

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Emulsion zur Injektion oder Infusion enthält 20 mg Propofol.

Jede Durchstechflasche zu 50 ml enthält 1000 mg Propofol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Emulsion zur Injektion oder Infusion enthält:

Raffiniertes Sojaöl 50 mg,

Natrium 0,035 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Injektion oder Infusion.

Weißer Öl-in-Wasser-Emulsion.

Osmolalität: 250 bis 390 mOsm/Kg.

pH-Wert zwischen 6,00 und 8,50

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion ist ein kurzwirksames intravenöses Allgemeinanästhetikum zur

- Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen und Kindern im Alter über 3 Jahren
- Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen und Kindern im Alter über 3 Jahre
- Sedierung von beatmeten Patienten im Alter über 16 Jahren im Rahmen einer Intensivbehandlung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Propofol ratiopharm Emulsion darf nur von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verabreicht werden.

Die Herz-Kreislauf- und die Atemfunktionen müssen kontinuierlich überwacht werden (EKG, Pulsoxymeter). Geräte zur Freihaltung der Atemwege, zur Beatmung des Patienten und zur Wiederbelebung müssen sofort und jederzeit zur Verfügung stehen.

Die Sedierung während chirurgischer oder diagnostischer Maßnahmen mit Propofol ratiopharm Emulsion und die Durchführung der diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen dürfen nicht von derselben Person vorgenommen werden.

Die Dosis von Propofol ratiopharm Emulsion sollte individuell entsprechend der Reaktion des Patienten und der verwendeten Prämedikation angepasst werden.

Im Allgemeinen ist bei Anwendung von Propofol ratiopharm Emulsion die zusätzliche Gabe von Analgetika erforderlich.

Dosierung

Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen

Narkoseeinleitung

Zur Einleitung wird Propofol ratiopharm Emulsion in Abhängigkeit des Ansprechens des Patienten (etwa 20–40 mg Propofol alle 10 Sekunden) auf die Behandlung titriert, bis die klinischen Zeichen den Beginn der Allgemeinanästhesie erkennen lassen.

Bei den meisten Erwachsenen bis zu einem Alter von weniger als 55 Jahren ist in der Regel eine Gesamtdosis von 1,5 bis 2,5 mg Propofol/kg Körpergewicht erforderlich.

Bei älteren Patienten und bei Patienten der Risikogruppen ASA (American Society of Anesthesiologists) Grade III und IV, insbesondere bei eingeschränkter Herzfunktion, ist eine geringere Dosis erforderlich, und die Gesamtdosis von Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion kann auf ein Minimum von 1 mg Propofol/kg Körpergewicht reduziert werden. Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion sollte langsamer verabreicht werden (ungefähr 1 ml entsprechend 20 mg Propofol alle 10 Sekunden).

Narkoseaufrechterhaltung

Die Allgemeinanästhesie kann durch Verabreichung von Propofol ratiopharm Emulsion mittels kontinuierlicher Infusion aufrechterhalten werden.

Zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie sollten in der Regel Dosen im Bereich von 4–12 mg Propofol/kg Körpergewicht/h gegeben werden. Während weniger belastender chirurgischer Verfahren wie minimal invasiver Chirurgie kann eine verminderte Erhaltungsdosis von ca. 4 mg Propofol/kg/Körpergewicht/h ausreichend sein.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion oder hypovolämischen Patienten und bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV kann die Dosis von Propofol ratiopharm Emulsion weiter verringert werden, abhängig vom Zustand des Patienten und dem angewandten Anästhesieverfahren.

Rasche Bolusinjektionen (einmalig oder wiederholt) sollen älteren Patienten nicht verabreicht werden, da dies zu kardiopulmonaler Depression führen kann.

Allgemeinanästhesie bei Kindern im Alter über 3 Jahren

Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion wird für die Allgemeinanästhesie bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 3 Jahren nicht empfohlen, da es aufgrund des äußerst geringen benötigten Volumens schwierig ist, die 2 % Stärke bei kleinen Kindern zu titrieren. Bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 3 Jahren sollte die Anwendung von Propofol ratiopharm 10 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion in Erwägung gezogen werden.

Narkoseeinleitung

Zur Narkoseeinleitung ist Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion langsam zu titrieren, bis die klinischen Zeichen den Beginn der Narkose erkennen lassen. Die Dosis sollte dem Alter und/oder dem Körpergewicht angepasst werden. Die meisten Patienten im Alter über 8 Jahren benötigen zur Narkoseeinleitung ca. 2,5 mg/kg Körpergewicht Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion. Bei jüngeren Kindern kann die benötigte Dosis höher sein (2,5–4 mg Propofol/kg Körpergewicht).

Narkoseaufrechterhaltung:

Die Aufrechterhaltung der benötigten Anästhesietiefe kann durch die Gabe von Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion mittels Infusion erfolgen. Die erforderlichen Dosierungsraten variieren beträchtlich zwischen den Patienten, doch mit Dosen im Bereich von 9–15 mg/kg/h wird in der Regel eine zufriedenstellende Narkose erreicht. Bei jüngeren Kindern kann die benötigte Dosis höher sein.

Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV werden niedrigere Dosierungen empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Verabreichung von Propofol ratiopharm Emulsion mittels TCI-System wird nicht für die Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Kindern empfohlen.

Sedierung von Erwachsenen und Patienten im Alter über 16 Jahren im Rahmen der Intensivbehandlung

Zur Sedierung beatmeter Patienten während der Intensivbehandlung wird empfohlen, Propofol ratiopharm Emulsion ist als kontinuierliche Infusion zu verabreichen. Die Dosis sollte entsprechend der gewünschten Tiefe der Sedierung angepasst werden. Normalerweise werden bei Dosierungen im Bereich von 0,3 bis 4,0 mg Propofol/kg Körpergewicht/h die gewünschten Sedierungstiefen erreicht. Infusionsraten größer als 4,0 mg Propofol/kg Körpergewicht/h werden nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Eine Verabreichung von Propofol ratiopharm Emulsion mittels TCI-System (Target-Controlled-Infusion-System) zur Sedierung in der Intensivbehandlung wird nicht empfohlen.

Propofol ratiopharm Emulsion ist zur Sedierung von intensivmedizinisch behandelten Kindern im Alter von 16 Jahren oder jünger kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Sedierung von Erwachsenen bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen

Zur Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen sind die Dosierung und die Verabreichungsrate anhand des klinischen Ansprechens auf die Behandlung anzupassen. Die meisten Patienten benötigen zu Beginn der Sedierung 0,5–1 mg Propofol/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 1–5 Minuten. Zur Aufrechterhaltung der Sedierung wird die Infusion mit Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion bis zur gewünschten Tiefe der Sedierung titriert. Die meisten Patienten benötigen 1,5 bis 4,5 mg Propofol/kg Körpergewicht/h. Zusätzlich zur Infusion können 10 bis 20 mg Propofol (0,5–1 ml Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion) als Bolus injiziert werden, wenn eine rasche Vertiefung der Sedierung notwendig wird.

Bei Patienten im Alter über 55 Jahren und bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können niedrigere Dosen von Propofol ratiopharm Emulsion und eine langsamere Verabreichung notwendig sein.

Sedierung von Kindern im Alter über 3 Jahren bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen

Zur Sedierung sind die Dosen und Verabreichungsraten anhand der erforderlichen Tiefe der Sedierung und des klinischen Ansprechens anzupassen. Die meisten pädiatrischen Patienten benötigen zu Beginn der Sedierung 1–2 mg Propofol/kg Körpergewicht. Zur Aufrechterhaltung der Sedierung wird die Infusion mit Propofol ratiopharm Emulsion bis zur gewünschten Tiefe der Sedierung titriert. Die meisten Patienten benötigen zwischen 1,5 und 9 mg Propofol/kg Körpergewicht/h Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion.

Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können niedrigere Dosierungen erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion wird per Dauerinfusion unverdünnt intravenös verabreicht. Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion sollte zur Aufrechterhaltung der Narkose nicht in Form von wiederholten Bolusinjektionen gegeben werden.

Bei Verabreichung von Propofol ratiopharm Emulsion mittels Infusion wird empfohlen, zur Kontrolle der Infusionsrate immer Geräte wie Buretten, Tropfenzähler, Spritzenpumpen oder volumetrische Infusionspumpen zu verwenden.

Vor dem Gebrauch müssen die Behältnisse geschüttelt werden. Wenn nach dem Schütteln zwei Schichten erkennbar sind, darf die Emulsion nicht verwendet werden.

Es dürfen nur homogene Zubereitungen und unbeschädigte Behältnisse verwendet werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Alle nicht verbrauchten Reste des Inhalts müssen verworfen werden.

Vor der Anwendung muss die Gummimembran mit einem Alkoholspray oder einem Alkoholtupfer gereinigt werden. Nach dem Gebrauch müssen angebrochene Behältnisse verworfen werden.

Wie bei fetthaltigen Emulsionen üblich, darf Propofol ratiopharm Emulsion maximal 12 Stunden durch **dasselbe** Infusionssystem infundiert werden. Nach 12 Stunden müssen Infusionssystem und Propofol ratiopharm Emulsion-Reservoir verworfen bzw. bei weiterem Bedarf durch ein neues ersetzt werden.

Zur Verringerung der Schmerzen an der Injektionsstelle sollte Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion in eine größere Vene verabreicht werden; alternativ kann vor der Einleitung der Narkose mit Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion eine Lidocain Injektionslösung injiziert werden.

Muskelrelaxantien wie Atracurium oder Mivacurium dürfen nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie Propofol ratiopharm Emulsion verabreicht werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung darf 7 Tagen nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Propofol ratiopharm Emulsion darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Patienten im Alter von 16 Jahren oder jünger zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Propofol soll von in der Anästhesie erfahrenem Fachpersonal (oder wenn geeignet, von in der intensivmedizinischen Versorgung der Patienten erfahrenen Ärzten) verabreicht werden.

Die Patienten sind kontinuierlich zu überwachen und die Einrichtungen zur Erhaltung freier Atemwege, künstlicher Beatmung, Sauerstoffanreicherung und andere Einrichtungen zur Wiederbelebung müssen jeder Zeit rasch verfügbar sein. Durch Personen, die die diagnostischen oder chirurgischen Verfahren durchführen, darf Propofol nicht verabreicht werden.

Es wurde ein Missbrauch und Abhängigkeit von Propofol, vorwiegend durch Angehörige der Gesundheitsberufe, berichtet. Wie bei anderen Allgemeinanästhetika kann die Verabreichung von Propofol ohne Versorgung der Atemwege zu tödlichen respiratorischen Komplikationen führen.

Wenn bei chirurgischen und diagnostischen Verfahren Propofol zur Bewusstseins-Sedierung verabreicht wird, müssen die Patienten kontinuierlich hinsichtlich früher Anzeichen von Hypotonie, Atemwegsverschluss und Sauerstoffentsättigung überwacht werden.

Wie bei anderen Sedativa können bei der Anwendung von Propofol zur Sedierung während chirurgischer Verfahren unwillkürliche Patientenbewegungen auftreten. Während Verfahren, die eine Immobilität erfordern, können diese Bewegungen gefährlich für die Operationsstelle sein.

Vor der Entlassung eines Patienten ist eine angemessene Zeitspanne notwendig, um die vollständige Erholung nach Anwendung von Propofol zu gewährleisten. Sehr selten kann die Anwendung von Propofol zusammenhängen mit der Entwicklung einer Phase der postoperativen Bewusstlosigkeit, die von einer Steigerung des Muskeltonus' begleitet sein kann. Diesem Fall kann oder kann nicht eine Wachphase vorausgegangen sein. Obwohl die Erholung spontan ist, muss die für einen bewusstlosen Patienten geeignete Versorgung angewendet werden.

Eine durch Propofol induzierte Beeinträchtigung ist im Allgemeinen nach 12 Stunden nicht mehr erkennbar. Die Wirkung von Propofol, das Verfahren, gleichzeitig verabreichte Medikationen, das Alter und der Zustand des Patienten sind zu berücksichtigen, wenn der Patient aufgeklärt wird über:

- die Begleitung des Patienten bei der Entlassung
- den Beginn von Tätigkeiten, die Geschicklichkeit erfordern oder eine mögliche Gefahr beinhalten, wie das Steuern von Fahrzeugen
- die Anwendung anderer Wirkstoffe, die das Bewusstsein dämpfen können (z.B. Benzodiazepine, Opiate, Alkohol.)

Wie bei anderen intravenös verabreichten Anästhetika ist Vorsicht geboten bei Patienten mit kardialen, respiratorischen, renalen oder hepatischen Beeinträchtigungen sowie bei hypovolämischen oder geschwächten Patienten.

Die Propofol-Clearance ist abhängig vom Blutfluss. Eine gleichzeitig verabreichte Medikation, die den kardialen Auswurf vermindert, reduziert daher auch die Propofol-Clearance.

Propofol hat keine vagolytische Wirkung und stand mit (gelegentlich tiefgreifenden) Bradykardien und auch Asystolen in Zusammenhang. Die intravenöse Verabreichung eines Anticholinergikums vor der Einleitung oder während der Aufrechterhaltung der Anästhesie sollte in Erwägung gezogen werden, besonders in Situationen, in denen ein vorherrschender Vagotonus wahrscheinlich ist oder wenn Propofol ratiopharm Emulsion zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die eventuell eine Bradykardie auslösen können.

Bei Verabreichung von Propofol an epileptische Patienten kann ein Risiko für Krampfanfälle bestehen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen und anderen Erkrankungen, bei denen Lipidemulsionen mit Vorsicht angewendet müssen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Propofol bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da diese Patientenpopulation nicht ausreichend untersucht ist. Pharmakokinetische Daten (siehe Abschnitt 5.2) weisen darauf hin, dass die Clearance bei Neugeborenen wesentlich reduziert ist und eine sehr hohe interindividuelle Variabilität aufweist. Bei der Verabreichung von für ältere Kinder empfohlene Dosen könnten relative Überdosierungen auftreten und zu schwerer kardiovaskulärer Depression führen.

Aufgrund der Schwierigkeit, kleine Volumina zu titrieren, wird Propofol 20mg/ml nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern im Alter < 3 Jahren.

Propofol darf nicht bei Patienten im Alter von 16 Jahren oder jünger zur Sedierung im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Propofol zur Sedierung bei dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 4.3).

Warnhinweise für das Intensivstation-Management

Die Anwendung von Infusionen mit Propofol-Emulsion zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung wird in Zusammenhang mit einer Gruppe von Stoffwechselstörungen und Organversagen gebracht, die zum Tode führen können.

Über folgende Kombinationen wurde berichtet: Metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Hepatomegalie, Nierenversagen, Hyperlipidämie, kardiale Arrhythmien, EKG des Brugada-Typs (erhöhtes ST-Segment und eingebuchtete T-Welle) und bei Erwachsenen rasch progrediente Herzinsuffizienz, üblicherweise ohne Ansprechen auf eine inotrope unterstützende Behandlung. Kombinationen dieser Ereignisse wurden als „**Propofol-Infusionssyndrom**“ bezeichnet.

Diese Ereignisse wurden am häufigsten bei Patienten mit schweren Kopfverletzungen und bei Kindern mit Atemwegsinfektionen beobachtet, die höhere Dosen erhalten hatten, als es für Erwachsene zur Sedierung bei der Intensivbehandlung vorgesehen ist.

Die folgenden Faktoren sind anscheinend die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung solcher Ereignisse: verminderter Sauerstofftransport zu den Geweben; ernste neurologische Verletzungen und/oder Sepsis; hohe Dosierungen einer oder mehrerer der folgenden pharmakologischen Wirkstoffe – Vasokonstriktoren, Steroide, Inotrope und/oder Propofol (üblicherweise nach erhöhten Dosierungen bei Dosisraten über 4mg/kg/h über mehr als 48 h).

Der behandelnde Arzt sollte daher bei Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren vor diesen Ereignissen gewarnt sein und umgehend bei ersten Entwicklungen dieser Anzeichen eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Propofol in Erwägung ziehen. Alle in der Intensivstation angewendeten sedativen und therapeutischen Wirkstoffe, einschließlich Propofol, sind zu titrieren, um optimale Sauerstoffversorgung und hämodynamische Parameter zu erhalten. Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck (intra-cranial pressure, ICP) müssen eine geeignete Behandlung erhalten um den cerebralen Perfusionsdruck während Änderungen der Behandlung zu unterstützen.

Behandelnde Ärzte müssen daher darauf achten, dass eine Dosierung von 4 mg Propofol/kg Körpergewicht/h möglichst nicht überschritten wird.

Auf Fettstoffwechselstörungen oder andere Erkrankungen, bei denen fetthaltige Emulsionen mit Zurückhaltung verabreicht werden sollten, ist zu achten.

Die Kontrolle der Fettstoffwechselfparameter wird empfohlen, wenn Propofol bei Patienten angewendet wird, bei denen der Verdacht auf erhöhte Blutfettwerte besteht. Die Verabreichung von Propofol sollte entsprechend angepasst werden, wenn die Überprüfung eine Fettstoffwechselstörung anzeigt. Bei Patienten, die gleichzeitig eine parenterale Fetternährung erhalten, ist das mit Propofol verabreichte Fett zu berücksichtigen. 1,0 ml Propofol ratiopharm Emulsion enthält ca. 0,1 g Fett.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden. Diese Patienten können anfällig für eine Exazerbation ihrer Erkrankung sein, wenn bei ihnen eine Anästhesie, ein chirurgischer Eingriff oder eine intensivmedizinische Behandlung durchgeführt wird. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten eine Normothermie aufrechtzuerhalten, Kohlenhydrate zuzuführen und sie gut mit Flüssigkeit zu versorgen. Das frühe Erscheinungsbild der Exazerbation einer mitochondrialen Erkrankung und des Propofol-Infusionssyndroms können ähnlich sein.

Propofol ratiopharm Emulsion enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und unterstützt daher das Wachstum von Mikroorganismen.

Wenn Propofol ratiopharm Emulsion aspiriert werden soll, muss es unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle bzw. dem Aufbrechen der Flaschenversiegelung aseptisch in eine sterile Spritze oder ein steriles Verabreichungsbesteck aufgezogen werden. Es ist unverzüglich mit der Verabreichung zu beginnen.

Während der gesamten Infusionsdauer müssen sowohl für Propofol ratiopharm Emulsion als auch für das Infusionsbesteck keimfreie Bedingungen erhalten werden. Alle Infusionsflüssigkeiten, die zur Propofol-Reihe hinzugefügt werden, müssen in der Nähe der Kanülenstelle appliziert werden.

Propofol ratiopharm Emulsion darf nicht über einen mikrobiologischen Filter verabreicht werden.

Propofol ratiopharm Emulsion und alle Spritzen, die Propofol enthalten, sind nur für den einmaligen Gebrauch an einem Patienten bestimmt. In Übereinstimmung mit den für andere Lipidemulsionen aufgestellten Richtlinien darf eine einzelne Propofol-Infusion nicht länger als 12 Stunden dauern. Am Ende des Verfahrens bzw. nach 12 Stunden, je nachdem was vorher eintritt, müssen sowohl die Propofol-Überreste als auch die Infusionsreihe entsorgt und auf geeignete Weise ausgetauscht werden.

Die Anwendung im Rahmen einer Elektroschocktherapie wird nicht empfohlen.

Aufgrund der höheren Dosierung bei stark übergewichtigen Patienten muss das erhöhte Risiko hämodynamischer Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System berücksichtigt werden.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck und niedrigem mittlerem arteriellen Druck geboten, da die Gefahr einer signifikanten Senkung des intrazerebralen Perfusionsdrucks besteht.

Um die Schmerzen an der Injektionsstelle während der Narkoseeinleitung mit Propofol ratiopharm Emulsion zu vermindern, kann vor der Propofolemulsion Lidocain injiziert werden.

Bei Patienten mit hereditärer akuter Porphyrrie darf keine Lidocainlösung verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100 ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Propofol wurde in Zusammenhang mit spinalen und epiduralen Anästhesien und mit häufig verwendeten Arzneimitteln zur Prämedikation, neuromuskulären Blockern, Inhalationsanästhetika oder Analgetika angewendet; es wurden keine pharmakologischen Inkompatibilitäten festgestellt. Niedrigere Dosen von Propofol können in Fällen erforderlich sein, in denen eine Allgemeinanästhesie oder Sedierung als Zusatz zu regionalanästhetischen Techniken angewendet wird.

Es wurde berichtet, dass eine gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen, Parasympatholytika oder Inhalationsanästhetika die Anästhesie verlängert und die Atemfrequenz verlangsamt.

Bei einer zusätzlichen Opioid-Prämedikation kann die sedierende Wirkung von Propofol verstärkt und verlängert sein, und Apnoe kann vermehrt und zeitlich verlängert auftreten.

Es ist zu beachten, dass die gleichzeitige Anwendung von Propofol und Arzneimitteln zur Prämedikation, Inhalationsanästhetika, oder Analgetika die Anästhesie und die kardiovaskulären Nebenwirkungen verstärken kann.

Die gleichzeitige Gabe von zentralnervös dämpfenden Substanzen (z.B. Alkohol, Arzneimitteln für die allgemeine Anästhesie, narkotisch wirkenden Analgetika), führt zu einer Steigerung ihrer sedierenden Effekte. Bei gleichzeitiger Anwendung von Propofol ratiopharm Emulsion mit parenteral verabreichten zentralnervös dämpfenden Substanzen kann eine schwerwiegende respiratorische und kardiovaskuläre Dämpfung auftreten.

Nach Verabreichung von Fentanyl kann der Propofol-Blutspiegel vorübergehend erhöht sein, was zu häufigeren Apnoen führen kann.

Nach einer Behandlung mit Suxamethonium oder Neostigmin können Bradykardie und Herzstillstand auftreten.

Leukoenzephalopathien wurden bei Patienten beobachtet, die nach Verabreichung von Lipidemulsionen wie Propofol gleichzeitig mit Ciclosporin behandelt wurden.

Bei Patienten, die mit Rifampicin behandelt wurden, ist über einen ausgeprägten Blutdruckabfall bei einer mit Propofol induzierten Anästhesie berichtet worden.

Es wurde beobachtet, dass Patienten, die Valproat anwenden, eine niedrigere Propofol-Dosis benötigen. Bei gleichzeitiger Anwendung ist eine Dosisreduktion von Propofol in Erwägung zu ziehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Propofol während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Daher darf Propofol nicht an schwangere Frauen verabreicht werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Propofol passiert die Plazenta und kann beim Neugeborenen eine Depression der Vitalfunktionen hervorrufen. Propofol kann jedoch während eines induzierten Aborts angewendet werden.

Stillzeit

Studien mit stillenden Müttern haben gezeigt, dass Propofol in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Daher sollten Mütter für 24 Stunden nach der Verabreichung von Propofol nicht stillen. Muttermilch, die in dieser Zeit produziert wurde, ist zu verwerfen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass die Durchführung Geschicklichkeit erfordernder Tätigkeiten, wie ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen noch einige Zeit nach der Anwendung von Propofol beeinträchtigt sein kann.

Nach 12 Stunden ist eine durch Propofol induzierte Beeinträchtigung im Allgemeinen nicht mehr erkennbar (siehe bitte Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Einleitung und Erhaltung einer Anästhesie oder Sedierung mit Propofol sind im Allgemeinen sanft mit minimalem Nachweis einer Erregung. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind pharmakologisch voraussagbare Nebenwirkungen eines anästhetischen/sedativen Wirkstoffes, wie z.B. Hypotonie. Die Natur, der Schweregrad und die Inzidenz von Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Propofol beobachtet wurden, können mit der Grunderkrankung des Patienten und den angewendeten chirurgischen oder therapeutischen Verfahren zusammenhängen.

In diesem Abschnitt werden Nebenwirkungen wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle der Arzneimittel-Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaxie – kann Angioödem, Bronchospasmen, Erythem und Hypotonie beinhalten

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Metabolische Azidose ⁽⁵⁾ , Hyperkaliämie ⁽⁵⁾ , Hyperlipidämie ⁽⁵⁾
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Euphorische Stimmung, Arzneimittelmisbrauch und Arzneimittelabhängigkeit ⁽⁸⁾
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen während der Aufwachphase
	Selten	Epileptiforme Bewegungen, einschließlich Krämpfen und Opisthotonus während Anästhesie-Einleitung, -Erhaltung und Aufwachphase
	Sehr selten	Postoperative Bewusstlosigkeit
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Unwillkürliche Bewegungen
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie ⁽¹⁾
	Sehr selten	Lungenödem
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Kardiale Arrhythmien ⁽⁵⁾ , Herzversagen ^{(5), (7)}
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie ⁽²⁾
	Gelegentlich	Thrombose und Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Vorübergehende Apnoe während der Anästhesie-Einleitung
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Atemdepression (dosisabhängig)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Nausea und Erbrechen während der Aufwachphase
	Sehr selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Hepatomegalie ⁽⁵⁾
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Rhabdomyolyse ^{(3), (5)}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Nach längerer Verabreichung Verfärbung des Urins
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Nierenversagen ⁽⁵⁾
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Sexuelle Enthemmung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Lokale Schmerzen bei der Anästhesie-Einleitung ⁽⁴⁾
	Sehr selten	schwere Gewebereaktionen und Gewebenekrosen ⁽¹⁰⁾ nach versehentlicher extravaskulärer Applikation

	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Lokale Schmerzen, Schwellung nach versehentlicher extravaskulärer Applikation
Untersuchungen	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	EKG des Brugada-Typs ^{(5), (6)}
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr selten	Postoperatives Fieber

(1) Ernste Bradykardien sind selten. Es gab Einzelberichte einer Progression bis zur Asystole.

(2) Gelegentlich kann eine Hypotonie eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr und die Reduktion der Verabreichungsrate von Propofol erforderlich machen.

(3) Sehr seltene Berichte einer Rhabdomyolyse stammen von Fällen, in denen Propofol zur Sedierung in der Intensivstation (intensive care unit, ICU) bei Dosen von mehr als 4 mg/kg/h gegeben wurde.

(4) Lokale Schmerzen können minimiert werden durch die Injektion in größere Venen des Unterarms und der Fossa cubitalis. Bei der Anwendung von Propofol 1% können lokale Schmerzen auch durch gleichzeitige Verabreichung von Lidocain minimiert werden.

(5) Kombinationen dieser Ereignisse, berichtet als „Propofol-Infusionssyndrom“, können bei ernstlich erkrankten Patienten auftreten, die oft multiple Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Ereignisse haben, siehe Abschnitt 4.4.

(6) EKG des Brugada-Typs – erhöhtes ST-Segment und eingebuchtete T-Welle im EKG.

(7) Schnell verlaufendes progressives Herzversagen (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Erwachsenen. Normalerweise haben Patienten mit einem solchen Herzversagen nicht auf inotrope unterstützende Maßnahmen angesprochen.

(8) Missbrauch und Abhängigkeit von Propofol, vorwiegend bei Angehörigen von Gesundheitsberufen.

(9) Nicht bekannt, da die Häufigkeit nicht aus den verfügbaren klinischen Daten abgeschätzt werden kann.

(10) In Fällen, bei denen die Lebensfähigkeit des Gewebes beeinträchtigt war, wurde über Nekrosen berichtet.

Sojaöl kann in sehr seltenen Fällen allergische Reaktionen hervorrufen

Wenn Propofol ratiopharm Emulsion zusammen mit **Lidocain** (einem Mittel zur örtlichen Betäubung, das zur Verringerung der Schmerzen an der Einstichstelle verwendet wird) gegeben wird, können in seltenen Fällen bestimmte folgende Nebenwirkungen auftreten: Benommenheit, Erbrechen, Schläfrigkeit, Anfälle, verlangsamte Herzfrequenz (Bradykardie), Herzrhythmusstörungen (kardiale Arrhythmien), Schock.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eine versehentliche Überdosierung führt sehr wahrscheinlich zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand. Eine Atemdepression muss durch künstliche Beatmung mit Sauerstoff behandelt werden. Eine Kreislaufdepression kann die Tieflagerung des Kopfes des Patienten und bei starker Ausprägung die Gabe von Plasma-Ersatzmitteln und von gefäßverengenden Medikamenten erforderlich machen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika, Andere Allgemeinanästhetika
ATC-Code: N01AX10.

Nach intravenöser Injektion von Propofol ratiopharm Emulsion setzt rasch die hypnotische Wirkung ein. Abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit beträgt die Einleitungszeit der Anästhesie 30 bis 40 Sekunden. Die Wirkdauer einer einzelnen Bolusgabe ist kurz, aufgrund einer schnellen Metabolisierung und Ausscheidung (4–6 Minuten).

Bei Beachtung der empfohlenen Dosierungsrichtlinien wurde keine klinisch relevante Kumulation von Propofol nach wiederholter Bolusinjektion oder nach Infusion beobachtet. Die Patienten erlangen schnell das Bewusstsein wieder.

Während der Einleitung der Anästhesie können gelegentlich Bradykardie und Hypotonie auftreten, die wahrscheinlich auf die fehlende vagolytische Wirkung von Propofol zurückzuführen sind. Die Herz Kreislaufsituation normalisiert sich im Regelfall während der Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Kinder und Jugendliche

Begrenzte Studien zur Wirkdauer einer Anästhesie mit Propofol bei Kindern weisen darauf hin, dass die Sicherheit und die Wirksamkeit bis zu einer Wirkdauer von 4 Stunden unverändert bleiben. Nachweise aus der Literatur zur Anwendung von Propofol bei Kindern dokumentieren die Anwendung über längere Behandlungen ohne Veränderungen der Sicherheit und Wirksamkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe bindet Propofol zu etwa 98 % an Plasmaproteine.

Nach einer intravenösen Einzeldosis von 3 mg Propofol/kg stieg die Propofol-Clearance pro kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter wie folgt an: Die mediane Clearance war bei Neugeborenen im Alter von < 1 Monat (n = 25) mit 20 ml/kg/min deutlich geringer im Vergleich zu älteren Kindern (n = 36, im Alter von 4 Monaten bis 7 Jahren). Bei den Neugeborenen wiesen die Daten darüber hinaus eine erhebliche interindividuelle Variabilität auf (Bereich 3,7–78 ml/kg/min). Aufgrund dieser begrenzten Studienergebnisse, die auf eine große Variabilität hinweisen, kann keine Dosierungsempfehlung für diese Altersklasse gegeben werden.

Nach intravenöser Bolusinjektion fällt die Initialkonzentration von Propofol im Blut rasch ab, da es zu einer schnellen Verteilung in verschiedene Kompartimente kommt (α -Phase). Die Verteilungshalbwertszeit wurde als 2–4 Minuten berechnet.

Während der Eliminationsphase ist der Abfall der Blutkonzentrationen langsamer. Die Eliminationshalbwertszeit der β -Phase beträgt 30 bis 60 Minuten. Daran anschließend wird ein drittes Kompartiment erkennbar, das die Rückverteilung von Propofol aus schwach durchbluteten Geweben wiedergibt.

Im Vergleich zu Erwachsenen ist die Clearance bei Kindern stärker.

Das zentrale Verteilungsvolumen liegt im Bereich von 0,2–0,79 l/kg Körpergewicht, während das Steady-State-Verteilungsvolumen im Bereich 1,8–5,3 l/kg Körpergewicht ist. Propofol wird rasch im Körper verteilt und abgebaut (Gesamt-Clearance: 1,5 bis 2 l/min). Die Clearance erfolgt durch metabolische Prozesse, hauptsächlich in der Leber, wo sie abhängig vom Blutfluss ist, und zwar durch Bildung von Glucuroniden von Propofol sowie Glucuroniden und Sulfatkonjugaten des entsprechenden Chinols. Alle Metaboliten sind inaktiv. Etwa 88 % der applizierten Dosis werden als Metabolite im Urin ausgeschieden. Nur etwa 0,3 % der verabreichten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Untersuchungen zum karzinogenen Potenzial wurden nicht durchgeführt.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten nur nach hohen Dosen Effekte, die mit der pharmakodynamischen Wirkung von Propofol in Zusammenhang stehen. Es wurde keine teratogene Wirkung beobachtet.

Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit zeigten nach intramuskulärer Injektion Gewebeschäden im Injektionsbereich. Paravenöse und subkutane Injektion führten zu Gewebereaktionen in Form von entzündlicher Infiltration und fokaler Fibrose.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sojaöl, raffiniert
Mittelkettige Triglyceride
Glycerin
Ei-Lecithin
Natriumoleat
Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion darf **nicht** mit anderen Injektions- oder Infusionslösungen gemischt werden.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6.

Neuromuskuläre Blocker wie Atracurium oder Mivacurium dürfen nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie Propofol ratiopharm Emulsion verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen und/oder Verdünnen: unmittelbar verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ II) zu 50 ml mit einem grauen Bromobutyl-Gummiverschluss, Packungen mit 1 und 10 Einheiten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Behältnisse vor Gebrauch schütteln.

Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion darf nicht mit anderen Lösungen zur Injektion oder Infusion gemischt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Propofol ratiopharm 20 mg/ml Emulsion zusammen mit 5 % (50 mg/ml) Glucose-Injektionslösung, 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung oder kombinierter 0,18 % (1,8 mg/ml) Natriumchlorid- und 4 % (40 mg/ml) Glucose-Injektionslösung, und 1 % (10 mg/ml) Lidocain-Injektionslösung ohne Konservierungsmittel über ein Y-Verbindungsstück in unmittelbarer Kanülnähe ist jedoch zulässig.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend der nationalen Anforderungen sofort nach Verwendung zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-30748

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. September 2011
Datum der Verlängerung der Zulassung: 28. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

03/2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig