in combinatie met bv. ketamine, fentanyl of benzodiazepines om anesthesie te induceren (zogenoemde co-inductie), kan de totale dosis propofol verder verlaagd worden.

Dosisaanbevelingen voor inductie van anesthesie:

	Dosis mg/kg lichaamsgewicht	Dosisvolume ml/kg lichaamsgewicht
HONDEN		
Zonder premedicatie	6,5 mg/kg	0,65 ml/kg
Met premedicatie		
Met niet- α -2-agonist (op basis van acepromazine)	4,0 mg/kg	0,40 ml/kg
Met α -2-agonist	2,0 mg/kg	0,20 ml/kg
KATTEN		
Zonder premedicatie	8,0 mg/kg	0,80 ml/kg
Met premedicatie		
Met niet- α -2-agonist (op basis van acepromazine)	6,0 mg/kg	0,60 ml/kg
Met α -2-agonist	4,5 mg/kg	0,45 ml/kg

Propofol wordt gebruikt als inductiemiddel in combinatie met andere premedicatieregimes. Zie rubriek 12 (Interactie) voor meer details.

Onderhoud van anesthesie:

Na inductie van anesthesie met het diergeneesmiddel, kan het dier geïntubeerd worden en kan het diergeneesmiddel of een inhalatieanestheticum worden gebruikt om de anesthesie te onderhouden. Onderhoudsdoses van het diergeneesmiddel kunnen worden toegediend als herhaalde bolusinjecties of als een continue infusie. Continue en langdurige blootstelling kan leiden tot een langzamere recovery, voornamelijk bij katten.

Herhaalde bolusinjectie:

Waar anesthesie in stand wordt gehouden met herhaalde bolusinjecties, variëren de dosissnelheid en de duur van het effect afhankelijk van het dier. Een stapsgewijze dosistoename van ongeveer 1-2 mg/kg (0,1-0,2 ml/kg lichaamsgewicht) bij honden en 0,5-2 mg/kg (0,05-0,2 ml/kg lichaamsgewicht) bij katten is mogelijk wanneer de anesthesie te licht wordt. Deze dosis mag indien nodig herhaald worden om de anesthesie voldoende diep te houden.

Continue infusie:

Voor continue infusie anesthesie bedraagt de voorgestelde dosissnelheid om te beginnen 0,3-0,4 mg/kg/min (1,8-2,4 ml/kg/uur) bij honden en 0,2-0,3 mg/kg/min (1,2-1,8 ml/kg/uur) bij katten. Het gebruik van pre-anesthetica (premedicatie) of een gelijktijdige infusie van bv. ketamine of opioïden kan de vereiste hoeveelheid propofol verlagen afhankelijk van het type en de dosis van de gebruikte geneesmiddelen. De feitelijke infusiesnelheid moet gebaseerd zijn op de reactie van het dier in kwestie en het gewenste anesthesieniveau, en kan stapsgewijs worden aangepast met telkens 0,01-0,05 mg/kg/minuut (0,06-0,3 ml/kg/uur), gebaseerd op de evaluatie van de diepte van de anesthesie en de cardiovasculaire respons. Als het anesthesieniveau snel moet toenemen, kan een aanvullende bolus propofol (0,5-1 mg/kg [0,05-0,1 ml/kg] bij honden en 0,2-0,5 mg/kg [0,02-0,05 ml/kg] bij katten) worden toegediend.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Schud de injectieflacon zacht maar grondig vóór opening. Zie rubriek 12 (Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort).

10. WACHTTIJD(EN)

Niet van toepassing.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Diergeneesmiddel dat uit de verpakking is gehaald, moet onmiddellijk worden gebruikt. Het resterende diergeneesmiddel in de injectieflacon moet worden weggegooid.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de buitenverpakking en het etiket na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Houdbaarheid na eerste opening van de container: direct gebruiken.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Dit diergeneesmiddel is een stabiele emulsie. Vóór gebruik moet het diergeneesmiddel visueel geïnspecteerd worden op de afwezigheid van zichtbare druppeltjes of vreemde deeltjes. Zijn die aanwezig, dan moet het diergeneesmiddel worden weggegooid. Niet gebruiken als er nog steeds sprake is van fasescheiding na zacht schudden.

Als het diergeneesmiddel te langzaam geïnjecteerd wordt, kan het anesthesieniveau onvoldoende blijken, omdat de benodigde drempelwaarde voor farmacologische activiteit niet wordt bereikt.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Tijdens inductie van anesthesie kunnen milde hypotensie en voorbijgaande apneu optreden.

Als het diergeneesmiddel te snel geïnjecteerd wordt, kan cardiopulmonaire depressie voorkomen (apneu, bradycardie, hypotensie).

Als het diergeneesmiddel gebruikt wordt, moeten er voorzieningen beschikbaar zijn om de luchtwegen vrij te houden, kunstmatig te beademen en zuurstof toe te dienen. Het wordt aangeraden om een endotracheale tube te gebruiken na inductie van anesthesie. Geadviseerd wordt om extra zuurstof toe te dienen terwijl de anesthesie wordt onderhouden.

Voorzichtigheid is geboden bij honden en katten met hart-, ademhalings-, nier- of leverstoornissen of bij hypovolemische of verzwakte dieren.

Als propofol gelijktijdig met opioïden wordt gebruikt, kan een anticholinergicum (bv. atropine) worden gebruikt in geval van bradycardie overeenkomstig een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts. Zie rubriek over interacties.

Voorzichtigheid is geboden wanneer het diergeneesmiddel wordt toegediend aan dieren met hypoproteïnemie, hyperlipidemie of heel lichte dieren, aangezien deze dieren gevoeliger kunnen zijn voor bijwerkingen.

Propofol heeft geen analgetische eigenschappen. Daarom zijn aanvullende analgetica nodig wanneer een pijnlijke procedure wordt verwacht.

Er is gemeld dat de klaring van propofol langzamer verloopt en apneu vaker voorkomt bij honden ouder dan 8 jaar in vergelijking met jongere dieren. Extra voorzichtigheid is geboden wanneer het

diergeneesmiddel aan oudere dieren wordt toegediend. Zo kan een lagere dosis propofol in dergelijke gevallen volstaan voor inductie.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen bij honden of katten jonger dan 4 maanden. Bij die dieren mag het dan ook alleen gebruikt worden overeenkomstig een baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Er is gemeld dat de klaring van propofol bij windhonden langzamer verloopt en dat de recovery van de anesthesie mogelijk langer duurt dan bij andere.

Gebruik aseptische technieken wanneer het diergeneesmiddel wordt toegediend, want het bevat geen antimicrobieel bewaarmiddel.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Propofol is een krachtig geneesmiddel: bijzondere voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te vermijden. Laat de beschermkap op de naald tot het moment van injectie.

In geval van accidentele zelfinjectie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond, maar BESTUUR GEEN VOERTUIG, aangezien sedatie kan optreden.

Vermijd contact met huid en ogen, aangezien dit diergeneesmiddel irritatie kan veroorzaken. Spoel spatten onmiddellijk met veel water van de huid en uit de ogen. Raadpleeg een arts als de irritatie aanhoudt.

Dit diergeneesmiddel kan overgevoelighedsreacties (allergische reacties) veroorzaken bij personen die al gevoelig zijn voor propofol of andere geneesmiddelen, soja of eieren. Personen met een bekende overgevoeligheid voor deze stoffen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Advies voor de arts:

Laat de patiënt niet alleen. Houd de luchtwegen vrij en zorg voor symptomatische en ondersteunende behandeling.

Dracht en lactatie:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht (bij foetussen/pasgeborenen) en tijdens lactatie.

Propofol passeert de placenta. Uit studies met propofol bij drachtige ratten en konijnen bleken geen schadelijke effecten op de dracht van de behandelde dieren of op de voortplantingsresultaten van hun jongen. Toch wijst beschikbare wetenschappelijke literatuur erop dat blootstelling (niet-menselijke primaten: matig anesthesieniveau gedurende 5 uur; ratten: 0,3-0,6 mg/kg/min gedurende 1 tot 2 uur) aan propofol tijdens de periode waarin de hersenen zich ontwikkelen, de neurologische ontwikkeling van foetussen en pasgeborenen negatief kan beïnvloeden.

Studies bij mensen toonden aan dat kleine hoeveelheden (< 0,1% van de maternale dosis binnen 24 uur na dosering) propofol worden uitgescheiden in de moedermelk.

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Propofol is veilig gebruikt bij honden voor de inductie van anesthesie voorafgaand aan een keizersnede. Gezien het risico op sterfte bij pasgeborenen wordt het gebruik van propofol om de anesthesie tijdens een keizersnede te onderhouden afgeraden.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Propofol is gebruikt in combinatie met vaak gebruikte premedicatie (bv. atropine, acepromazine, benzodiazepines [bv. diazepam, midazolam], α -2-agonisten [bv. medetomidine, dexmedetomidine], opioïden [bv. methadon, buprenorfine]), andere inductiemiddelen (bv. ketamine) en vóór onderhoud met inhalatiemiddelen (bv. halothaan, distikstofmonoxide, isofluraan, sevofluraan).

Het gelijktijdig gebruik van sedativa of analgetica verlaagt waarschijnlijk de dosis propofol die nodig is om anesthesie te induceren en te onderhouden. Zie rubriek 8.

Gelijktijdig gebruik van propofol en opioïden kan een significante ademhalingsdepressie en een sterke daling van de hartslag veroorzaken. Een hartstilstand is waargenomen bij honden die propofol kregen gevolgd door alfentanil. Om het risico op apneu te verminderen, moet propofol langzaam worden toegediend, bijvoorbeeld in 40-60 seconden. Zie ook de rubriek Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren.

Gelijktijdige toediening van propofol en infusies met opioïden (bv. fentanyl, alfentanil) om algemene anesthesie in stand te houden, kan resulteren in een verlengde recovery.

Toediening van propofol met andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 (iso-enzym 2B11 bij honden), zoals chlooramfenicol, ketoconazol en loperamide, vermindert de klaring van propofol en verlengt de recoveryfase van de anesthesie.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Onbedoelde overdosering veroorzaakt waarschijnlijk cardiorespiratoire depressie.

Ademhalingsdepressie moet worden behandeld met kunstmatige beademing met zuurstof. De cardiovasculaire werking moet worden ondersteund door bloeddrukverhogende middelen en intraveneuze vloeistoffen toe te dienen.

Bij honden kunnen doses van meer dan 9 mg/kg toegediend met een snelheid van 2 mg/s cyanose van de slijmvliezen veroorzaken. Mydriase kan ook worden waargenomen na een overdosis. Cyanose en mydriase wijzen erop dat extra zuurstof nodig is. Bij doses van meer dan 16,5 mg/kg toegediend met een snelheid van 2 mg/s is apneu gemeld die langer dan 90 seconden duurde. Bij doses van 20 mg/kg en meer toegediend met een snelheid van 0,5 mg/s is sterfte gemeld.

Herhaalde infusies van 0,6-0,7 mg/kg/min gedurende ongeveer 1 uur per dag gedurende 14 opeenvolgende dagen resulteerden bij honden in een verhoogde hartslag en gemiddelde arteriële bloeddruk en een daling van het aantal rode bloedcellen, hemoglobine en hematocriet. Hoewel de dieren kunstmatig beademd werden, waren er aanwijzingen van respiratoire acidose, waarschijnlijk te wijten aan depressie van de ademhalingscentra met onvoldoende alveolaire ventilatie en CO₂-accumulatie tot gevolg.

Een kat stierf aan apneu na injectie van 19,5 mg/kg, toegediend als een enkelvoudige dosis.

Belangrijke onverenigbaarheden:

Niet mengen met andere diergeneesmiddelen, met uitzondering van dextrose 5% intraveneuze infusie of natriumchloride 0,9% intraveneuze infusie.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

29 april 2019

15. OVERIGE INFORMATIE

Kleurloze type I glazen injectieflacons van 20 ml, 50 ml en 100 ml, afgesloten met een gecoate bromobutylrubberen stop en een aluminium felscapsule in een kartonnen doos.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

REG NL 123325

KANALISATIE

UDD