

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Propofol Pfizer 10 mg/ml Emulsion zur Injektion/Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Emulsion zur Injektion/Infusion enthält 10 mg Propofol.

Jede 20 ml Durchstechflasche enthält 200 mg Propofol.

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 500 mg Propofol.

Jede 100 ml Durchstechflasche enthält 1000 mg Propofol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml der Emulsion zur Injektion/Infusion enthält 100 mg Sojaöl und ungefähr 0,016 mmol (0,4 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Injektion/Infusion.

Weißer oder schwach grauweißer Emulsion mit einem milchähnlichen Aussehen ohne Hinweis auf eine Phasentrennung der Emulsion und frei von sichtbaren Partikeln.

pH: 6,0 - 8,5

Osmolalität: 300 - 330 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Propofol Pfizer ist ein kurz wirkendes intravenöses Allgemeinanästhetikum zur

- Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinnarkose bei Erwachsenen und Kindern älter als 1 Monat,
- Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen, alleine oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen oder Kindern über 1 Monat,
- Sedierung bei beatmeten Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Niedrigere Dosen von Propofol können nötig sein, wenn eine Allgemeinanästhesie zusätzlich zu einer Lokalanästhesie durchgeführt wird.

Erwachsene

Einleitung einer Allgemeinanästhesie

Bei Patienten, die eine Prämedikation oder keine Prämedikation erhalten haben, wird empfohlen Propofol in Abhängigkeit des Ansprechens des Patienten (etwa 4 ml [40 mg] alle 10 Sekunden bei einem durchschnittlichen gesunden Erwachsenen als Bolusinjektion oder Infusion) zu titrieren, bis die klinischen Anzeichen den Beginn der Narkose erkennen lassen. Die meisten Erwachsenen unter 55 Jahren benötigen in der Regel eine Gesamtdosis von 1,5 – 2,5 mg Propofol/kg Körpergewicht. Die benötigte Gesamtdosis kann durch niedrigere Infusionsgeschwindigkeiten (2 – 5 ml/min [20 – 50 mg/min]) reduziert werden. Bei älteren Patienten sind die Anforderungen generell geringer. Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV sollten geringere Infusionsgeschwindigkeiten angewendet werden (etwa 2 ml [20 mg] alle 10 Sekunden).

Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie

Die Narkose kann entweder durch kontinuierliche Infusion von Propofol oder wiederholte Bolusinjektionen aufrechterhalten werden, um klinische Anzeichen einer leichten Anästhesie zu verhindern. Die Erholung von der Anästhesie verläuft normalerweise schnell, daher ist es wichtig die Verabreichung von Propofol bis zum Ende der Behandlung aufrechtzuerhalten.

Kontinuierliche Infusion: Die benötigte Infusionsgeschwindigkeit variiert beträchtlich zwischen den Patienten, aber Geschwindigkeiten im Bereich von 4 – 12 mg/kg/h halten gewöhnlich eine zufriedenstellende Anästhesie aufrecht.

Wiederholte Bolusinjektionen: Wenn als Applikationsart wiederholte Bolusgaben verwendet werden, werden im Allgemeinen 25 mg (2,5 ml) bis 50 mg (5,0 ml), je nach klinischem Bedarf, nachinjiziert.

Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung

Zur Sedierung beatmeter Patienten während der Intensivbehandlung wird empfohlen, Propofol als kontinuierliche Infusion zu verabreichen. Die Infusionsrate sollte entsprechend der gewünschten Tiefe der Sedierung bestimmt werden. Bei den meisten Patienten werden mit Dosierungen im Bereich von 0,3 – 4 mg Propofol/kg Körpergewicht/h ausreichende Sedierungstiefen erreicht (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen

Zur Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen sind die Verabreichungsraten individuell entsprechend des klinischen Ansprechens anzupassen.

Die meisten Patienten benötigen zu Beginn der Sedierung über einen Zeitraum von 1 – 5 Minuten 0,5 – 1 mg Propofol/kg Körpergewicht.

Zur Aufrechterhaltung der Sedierung wird die Propofol-Infusion bis zur gewünschten Tiefe der Sedierung titriert. Die meisten Patienten benötigen zwischen 1,5 und 4,5 mg Propofol/kg Körpergewicht/h. Zusätzlich zur Infusion können 10 – 20 mg als Bolus injiziert werden, wenn eine zügige Vertiefung der Sedierung erforderlich wird. Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können eine niedrigere Dosierung und eine langsamere Verabreichung notwendig sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die erforderliche Dosis zur Einleitung einer Anästhesie verringert. Bei der Reduzierung muss der physische Zustand sowie das Patientenalter berücksichtigt werden. Die reduzierte Dosis ist langsam zu verabreichen und anhand des Ansprechens zu titrieren. Wenn Propofol zur Aufrechterhaltung einer Anästhesie oder Sedierung verwendet wird, muss die Infusionsrate oder „Zielkonzentration“ ebenfalls herabgesetzt werden. Patienten der Risikogruppen ASA III und IV benötigen eine weitere Reduktion der Dosis und Infusionsrate. Zügige Bolusinjektionen (einmalig oder wiederholt) dürfen bei älteren Patienten nicht verabreicht werden, da dies zu kardiopulmonaler Depression führen kann.

Kinder und Jugendliche

Einleitung einer Allgemeinanästhesie

Propofol darf nicht zur Einleitung einer Anästhesie bei Kindern im Alter von unter 1 Monat angewendet werden.

Zur Einleitung einer Anästhesie bei Kindern im Alter von über 1 Monat muss Propofol langsam titriert werden bis klinische Zeichen den Beginn der Anästhesie erkennen lassen. Die Dosis ist entsprechend dem Alter und/oder dem Körpergewicht anzupassen. Die meisten Kinder über 8 Jahren benötigen zur Narkoseeinleitung ca. 2,5 mg Propofol/kg Körpergewicht. Bei jüngeren Kindern, speziell im Alter zwischen 1 Monat und 3 Jahren kann die benötigte Dosis höher sein (2,5 – 4 mg Propofol/kg Körpergewicht).

Aufgrund mangelnder klinischer Erfahrung werden bei jungen Patienten mit erhöhtem Risiko niedrigere Dosen empfohlen, z. B. werden für Patienten der Risikogruppen ASA III und IV niedrigere Dosen empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie

Propofol darf nicht zur Aufrechterhaltung einer Anästhesie bei Kindern im Alter von unter 1 Monat verwendet werden.

Die Narkose kann bei Kindern älter als 1 Monat durch die Gabe von Propofol mittels Infusion oder wiederholten Bolusgaben aufrechterhalten werden, um die erforderliche Anästhesietiefe beizubehalten. Die erforderlichen Dosierungsraten variieren beträchtlich unter den Patienten, doch mit Dosen im Bereich von 9 – 15 mg/kg/h wird in der Regel eine zufriedenstellende Narkose erreicht. Bei jüngeren Kindern, insbesondere im Alter von 1 Monat bis 3 Jahre, kann die benötigte Dosis höher sein.

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

Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung

Propofol ist zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung bei beatmeten Kindern im Alter von 16 Jahren oder jünger kontraindiziert.

Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen

Propofol darf nicht zur Sedierung von beatmeten Kindern im Alter von unter 1 Monat angewendet werden.

Bei Kindern älter als 1 Monat werden die Dosierung und die Dosierungsintervalle nach der gewünschten Tiefe der Sedierung und dem klinischen Ansprechen gewählt. Für die Einleitung der Sedierung ist bei den meisten pädiatrischen Patienten eine Dosis von 1 – 2 mg/kg Körpergewicht erforderlich. Die Aufrechterhaltung der Sedierung erfolgt durch Titration von Propofol per Infusion bis zur gewünschten Sedierungstiefe. Bei den meisten Patienten sind 1,5 – 9 mg Propofol/kg Körpergewicht/h erforderlich. Die Infusion kann durch Bolusgaben von bis zu 1 mg/Propofol/kg Körpergewicht ergänzt werden, wenn eine schnelle Vertiefung der Sedierung erforderlich ist.

Für Patienten der Risikogruppen ASA III und IV werden niedrigere Dosen empfohlen.

Art der Anwendung

Propofol Pfizer kann als langsame Bolusinjektion oder Infusion verabreicht werden.

Propofol besitzt keine analgetischen Eigenschaften, daher sind generell zusätzliche Analgetika neben Propofol Pfizer erforderlich.

Vor dem Gebrauch sind die Durchstechflaschen zu schütteln. Wenn nach dem Schütteln zwei Phasen erkennbar sind, darf die Emulsion nicht verwendet werden. Alle nicht verbrauchten Reste des Inhalts nach Einmalgebrauch müssen verworfen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor der Anwendung muss der Gummistopfen mit medizinischem Alkohol (Alkoholspray oder mit in Alkohol getränktem Tupfer) desinfiziert werden.

Propofol Pfizer enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und kann das Wachstum von Mikroorganismen begünstigen.

Propofol muss unmittelbar nach dem Aufbrechen des Siegels der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen in eine sterile Spritze oder ein steriles Infusionsset aufgezogen werden. Mit der Verabreichung muss unverzüglich begonnen werden. Sowohl für Propofol Pfizer als auch für das Infusionsbesteck ist während der Infusion strenge Asepsis einzuhalten. Sollten weitere Infusionslösungen in die Propofol Pfizer-Infusionslinie gegeben werden, hat diese in unmittelbarer Nähe zur Kanüle zu erfolgen. Bei der Applikation von Propofol Pfizer dürfen keine Bakterienfilter verwendet werden.

Propofol Pfizer ist zum einmaligen Gebrauch bei einem individuellen Patienten bestimmt. In Übereinstimmung mit anerkannten Leitlinien für andere Lipidemulsionen darf eine einzelne Propofol-Infusion nicht über mehr als 12 Stunden verabreicht werden. Bei Infusionsende oder nach 12 Stunden (was früher eintritt) müssen sowohl der Propofol-Behälter als auch das Infusionsbesteck verworfen werden und falls erforderlich ersetzt werden.

Propofol kann zur Infusion unverdünnt aus Glasgefäßen oder verdünnt nur mit 5 % intravenöser Glucose-Infusionslösung B.P. in Glasinfusionsflaschen verabreicht werden. Die Verdünnungen, die das Verhältnis 1 zu 5 nicht überschreiten dürfen (2 mg Propofol pro ml), müssen unter aseptischen Bedingungen kurz vor Verabreichung hergestellt und innerhalb von 6 Stunden nach Herstellung verabreicht werden.

Eine Burette, Tropfenzähler oder volumetrische Infusionspumpen müssen in die Infusionsleitung integriert werden. Das Risiko einer unkontrollierten Infusion muss in Betracht gezogen werden, wenn sich dafür entschieden wird, die gesamte Menge an Propofol in eine Burette zu geben.

Bei Infusion von unverdünntem Propofol Pfizer zur Aufrechterhaltung einer Narkose wird empfohlen, immer Apparaturen wie Spritzenpumpen oder volumetrische Infusionspumpen zur Kontrolle der Infusionsrate zu verwenden.

Propofol Pfizer kann mittels eines Y-Verbindungsstückes nahe der Injektionsstelle in folgende laufende Infusionen eingeleitet werden:

- Intravenöse Glucose 5 %-Lösung B.P.
- Intravenöse Natriumchlorid 0,9 %-Lösung B.P.
- Kombinierte intravenöse Glucose 4 %- mit Natriumchlorid 0,18 %-Lösung B.P.

Propofol Pfizer kann vorgemischt werden mit Alfentanil-Injektionslösung, welche 500 µg/ml Alfentanil im Verhältnis 20:1 bis 50:1 w/w enthält. Diese Gemische müssen unter Verwendung steriler Arbeitsweise hergestellt und innerhalb von 6 Stunden nach Herstellung verabreicht werden. Zur Reduzierung des Injektionsschmerzes kann Propofol mit konservierungsmittelfreier Lidocain-Injektionslösung 0,5 % oder 1 % gemischt werden (siehe Abschnitt 6.6, Tabelle Verdünnung und gleichzeitige Verabreichung von Propofol Pfizer zusammen mit anderen Arzneimitteln oder Infusionslösungen).

Vor der Verabreichung von Muskelrelaxanzien wie Atracurium und Mivacurium muss das Infusionssystem durchgespült werden, wenn dasselbe Infusionssystem wie für Propofol Pfizer verwendet wird.

Für Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von Propofol Pfizer vor Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Propofol ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Propofol Pfizer enthält Sojaöl und darf daher nicht bei Patienten angewendet werden, die an einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnüsse leiden.

Propofol darf nicht bei Kindern im Alter von 16 Jahren oder jünger im Rahmen einer Intensivbehandlung (siehe Abschnitt 4.4) angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Patienten sollten kontinuierlich überwacht werden. Apparaturen zur Atemwegssicherung, ein Beatmungsgerät, Sauerstoffanreicherungsgerät und andere zur Wiederbelebung erforderlichen Geräte sollten jederzeit leicht verfügbar sein.

Propofol sollte nicht von der Person, die die diagnostische oder chirurgische Maßnahme durchführt, appliziert werden.

Es wurde über Missbrauch und Abhängigkeit von Propofol, überwiegend durch medizinisches Fachpersonal berichtet. Genau wie bei anderen Allgemeinanästhetika kann die Verabreichung von Propofol ohne Atemwegsunterstützung zu tödlichen Komplikationen führen.

Wenn Propofol zur Analgosedierung in Verbindung mit einem operativen oder diagnostischen Eingriff verabreicht wird, sollten die Patienten kontinuierlich auf frühe Anzeichen von Hypotonie, Atemwegsobstruktionen und Sauerstoffuntersättigung überwacht werden.

Wie bei anderen Sedativa auch, kann es bei der Anwendung von Propofol zur Sedierung zu Spontanbewegungen des Patienten während operativer Eingriffe kommen. Bei Eingriffen, die einen unbeweglichen Patienten erfordern, können diese Bewegungen den Erfolg der Operation gefährden.

Vor der Entlassung ist ausreichend Zeit nötig, um sicherzustellen, dass der Patient vollständig bei Bewusstsein ist.

Sehr selten kann es zu einer Phase postoperativer Bewusstlosigkeit kommen, die mit einem erhöhten Muskeltonus einhergehen kann. Das Auftreten dieser Phase ist unabhängig davon, ob der Patient zuvor wach war oder nicht. Obwohl das Bewusstsein spontan wiedererlangt wird, ist eine adäquate Betreuung des bewusstlosen Patienten erforderlich.

Eine Beeinträchtigung der Funktion, verursacht durch Propofol, kann gewöhnlich nach 12 Stunden nicht mehr festgestellt werden. Die Wirkung von Propofol, der Eingriff, die begleitende Medikation, das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten sollten berücksichtigt werden, wenn dem Patienten folgendes mitgeteilt wird:

- Sie sollten einen Begleiter haben, wenn Sie den Ort des Eingriffs verlassen.
- Sie sollten gefährliche Aufgaben oder solche die Konzentration erfordern, wie Autofahren, verschieben.

- Die Einnahme von anderen Substanzen kann eine sedierende Wirkung haben (einschließlich Benzodiazepinen, Opiaten, Alkohol).

Wie auch bei anderen intravenösen anästhetischen Wirkstoffen ist Vorsicht geboten bei Patienten mit beeinträchtigter kardialer, respiratorischer, renaler oder hepatischer Funktion sowie bei hypovolämischen oder gelähmten Patienten. Die Propofol-Clearance ist vom Blutfluss abhängig. Deshalb wird bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die kardiale Auswurfleistung verringern, die Propofol-Clearance ebenfalls reduziert.

Propofol besitzt keine vagolytischen Eigenschaften und wurde mit Fällen von Bradykardie (mit gelegentlich schwerem Verlauf) und Asystolie in Verbindung gebracht. Die intravenöse Verabreichung eines Anticholinergikums bei Einleitung oder während der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie sollte in Erwägung gezogen werden, besonders in Situationen, in denen ein Vagotonus vorherrschend ist, oder wenn Propofol in Verbindung mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die eventuell eine Bradykardie auslösen können.

Propofol kann zu Anfällen bei Patienten mit Epilepsie führen.

Bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen und anderen Erkrankungen, bei denen fetthaltige Emulsionen mit Zurückhaltung verabreicht werden sollten, ist besondere Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Propofol bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da diese Patientengruppe nicht ausreichend untersucht wurde. Pharmakokinetische Daten (siehe Abschnitt 5.2) weisen darauf hin, dass die Clearance bei Neugeborenen deutlich reduziert ist und individuell sehr stark variiert. Bei Anwendung von für ältere Kinder empfohlenen Dosen könnte eine relative Überdosierung auftreten und zu schwerwiegender Herz-Kreislauf-Depression führen.

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

Hinweis für die Intensivstationen

Die Anwendung von Propofol Emulsion im Bereich der intensivmedizinischen Sedierung wurde mit einer Konstellation aus metabolischen Störungen und Organversagen assoziiert, was zum Tod führen kann.

Es gibt Berichte über Kombinationen aus den folgenden: metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Hepatomegalie, Nierenversagen, Hyperlipidämie, Arrhythmien, Brugada-EKG (erhöhte ST-Strecke und T-Wellen-Inversion) und schnell zunehmende Herzinsuffizienz, die generell nicht auf eine unterstützende Therapie mit Inotropika ansprach. Die Kombination dieser Ereignisse wird Propofol-Infusionssyndrom genannt. Diese Ereignisse wurden meist in Patienten mit ernsten Kopfverletzungen und in Kindern mit Atemwegsinfektionen beobachtet, die höhere Dosen, als die für die Sedierung von Erwachsenen im intensivmedizinischen Bereich empfohle, erhalten haben.

Die folgenden Faktoren scheinen das Risiko für die Entwicklung dieser Nebenwirkungen zu erhöhen: verringerte Sauerstoffzufuhr ins Gewebe, schwere neurologische Schäden und/oder Sepsis, hohe Dosen von einem oder mehreren der folgenden pharmakologischen Substanzen – Vasokonstriktoren, Steroide, Inotropika und/oder Propofol (generell nach einer Erhöhung der Dosis mit Dosen über 4 mg/kg/h länger als 48 h).

Der verordnende Arzt sollte sich dieser möglichen unerwünschten Wirkungen bei Patienten mit den oben beschriebenen Risikofaktoren bewusst sein und umgehend die Dosierung reduzieren oder die Anwendung von Propofol abbrechen, wenn Anzeichen der oben beschriebenen Symptome auftreten. Alle Sedativa und therapeutischen Arzneimittel, die auf der Intensivstation (ICU) verwendet werden, müssen titriert werden, um die optimale Sauerstoffversorgung und hämodynamischen Parameter

aufrecht zu erhalten. Patienten mit erhöhtem intrakraniellm Druck sollten so behandelt werden, dass bei einer Änderung der Behandlung die zerebrale Perfusion aufrechterhalten bleibt. Der behandelnde Arzt muss daher beachten, dass die Dosierung von 4 mg/kg/h nach Möglichkeit nicht überschritten wird.

Patienten mit Störungen des Fettstoffwechsels und unter Bedingungen, in denen Lipidemulsionen mit Vorsicht anzuwenden sind, sollte eine geeignete Betreuung der Patienten bereitgestellt werden.

Die Kontrolle der Blutfettwerte wird empfohlen, wenn Propofol bei Patienten angewendet wird, bei denen ein besonderes Risiko einer Fettüberladung besteht. Bei Anzeichen für eine nicht ausreichende Fett-Elimination sollte die Verabreichung von Propofol entsprechend angepasst werden. Bei Patienten, die gleichzeitig weitere intravenös applizierte Lipide erhalten, muss die Fett-Gesamtaufnahme reduziert werden, um das als Bestandteil von Propofol Pfizer verabreichte Fett zu berücksichtigen. 1,0 ml Propofol Pfizer enthält ca. 0,1 g Fett.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht sollte bei der Behandlung von Patienten mit Mitochondriopathie getroffen werden. Bei diesen Patienten könnte eine Anästhesie, eine Operation und eine intensivmedizinische Behandlung eine Verschlimmerung ihrer Erkrankung bewirken. Die Aufrechterhaltung der Normothermie, Versorgung mit Kohlenhydraten und gute Flüssigkeitszufuhr werden für diese Patienten empfohlen. Das erste Auftreten einer Verschlimmerung der Mitochondriopathie und eines „Propofol-Infusionssyndroms“ können ähnlich sein.

Propofol Pfizer enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und kann das Wachstum von Mikroorganismen begünstigen.

Propofol muss unmittelbar nach dem Aufbrechen des Siegels der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen in eine sterile Spritze oder ein steriles Infusionsset aufgezogen werden. Mit der Verabreichung muss unverzüglich begonnen werden. Sowohl für Propofol Pfizer als auch für das Infusionsbesteck ist während der Infusion strenge Asepsis einzuhalten. Eine zusätzliche Verabreichung von Infusionslösungen in die Propofol-Infusionslinie sollte in unmittelbarer Nähe zur Kanüle erfolgen. Bei der Applikation von Propofol Pfizer dürfen keine Bakterienfilter verwendet werden. Propofol und jede Spritze, die Propofol enthält, ist zum einmaligen Gebrauch für einen Patienten bestimmt. In Übereinstimmung mit anerkannten Leitlinien für andere Lipidemulsionen darf die Verwendungsdauer eines Infusionssystems für die Infusion von Propofol 12 Stunden nicht überschreiten. Nach einer Infusion (max. 12 Stunden) muss jeder Rest von Propofol und das Infusionszubehör entsorgt werden. Die Infusion kann wenn nötig fortgeführt werden.

Propofol Pfizer enthält ungefähr 0,016 mmol (0.4 mg) Natrium pro ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Propofol kann zusammen mit einer Spinal- und Epiduralanästhesie und mit gewöhnlich verwendeter Prämedikation, Muskelrelaxanzien, Inhalationsanästhetika und Analgetika gegeben werden. Es wurden keine pharmakologischen Unverträglichkeiten beobachtet. Geringere Dosen Propofol können erforderlich sein, wenn eine Allgemeinanästhesie oder Sedierung zusätzlich zu einer Lokalanästhesie erfolgt. Nach der Anästhesieeinleitung mit Propofol wurde schwerwiegende Hypotonie bei Patienten, die mit Rifampicin behandelt wurden, beschrieben.

Bei Patienten, die Valproat einnehmen, wurde die Notwendigkeit niedrigerer Propofol-Dosen beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Reduzierung der Propofol-Dosis in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Propofol während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Daher darf Propofol während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Propofol ist plazentagängig und kann bei Neugeborenen mit einer Depression der Vitalfunktion in Zusammenhang gebracht werden. Propofol kann jedoch verwendet werden um einen Abort einzuleiten.

Stillzeit

Untersuchungen an stillenden Müttern zeigten, dass Propofol in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Daher müssen Mütter das Stillen nach der Anwendung von Propofol für 24 Stunden unterbrechen und die Muttermilch verwerfen.

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

Der Patient muss darauf hingewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen, keine Maschinen zu bedienen und keine Arbeiten in potentiell gefährlichen Situationen auszuführen. Propofol bedingte Funktionsbeeinträchtigungen werden normalerweise nach 12 Stunden nicht mehr beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Einleitung und Erhaltung einer Anästhesie oder Sedierung mit Propofol verlaufen generell sanft mit minimalen Anzeichen einer Reizung. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind pharmakologisch vorhersehbare Nebenwirkungen von Anästhetika oder Sedativa wie z.B. Hypotonie. Die Art, die Schwere und die Inzidenz von Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Propofol beobachtet wurden, können mit dem Allgemeinzustand des Patienten und der chirurgischen oder therapeutischen Methode im Zusammenhang stehen.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit angegeben (häufigste Nebenwirkungen zuerst). Die Häufigkeitsangaben werden gemäß den folgenden Kategorien definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle der Arzneimittel Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten	Anaphylaxie, die Angioöedeme, Bronchospasmus, Erytheme und Hypotension beinhalten kann
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt	Diabetes insipidus
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	metabolische Azidose ⁽⁵⁾ , Hyperkaliämie ⁽⁵⁾ , Hyperlipidämie ⁽⁵⁾
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	Euphorie, Propofol-Missbrauch und -Abhängigkeit ⁽⁸⁾
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen während der Aufwachphase
	Selten	epileptiforme Bewegungen, einschließlich Konvulsion, Opisthotonus während Einleitung,

		Erhaltung und Aufwachphase
	Sehr selten	postoperative Bewusstlosigkeit
	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	unwillkürliche Bewegungen
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig	Bradykardie ⁽¹⁾
	Sehr selten	Lungenödem
	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	Herzarrhythmie ⁽⁵⁾ , Herzversagen ⁽⁵⁾ , ⁽⁷⁾
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig	Hypotonie ⁽²⁾
	Gelegentlich	Thrombose und Phlebitis
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Häufig	vorrübergehende Apnoe während der Einleitung
	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	respiratorische Depression (dosisabhängig)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	Häufig	Übelkeit und Erbrechen während der Aufwachphase
	Sehr selten	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	Hepatomegalie ⁽⁵⁾
<i>Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	Rhabdomyolyse ^{(3), (5)}
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Sehr selten	Verfärbung des Urins nach längerer Gabe
	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	Nierenversagen ⁽⁵⁾
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Sehr selten	sexuelle Enthemmtheit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	lokale Schmerzen bei der Einleitung ⁽⁴⁾
	Sehr selten	Gewebenekrose ⁽¹⁰⁾ nach unbeabsichtigter extravaskulären Administration
	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	lokaler Schmerz, Schwellungen nach unbeabsichtigter extravaskulären Administration
<i>Untersuchungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt ⁽⁹⁾	Brugada-EKG ⁽⁵⁾ , ⁽⁶⁾
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Sehr selten	postoperatives Fieber

⁽¹⁾ Schwere Bradykardie ist selten. Vereinzelt wurde von einer Progression bis hin zur Asystolie berichtet.

⁽²⁾ Gelegentlich kann wegen des Blutdruckabfalls die Gabe von Volumenersatz und die Reduktion der Applikationsgeschwindigkeit von Propofol Pfizer erforderlich sein.

⁽³⁾ Sehr selten wurde von Rhabdomyolyse bei der Sedierung von Intensiv-Patienten berichtet, die Dosen über 4 mg Propofol/kg Körpergewicht/h erhielten.

- (4) Weitgehend vermeidbar durch die Gabe in eine größere Vene des Unterarms oder der Ellenbeugengrube. Propofol assoziierte lokale Schmerzen können auch durch die gleichzeitige Gabe von Lidocain minimiert werden.
- (5) Eine Kombination dieser Ereignisse, die „Propofol-Infusionssyndrom“ genannt wird, kann bei schwer erkrankten Patienten auftreten, die oft mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Ereignisse haben, siehe Abschnitt 4.4.
- (6) Brugada-Syndrom – erhöhte ST-Strecke und eingebuchtete T-Welle im EKG
- (7) Rasch fortschreitende Herzinsuffizienz (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Erwachsenen. Die Herzinsuffizienz reagierte in solchen Fällen nicht auf eine unterstützende inotrope Behandlung.
- (8) Missbrauch und Arzneimittelabhängigkeit von Propofol, insbesondere von medizinischem Fachpersonal.
- (9) Unbekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
- (10) Gewebenekrose wurde bei verminderter Lebensfähigkeit des Gewebes beschrieben.

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 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 kann zu Atem- und Kreislaufdepressionen führen.

Eine Atemdepression erfordert eine künstliche Beatmung mit Sauerstoff. Eine Kreislaufdepression ist durch die Kopftieflagerung des Patienten zu behandeln und in schwerwiegenden Fällen sind Plasmaersatzmittel und Vasopressoren einzusetzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Allgemeinanästhetika, ATC-Code: N01AX10

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein kurz wirkendes Allgemeinanästhetikum mit einem schnellen Wirkungseintritt innerhalb von ungefähr 30 Sekunden. Die Erholung von einer Narkose verläuft gewöhnlich schnell. Der Wirkmechanismus ist wie bei allen Allgemeinanästhetika kaum verstanden. Jedoch wird vermutet, dass Propofol seine sedierende/anästhetische Wirkung durch die positive Modulation der inhibitorischen Funktion des Neurotransmitters GABA durch den ligandengesteuerten GABA_A-Rezeptor hervorruft.

Im Allgemeinen werden ein Abfall des durchschnittlichen arteriellen Blutdrucks und eine geringe Änderung der Herzfrequenz beobachtet, wenn Propofol zur Einleitung und Erhaltung einer Narkose verabreicht wird. Jedoch bleiben die hämodynamischen Parameter normalerweise während der Erhaltung relativ stabil und die Häufigkeit von unerwünschten hämodynamischen Veränderungen ist gering.

Obwohl eine Atemdepression nach der Anwendung von Propofol auftreten kann, sind die Auswirkungen qualitativ ähnlich wie die von anderen intravenösen Anästhetika und in der klinischen Praxis leicht kontrollierbar.

Propofol reduziert den zerebralen Blutfluss, den intrakraniellen Druck und den zerebralen Metabolismus. Die Reduzierung des intrakraniellen Drucks ist bei Patienten mit einem erhöhten intrakraniellen Ausgangsdruck erhöht.

Die Erholung von einer Anästhesie verläuft in der Regel rasch und der Patient erlangt zügig das Bewusstsein zurück mit einem geringen Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

Im Allgemeinen tritt postoperative Übelkeit und Erbrechen nach einer Anästhesie mit Propofol seltener als nach einer Anästhesie mit inhalativen Anästhetika auf. Es gibt Belege, dass dies mit einem verringerten emetischen Potential von Propofol zusammenhängen kann.

Propofol inhibiert in Konzentrationen, die klinisch wahrscheinlich auftreten, nicht die Synthese von Nebennierenrindenhormonen.

Begrenzte Studien zur Wirkdauer einer Narkose mit Propofol bei Kindern weisen darauf hin, dass die Sicherheit und die Wirksamkeit bis zu einer Wirkdauer von 4 Stunden unverändert bleiben.

Literaturhinweise zur Anwendung von Propofol bei Kindern zeigen auch bei der Anwendung von Propofol bei längeren Behandlungen keine Veränderungen hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Propofol wird im Körper großflächig verteilt und schnell eliminiert (Gesamtkörperclearance 1,5 – 2 Liter/Minute). Die Elimination erfolgt durch Metabolisierung hauptsächlich in der Leber, wo in Abhängigkeit vom Blutfluss inaktive Konjugate von Propofol und dem korrespondierenden Hydrochinon gebildet werden, die renal ausgeschieden werden.

Die Abnahme der Propofol-Konzentration nach einer Bolusgabe oder nach Beendigung einer Infusion kann durch ein offenes Drei-Kompartimenten-Modell mit einer sehr raschen Verteilung (Halbwertszeit 2 – 4 Minuten), schneller Elimination (Halbwertszeit 30 – 60 Minuten) und einer langsameren finalen Phase, die die Rückverteilung von Propofol aus schlecht durchblutetem Gewebe repräsentiert, beschrieben werden.

Wenn Propofol zur Aufrechterhaltung einer Anästhesie verwendet wird, nähern sich die Blutkonzentrationen asymptotisch den Steady-State-Werten der gegebenen Verabreichungsrate an. Die Pharmakokinetik verläuft über den empfohlenen Bereich der Propofol-Infusionsraten linear.

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 jünger als 1 Monat (n = 25) (20 ml/kg/min) im Vergleich zu älteren Kindern (n = 36, Altersbereich 4 Monate – 7 Jahre) beträchtlich niedriger. Bei den Neugeborenen wiesen die Daten darüber hinaus eine erhebliche interindividuelle Variabilität auf (3,7 – 78 ml/kg/min). Aufgrund dieser begrenzten Studienergebnisse, die auf eine große Variabilität hinweisen, kann keine Dosierungsempfehlung für diese Altersklasse gegeben werden.

Bei älteren Kindern betrug die mediane Propofol-Clearance nach einer einzelnen Bolusgabe von 3 mg Propofol/kg 37,5 ml/min/kg (4 – 24 Monate alt) (n = 8), 38,7 ml/min/kg (11 – 43 Monate alt) (n = 6), 48 ml/min/kg (1 – 3 Jahre alt) (n = 12), 28,2 ml/min/kg (4 – 7 Jahre alt) (n = 10) im Vergleich zu 23,6 ml/min/kg bei Erwachsenen (n = 6).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Untersuchungen zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt.

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

Lokale Toleranzstudien zeigten nach intramuskulärer Applikation Gewebeschäden an der Injektionsstelle.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sojaöl, raffiniert (Ph.Eur.)
Phospholipide (Ei)
Glycerol
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Muskelrelaxanzien Atracurium und Mivacurium dürfen nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie Propofol Pfizer verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit vor dem Öffnen:
2 Jahre

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen:
Das Produkt ist sofort nach dem ersten Öffnen zu verwenden.

Haltbarkeit nach dem Verdünnen:
Die chemische und physikalische Anbruchstabilität des rekonstituierten Arzneimittels wurde für 6 Stunden bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden, es sei denn die Methode des Öffnens/Verdünnens kann das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausschließen. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor dem Gebrauch verantwortlich.

Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml, 50 ml oder 100 ml Durchstechflaschen aus Glas vom Typ I mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminiumkappe.

Packungsgrößen: 1, 5, 10 oder 20 Durchstechflaschen pro Karton oder Schachtel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Behältnis vor Gebrauch schütteln.

Parenterale Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf Partikel zu untersuchen. Wenn sichtbare Partikel zu erkennen sind, darf die Emulsion nicht verwendet werden.

Wenn nach dem Schütteln zwei Phasen zu erkennen sind, darf die Emulsion nicht verwendet werden.

Propofol Pfizer ist zur einmaligen Anwendung bei einem individuellen Patienten vorgesehen.
Alle nach der Anwendung verbleibenden Reste müssen entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Vor der Anwendung ist der Gummistopfen mit medizinischem Alkohol zu desinfizieren (Alkoholspray oder mit in Alkohol getränktem Tupfer).

Verdünnung und gleichzeitige Verabreichung von Propofol Pfizer zusammen mit anderen Arzneimitteln oder Infusionslösungen (siehe auch Abschnitt „Weitere Vorsichtsmaßnahmen“ unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Gleichzeitige Verabreichungsmethode	Zusatz- oder Verdünnungsmittel	Herstellung	Vorsichtsmaßnahmen
Vormischen	5 % Glucose-Infusionslösung	Mischen Sie 1 Teil Propofol Pfizer mit bis zu 4 Teilen intravenöser 5 % Glucose Infusionslösung B.P. in Infusionsflaschen aus Glas.	Herstellung unter aseptischen Bedingungen unmittelbar vor der Anwendung. Die Zubereitung ist für bis zu 6 Stunden stabil.
	Lidocain-Injektionslösung (0,5 % oder 1 %, konservierungsmittelfrei)	Mischen Sie 20 Teile Propofol Pfizer mit bis zu 1 Teil 0,5 % oder 1 % Lidocainhydrochlorid-Injektion.	Herstellung unter aseptischen Bedingungen unmittelbar vor der Anwendung. Nur zur Einleitung verwenden.
	Alfentanil-Injektionslösung (500 µg/ml)	Mischen Sie Propofol Pfizer mit Alfentanil-Injektionslösung in einem Verhältnis von 20:1 bis 50:1 v/v.	Herstellung unter aseptischen Bedingungen, innerhalb von 6 Stunden zu verwenden.
Gleichzeitige Verabreichung über ein Y-Verbindungsstück	5 % Glucose-Infusionslösung	Gleichzeitige Verabreichung über ein Y-Verbindungsstück	Platzieren Sie das Y-Verbindungsstück dicht an der Injektionsstelle.

	0,9 % Natriumchlorid- Infusionslösung	Siehe oben.	Siehe oben.
	4 % Glucose mit 0,18 % Natriumchlorid- Infusionslösung	Siehe oben.	Siehe oben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 136392

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.07.2015

10. STAND DER INFORMATION

05/2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig