Propofol-® Lipuro 5 mg/ml-Emulsion zur Injektion oder Infusion

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Emulsion zur Injektion oder Infusion enthält 5 mg Propofol.
1 Ampulle mit 20 ml enthält 100 mg Propofol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml der Emulsion enthält
Raffiniertes Sojaöl (Ph.Eur.) 50 mg
Natrium 0,03 mg
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Emulsion zur Injektion oder Infusion.
Weiße, milchige Öl-in-Wasser-Emulsion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Propofol-Lipuro 5 mg/ml ist ein kurzwirksames intravenöses Allgemeinanästhetikum, das indiziert ist zur

- Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen und bei Kindern ab 1 Monat
- Einleitung einer Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Monat
- kurzzeitigen Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie nur bei Erwachsenen .

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Allgemeine Hinweise

Propofol-Lipuro 5 mg/ml darf nur in Krankenhäusern oder in adäquat ausgerüsteten ambulanten Einrichtungen von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verabreicht werden. Die Herz-Kreislauf- und die Atemfunktionen sollten kontinuierlich überwacht werden (EKG, Pulsoxymeter), Geräte zur Freihaltung der Atemwege des Patienten, zur Beatmung des Patienten und zur Wiederbelebung sollten jederzeit zur Verfügung stehen. Die Sedierung während chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen mit Propofol-Lipuro 5 mg/ml und die Durchführung der diagnostischen oder chirurgischen Maßnahme dürfen nicht von derselben Person vorgenommen werden.
Propofol-Lipuro 5 mg/ml ist indiziert zur Anwendung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, insbesondere bei schmerzempfindlichen Personen, da im Vergleich zu höheren Stärken der Injektionsschmerz geringer ist.
Bei Anwendung von Propofol-Lipuro 5 mg/ml ist in der Regel die zusätzliche Gabe von Analgetika erforderlich.

Dosierung

Propofol-Lipuro 5 mg/ml wird intravenös verabreicht. Die Dosierung wird individuell entsprechend der Reaktion des Patienten angepasst.

- ***Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen***

Narkoseeinleitung:

Zur Einleitung wird Propofol-Lipuro 5 mg/ml gegen die Reaktion des Patienten (20 – 40 mg Propofol alle 10 Sekunden) titriert, bis die klinischen Zeichen den Beginn der Allgemeinanästhesie erkennen lassen. Bei Erwachsenen bis 55 Jahre dürfte in der Regel eine Gesamtdosis von 1,5 - 2,5 mg Propofol pro kg Körpergewicht erforderlich sein. Entsprechend den klinischen Erfordernissen können wiederholte Bolusinjektionen gegeben werden.
Bei älteren Patienten und bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV, insbesondere bei kardialer Vorschädigung, ist eine geringere Dosis erforderlich, und die gesamte Propofoldosis kann auf bis zu 1 mg /kg Körpergewicht reduziert werden. Bei diesen Patienten sollte die Verabreichung langsamer erfolgen (ungefähr 4 ml Propofol-Lipuro 5 mg/ml entsprechend 20 mg Propofol alle 10 Sekunden).

- ***Narkoseeinleitung bei Kindern ab 1 Monat***

Zur Einleitung wird Propofol-Lipuro 5 mg/ml gegen die Reaktion des Patienten langsam titriert, bis die klinischen Zeichen den Beginn der Allgemeinanästhesie erkennen lassen. Die Dosis sollte dem Alter und/oder dem Körpergewicht angepasst werden.
Die meisten Kinder über 8 Jahre benötigen zur Narkoseeinleitung ca. 2,5 mg Propofol/kg KG. Bei jüngeren Kindern, insbesondere im Alter von 1 Monat bis 3 Jahre, kann die benötigte Dosis höher sein (2,5 – 4 mg Propofol/kg KG).
Propofol-Lipuro 5 mg/ml ist zur Aufrechterhaltung einer Narkose kontraindiziert (siehe auch 4.3).
Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV werden niedrigere Dosierungen empfohlen. (siehe Abschnitt 4.4).

- ***Sedierung von Erwachsenen bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen***

Zur Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen sind die Dosierung und Verabreichungsrate anhand der klinischen Zeichen der Sedierung zu titrieren. Im Allgemeinen werden zu Beginn der Sedie-

rung 0,5 – 1 mg Propofol pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 1 – 5 Minuten verabreicht. Bei der Aufrechterhaltung wird die Dosierung durch die gewünschte Tiefe der Sedierung bestimmt (beispielsweise durch Verwendung einer Spritzenpumpe) und liegt im Allgemeinen zwischen 1,5 und 4,5 mg Propofol pro kg Körpergewicht pro Stunde. Wenn eine rasche Vertiefung der Sedierung notwendig wird, können zusätzlich 10 – 20 mg Propofol (2 – 4 ml Propofol-Lipuro 5 mg/ml) als Bolus injiziert werden.
Bei Patienten über 55 Jahren und bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können eine niedrigere Dosierung von Propofol-Lipuro 5 mg/ml und eine langsamere Verabreichung notwendig sein.

- ***Einleitung der Sedierung bei Kindern ab 1 Monat bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen***

Die Dosierung und die Dosierungsintervalle werden nach der erforderlichen Tiefe der Sedierung und des klinischen Ansprechens gewählt. Für die Einleitung der Sedierung ist bei den meisten pädiatrischen Patienten eine Dosis von 1 – 2 mg Propofol/kg KG erforderlich.
Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können geringere Dosen erforderlich sein.

Art und Dauer der Anwendung

- ***Art der Anwendung***

Intravenöse Anwendung

Propofol-Lipuro 5 mg/ml wird intravenös entweder unverdünnt injiziert oder nach Verdünnung mit Glukoselösung, 50 mg/ml (5% w/v), Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9% w/v) als kontinuierliche Infusion verabreicht.
Die Behältnisse sind vor Gebrauch zu schütteln.
Vor der Anwendung ist der Ampullenhals mit medizinischem Alkohol zu reinigen (Spray oder getränkte Tupfer). Angebrochene Behältnisse sind nach der Benutzung zu verwerfen.
Propofol-Lipuro 5 mg/ml enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und begünstigt das Wachstum von Mikroorganismen. Deshalb muss Propofol-Lipuro 5 mg/ml unmittelbar nach Öffnen der Ampulle unter aseptischen Bedingungen in eine sterile Spritze aufgezogen werden.
Mit der Verabreichung muss unverzüglich begonnen werden. Sowohl für Propofol-Lipuro 5 mg/ml als auch für die Applikationsvorrichtung ist während der gesamten Verabreichung strenge Asepsis einzuhalten.
Der Inhalt einer Ampulle Propofol-Lipuro 5 mg/ml sowie jeder Spritze, die Propofol-Lipuro 5 mg/ml enthält, ist nur zur ***einmaligen*** Anwendung ***bei einem*** Patienten bestimmt.
Wenn Infusionssets mit Filtern benutzt werden, müssen die Filter lipidpermeabel sein.

Verabreichung von unverdünntem Propofol-Lipuro 5 mg/ml

Wenn Propofol-Lipuro 5 mg/ml kontinuierlich gegeben wird, sollte die Verabreichungsrate immer durch ein geeignetes Gerät – beispielsweise eine Spritzenpumpe – kontrolliert werden. Etwaige Reste von Propofol-Lipuro 5 mg/ml, die nach dem Ende der Verabreichung verbleiben, müssen verworfen werden.

Infusion von verdünntem Propofol-Lipuro 5 mg/ml

Bei Infusion von verdünntem Propofol-Lipuro 5 mg/ml ist eine Bürette, ein Tropfenzähler, eine Spritzenpumpe oder eine volumetrische Pumpe einzusetzen, um die Infusionsrate kontrollieren zu können und die versehentliche unkontrollierte Infusion größerer Mengen von verdünntem Propofol-Lipuro 5 mg/ml zu vermeiden.
Die maximale Verdünnung beträgt 1 Teil Propofol-Lipuro 5 mg/ml mit 4 Teilen Glukoselösung 50 mg/ml (5% w/v) oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9% w/v) (Mindestkonzentration 1 mg Propofol/ ml).
Geeignete Verdünnungsmittel sind im Abschnitt 6.6 aufgeführt.
Zur Reduzierung des Injektionsschmerzes bei der initialen Injektion kann Propofol-Lipuro 5 mg/ml mit Lidocain gemischt werden (ein Teil konservierungsmittelfreier Lidocain-Injektionslösung 10 mg/ml (1%) mit 40 Teilen Propofol-Lipuro 5 mg/ml.
Die Muskelrelaxantien Atracurium und Mivacurium sollten nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie Propofol-Lipuro 5 mg/ml verabreicht werden.

- ***Dauer der Anwendung***

Propofol-Lipuro 5 mg/ml darf maximal 1 Stunde lang verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Propofol-Lipuro 5 mg/ml ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegenüber Erdnuss oder Soja.
Propofol-Lipuro 5 mg/ml ist kontraindiziert:

- zur Aufrechterhaltung der Narkose
- bei Kindern zur Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen
- zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit sind für diese Altersgruppen nicht nachgewiesen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Propofol sollte von in der Anästhesie Ausgebildeten gegeben werden (oder gegebenenfalls von Ärzten, die in der Betreuung von Patienten auf Intensivstationen ausgebildet wurden).
Die Patienten sollten ständig überwacht werden und die Ausrüstung für das Freihalten der Atemwege des Patienten, künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr und andere Hilfsmittel für die Reanimation sollten zu jeder Zeit bereit gehalten werden. Propofol darf nicht von der Person, die den diagnostischen oder operativen Eingriff durchführt, verabreicht werden.

Über den Missbrauch und die Abhängigkeit von Propofol, überwiegend durch bzw. von medizinischem Fachpersonal, wurde berichtet. Wie bei anderen Allgemeinanästhetika kann die Gabe von Propofol ohne Überwachung der Atemwege zu tödlichen respiratorischen Komplikationen führen.
Wenn Propofol zur Wachnarkose, für chirurgische und diagnostische Verfahren verabreicht wird, sollten die Patienten kontinuierlich auf frühe Anzeichen von Hypotonie, Obstruktion der Atemwege und Sauerstoffentsättigung überwacht werden.
Bei wiederholten Bolusinjektionen zur Einleitung einer Anästhesie sollten höchstens 150 mg Fett/kg Körpergewicht und Stunde verabreicht werden – das entspricht 1,5 ml Propofol-Lipuro 5 mg/ml pro kg Körpergewicht und Stunde.
Wenn Propofol zur Sedierung während operativer Eingriffe verwendet wird, können wie bei anderen Sedativa unwillkürliche Bewegungen des Patienten auftreten. Während Eingriffen, die Unbeweglichkeit erfordern, können diese Bewegungen gefährlich für die Operationsstelle sein.
Ein ausreichender Zeitraum ist vor der Entlassung des Patienten erforderlich, um eine vollständige Erholung nach der Anwendung von Propofol zu gewährleisten. Sehr selten kann die Verwendung von Propofol mit der Entwicklung einer zeitweisen postoperativen Bewusstlosigkeit einhergehen, die mit einer Erhöhung des Muskeltonus verbunden sein kann. Dieser kann, muss aber nicht, ein zeitweiliger Wachzustand vorausgehen. Obwohl eine spontane Erholung eintritt, sollte der bewusstlose Patient angemessen versorgt werden.
Eine durch Propofol induzierte Beeinträchtigung ist in der Regel nach mehr als 12 Stunden nicht mehr nachweisbar. Die Wirkungen von Propofol, der Eingriff, Begleitmedikation, Alter und Zustand des Patienten sollten berücksichtigt werden, bevor Patienten Empfehlungen gegeben werden:

- zur Ratsamkeit beim Verlassen des Verabreichungsortes begleitet zu sein,
- zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme von anspruchsvollen oder gefährlichen Aufgaben wie Autofahren,
- zum Einsatz von anderen Mitteln, die sedierend wirken können (z.B. Benzodiazepine, Opiate, Alkohol).

Wie auch bei anderen intravenös verabreichten Anästhetika ist Vorsicht angebracht bei Patienten mit Herz-, Atem-, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sowie hypovolämischen oder geschwächten Patienten.
Die Propofol-Clearance ist vom Blutfluss abhängig. Deshalb wird bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das Herzzeitvolumen verringern, die Propofol-Clearance ebenfalls reduziert.
Propofol besitzt keine vagolytischen Eigenschaften und wurde mit Berichten über Bradykardie (gelegentlich profund) und auch Asystolie in Verbindung gebracht. Die intravenöse Verabreichung eines Anticholinergikums vor der Einleitung der Allgemeinanästhesie sollte in Erwägung gezogen werden, besonders in Situationen, in denen ein vorherrschender Vagotonus wahrscheinlich ist oder, wenn Propofol zusammen mit anderen Arzneimittel verabreicht wird, die evtl. eine Bradykardie auslösen können.
Wenn Propofol bei epileptischen Patienten angewendet wird, kann das Risiko von Krämpfen bestehen.
Entsprechende Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit Störungen des Fettstoffwechsels und bei anderen Erkrankungen, bei denen Fettemulsionen mit Vorsicht angewendet werden müssen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Propofol bei Neugeborenen wird nicht empfohlen, da diese Patientengruppe nicht ausreichend untersucht wurde. Pharmakokinetische Daten (siehe 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 Überdosierung auftreten und zu schwerwiegender Herz-Kreislauf-Depression führen.
Propofol darf bei Patienten im Alter von 16 Jahren oder jünger zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Propofol für die Sedierung in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen sind (siehe Abschnitt 4.3).

Empfehlungen zur Handhabung auf der Intensivstation

Die Anwendung von Propofol zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung wurde mit möglicherweise tödlich verlaufenden metabolischen Störungen und Organversagen in Verbindung gebracht. Es wurde über Kombinationen der folgenden Nebenwirkungen berichtet: Metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Hepatomegalie, Nierenversagen, Hyperlipidämie, Herzrhythmusstörungen, EKG vom Brugada-Typ (Hebung der ST-Strecke und gewölbte T-Welle) und rasch progredientes Herzversagen, das für gewöhnlich nicht auf inotrope unterstützende Behandlung ansprach. Kombinationen dieser Nebenwirkungen werden als Propofol-Infusions-Syndrom bezeichnet.
Diese Ereignisse wurden überwiegend bei Patienten mit schwerwiegenden Kopfverletzungen sowie bei Kindern mit Atemwegsinfektionen beobachtet, denen höhere Dosen verabreicht wurden als für die Sedierung Erwachsener im Rahmen einer Intensivbehandlung empfohlen.
Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung dieser Nebenwirkungen scheinen folgende Faktoren zu sein: verminderte Sauerstoffzufuhr im Gewebe, schwerwiegende neurologische Verletzung und/oder Sepsis, hohe Dosen eines oder mehrerer der folgenden Arzneimittel – Vasokonstriktoren, Steroide, Inotropika und/oder Propofol (für gewöhnlich nach Dosierung mit mehr als 4 mg/kg/h über mehr als 48 Stunden).
Auf das Auftreten der genannten Ereignisse bei Patienten mit den oben erwähnten Risikofaktoren ist sorgfältig zu achten. Bei Auftreten der oben erwähnten Anzeichen ist die Dosierung unverzüglich zu vermindern oder Propofol abzusetzen. Alle Sedativa und Therapeutika, die auf der Intensivstation (ITS) verwendet werden, sollten titriert werden, um optimale Sauerstoffzufuhr und hämodynamische Parameter aufrecht zu erhal-

ten. Im Fall solcher Änderungen der Behandlung ist bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellem Druck (ICP) die Hirndurchblutung durch geeignete Maßnahmen zu unterstützen. Behandelnde Ärzte müssen daher darauf achten, dass eine Dosierung von 4 mg /kg /h möglichst nicht überschritten wird.
Entsprechende Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit Störungen des Fettstoffwechsels und bei anderen Erkrankungen, bei denen Fettemulsionen mit Vorsicht angewendet werden müssen.
Es wird empfohlen, die Lipidwerte im Blut zu überwachen, wenn Propofol bei Patienten angewendet wird, bei denen man von einem besonderen Risiko einer Fettüberladung ausgeht. Die Verabreichung von Propofol sollte entsprechend angepasst werden, wenn die Überwachung zeigt, dass das Fett nicht ausreichend aus dem Körper ausgeschieden wird. Wenn der Patient gleichzeitig andere intravenöse Lipide erhält, sollte die Menge reduziert werden, um die Fettmenge, die als Teil der Propofol- Formulierung infundiert wird, zu berücksichtigen. 1,0 ml Propofol-Lipuro 5 mg/ml enthält 0,1 g Fett.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Behandlung von Patienten mit Mitochondriopathien ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten kann es bei einer Narkose, Operation und im Rahmen der Intensivbehandlung zu einer Verschlimmerung der Erkrankung kommen. Für solche Patienten werden die Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur, die Versorgung mit Kohlenhydraten und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr empfohlen. Frühe Anzeichen für eine Verschlimmerung einer Mitochondriopathie können denen eines Propofol-Infusions-Syndroms ähneln.
Propofol-Lipuro 5 mg/ml enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und begünstigt das Wachstum von Mikroorganismen.
Bei der Entnahme muss Propofol unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle unter aseptischen Bedingungen in eine sterile Spritze oder Verabreichungsapparatur aufgezogen werden. Mit der Verabreichung muss unverzüglich begonnen werden. Während der Infusionszeit muss sowohl für Propofol als auch für das Infusionssystem Asepsis eingehalten werden. Jegliche Infusionslösungen, die zu der Propofol-Infusionsleitung hinzugefügt werden, müssen in der Nähe der Kanüle verabreicht werden. Wenn Infusionssets mit Filtern benutzt werden, müssen die Filter lipidpermeabel sein.
Propofol und jede Spritze mit Propofol sind für den einmaligen Gebrauch an einem einzelnen Patienten bestimmt. In Übereinstimmung mit den festgelegten Leitlinien für andere Lipid-Emulsionen darf eine einzelne Infusion von Propofol 12 Stunden nicht überschreiten. Am Ende des Eingriffs oder nach 12 Stunden, je nachdem, was eher erreicht wird, müssen sowohl das Behältnis mit Propofol als auch die Infusionsleitung verworfen und entsprechend ersetzt werden.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium je 20 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Propofol wurde zusammen mit Spinal- und Epiduralanästhesie und mit den üblichen Prämedikationen, neuromuskulären Blockern, Inhalationsanästhetika und Analgetika verwendet, wobei keine pharmakologischen Inkompatibilitäten auftraten. Niedrigere Dosen Propofol können erforderlich sein, wenn eine Vollnarkose oder Sedierung als Ergänzung zu einer Regionalanästhesie verwendet wird. Eine ausgeprägte Hypotonie wurde nach Einleitung einer Narkose mit Propofol bei Patienten, die mit Rifampicin behandelt wurden, berichtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Propofol während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Propofol darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, außer, dies ist absolut erforderlich. Propofol passiert die Plazenta und kann beim Neugeborenen eine Depression der Vitalfunktionen hervorrufen. Propofol kann jedoch während eines Schwangerschaftsabbruchs verwendet werden.

Stillzeit

Untersuchungen an stillenden Müttern haben gezeigt, dass Propofol in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Daher sollten Frauen für 24 Stunden nach der Anwendung von Propofol nicht stillen. Die während dieser Zeit gebildete Milch sollte verworfen werden.

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

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Fähigkeit zur Ausübung von anspruchsvollen Aufgaben, wie zum Beispiel ein Fahrzeug zu lenken und das Bedienen von Maschinen für einige Zeit nach der Anwendung von Propofol beeinträchtigt sein kann.
Durch Propofol verursachte Beeinträchtigungen sind im Allgemeinen nicht länger als 12 Stunden nachweisbar (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Die Einleitung und Aufrechterhaltung einer Anästhesie oder Sedierung mit Propofol ist im Allgemeinen sanft mit minimalen Anzeichen von Erregung. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind pharmakologisch vorhersehbare Nebenwirkungen eines Anästhetikums/Sedativums, wie zum Beispiel Hypotonie. Die Art, Schwere und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die bei Patienten, die Propofol erhalten, beobachtet werden, können im Zusammenhang mit dem Gesundheitszustand des Empfängers und dem operativen oder therapeutischen Eingriff stehen.

Tabelle der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten (<1/10.000)	Anaphylaxie – kann Angioödem, Bronchospasmus, Erythem und Hypotonie beinhalten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Metabolische Azidose (5), Hyperkalämie (5), Hyperlipidämie (5)
Psychiatrische Erkrankungen	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Euphorische Stimmung, Drogenmissbrauch und Drogenabhängigkeit(8)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig (≥1/100, <1/10)	Kopfschmerzen während der Aufwachphase
	Selten (≥1/10.000, <1/1.000)	Epileptiforme Bewegungen einschließlich Krampfanfälle und Opisthotonus während Einleitung, Aufrechterhaltung und Aufwachphase
	Sehr selten (<1/10.000)	Postoperative Bewusstlosigkeit
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Unwillkürliche Bewegungen
Herzerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Bradykardie (1)
	Sehr selten (<1/10.000)	Lungenödem
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Herzrhythmusstörungen (5), Herzversagen(5), (7)
Gefäßerkrankungen	Häufig (≥1/100, <1/10)	Hypotonie (2)
	Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	Thrombose und Phlebitis an der Injektionsstelle
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig (≥1/100, <1/10)	Vorübergehende Apnoe während der Einleitung
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Atemdepression (dosisabhängig)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig (≥1/100, <1/10)	Übelkeit und Erbrechen während der Aufwachphase
	Sehr selten (<1/10.000)	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Hepatomegalie (5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Rhabdomyolyse (3), (5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten (<1/10.000)	Verfärbung des Urins nach Langzeitanwendung
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Nierenversagen (5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten (<1/10.000)	Sexuelle Enthemmung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥1/10)	Lokale Schmerzen bei der Einleitung (4)
	Sehr selten (<1/10.000)	Gewebenekrose (10) nach versehentlicher extravaskulärer Verabreichung
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Lokale Schmerzen und Schwellungen nach versehentlicher extravaskulärer Verabreichung
Untersuchungen	Häufigkeit nicht bekannt (9)	EKG vom Brugada-Typ (5), (6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr selten (<1/10.000)	Postoperatives Fieber

(1) Schwerwiegende Bradykardien sind selten. Es gab vereinzelt Berichte über eine Progression bis zur Asystolie.

(2) Gelegentlich kann eine Hypotonie den Einsatz von intravenösen Flüssigkeiten und eine Reduktion der Anwendungsrate von Propofol erfordern.

(3) Sehr selten wurde über Rhabdomyolyse berichtet, wenn Propofol in Dosen von mehr als 4 mg/kg/h im Rahmen einer Sedierung auf der Intensivstation gegeben wurde.

(4) Kann durch die Verwendung der größeren Venen des Unterarms und der Ellenbeuge minimiert werden. Lokale Schmerzen mit Propofol-Lipuro 5 mg/ml können auch durch die gleichzeitige Verabreichung von Lidocain vermindert werden.

(5) Kombinationen dieser Ereignisse, die als “Propofol-Infusions-Syndrom” bezeichnet werden, können bei schwerkranken Patienten beobachtet werden, die oftmals mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Ereignisse haben. Siehe auch Abschnitt 4.4.

(6) EGK vom Brugada-Typ - (Hebung der ST-Strecke und gewölbte T-Welle).

(7) Rasch fortschreitende Herzinsuffizienz (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Erwachsenen. Die Herzinsuffizienz sprach in solchen Fällen in der Regel nicht auf eine inotrope unterstützende Behandlung an.

(8) Missbrauch und Abhängigkeit von Propofol, vor allem durch bzw. von medizinischem Fachpersonal.
(9) Nicht bekannt, da aus den verfügbaren Daten klinischer Studien nicht abschätzbar
(10) Nekrose wurde bei beeinträchtigter Lebensfähigkeit des Gewebes berichtet.

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 kardiorespiratorischer Depression führen. Ein Atemstillstand sollte mit künstlicher Sauerstoff-Beatmung des Patienten behandelt werden. Die kardiovaskuläre Depression kann durch Tieflagerung des Kopfes und in schwerwiegenden Fällen durch die Gabe von Plasmaexpander und von gefäßverengenden Arzneimitteln behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Allgemeinanästhetika
ATC-Code: N01AX10

Wirkmechanismus, pharmakodynamische Wirkung

Nach intravenöser Injektion von Propofol-Lipuro 5 mg/ml setzt rasch die hypnotische Wirkung ein. Abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit beträgt die Einleitungszeit 30 - 40 Sekunden. Die Wirkdauer einer einzelnen Bolusgabe ist kurz (4 - 6 Minuten), da eine schnelle Metabolisierung und Ausscheidung erfolgt.
Bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien wurde keine klinisch relevante Kumulation von Propofol nach wiederholter Bolusinjektion beobachtet.
Die Patienten erlangen schnell das Bewusstsein wieder.
Während der Einleitung der Allgemeinanästhesie können gelegentlich Bradykardie und Hypotonie auftreten, die wahrscheinlich auf die fehlende vagolytische Wirkung von Propofol zurückzuführen sind. Die Herzkreislaufsituation normalisiert sich im Regelfall während der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie.
Der Grund für die Entwicklung von Propofol-Lipuro 5 mg/ml war die Reduktion von Schmerzen an der Injektionsstelle; diese Wirkung wurde in zwei klinischen Studien, eine an Kindern und eine an Erwachsenen, eindeutig nachgewiesen.
Im Vergleich zu Emulsionen mit rein langkettigen Triglyceriden führt die Emulgierung von Propofol mit einer Mischung aus mittel- und langkettigen Triglyceriden zu niedrigeren Konzentrationen von freiem Propofol in der wässrigen Phase. Durch diesen Unterschied lässt sich möglicherweise die reduzierte Schmerzhäufigkeit und -intensität erklären, die in komparativen klinischen Studien mit Propofol-Zubereitungen beobachtet wurde – insbesondere mit Propofol-Lipuro 5 mg/ml aufgrund der sehr niedrigen Konzentration von freiem Propofol.

Pädiatrische Patienten

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

Verteilung

Nach intravenöser Gabe bindet Propofol zu etwa 98% an Plasmaproteine.
Nach intravenöser Bolusapplikation fällt der initiale Blutspiegel von Propofol rasch ab, da es zu einer schnellen Verteilung in verschiedene Kompartimente kommt (α-Phase). Die Verteilungshalbwertzeit beträgt 2 - 4 Minuten.
Während der Eliminationsphase fällt der Blutspiegel langsamer ab. Die Eliminationshalbwertzeit der β-Phase liegt im Bereich von 30 – 60 Minuten. Daran anschließend wird ein drittes tiefes Kompartiment erkennbar, das die Rückverteilung von Propofol aus schwach durchbluteten Geweben wiedergibt.
Das zentrale Verteilungsvolumen beträgt 0,2 – 0,79 l/kg Körpergewicht, während das Steady-State-Verteilungsvolumen 1,8 – 5,3 l/kg Körpergewicht beträgt.

Biotransformation

Propofol wird hauptsächlich in der Leber durch Bildung von Glukuroniden von Propofol sowie Glukuroniden und Sulfatkonjugaten des entsprechenden Chinols, metabolisiert. Alle Metaboliten sind inaktiv.

Elimination

Propofol wird rasch im Körper abgebaut (Gesamtclearance ca. 2 l/min). Die Elimination erfolgt durch Metabolisierung, hauptsächlich in der Leber in Abhängigkeit vom Blutfluss. Im Vergleich zu Erwachsenen ist die Clearance bei Kindern höher. Während im Urin etwa 88% der applizierten Dosis als Metabolite ausgeschieden werden, finden sich ca. 0,3% unverändert im Urin wieder.

Kinder und Jugendliche:

Nach einer intravenösen Einzeldosis von 3 mg Propofol/kg stieg die Propofol-Clearance pro kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter wie folgt an: Die mittlere Clearance war bei Neugeborenen <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 Variabilität untereinander 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 mittlere Clearance von Propofol nach einer einzelnen Bolusgabe von 3 mg Propofol/kg 37,5 ml/min/kg bei Kindern im Alter von 4 – 24 Monaten (n=8), 38,7 ml/min/kg bei Kindern im Alter von 11 – 43 Monaten (n=6), 48 ml/min/kg bei Kindern im Alter von 1 – 3 Jahren (n=12) und 28,2 ml/min/kg bei Kindern im Alter von 4 – 7 Jahren (n=10). Im Vergleich betrug die mittlere Clearance bei Erwachsenen 23,6 ml/min/kg (n=6).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe 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.

Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit zeigten nach intramuskulärer Injektion Gewebeschäden im Injektionsbereich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Sojaöl (Ph.Eur.)
Mittelkettige Triglyceride
Glycerol
Eilecithin
Natriumoleat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen unmittelbar verwenden.

Nach vorschriftsmäßigem Verdünnen: Die Verabreichung von Verdünnungen muss unmittelbar nach der Zubereitung erfolgen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist in Glasampullen zu 20 ml erhältlich

Die Glasampullen sind aus farblosem Glas (Typ I) gemäß Pharm. Eur. hergestellt.

Packungsgrößen:

Glasampullen: 5 x 20 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Behältnisse sind vor Gebrauch zu schütteln.

Nur für den einmaligen Gebrauch bei einem Patienten. Eventuell verbleibende Reste des Inhalts sind stets zu verwerfen.

Sind nach dem Schütteln zwei Schichten sichtbar, darf das Produkt nicht verwendet werden.

Propofol-Lipuro 5 mg/ml darf nur mit den folgenden Produkten gemischt werden: Glukoselösung 50 mg/ml (5% w/v), Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9% w/v) und konservierungsmittelfreier Lidocain-Injektionslösung 10 mg/ml (1%) (siehe Abschnitt 4.2 unter „Infusion von verdünntem Propofol-Lipuro 5 mg/ml“).

Die gleichzeitige Verabreichung von Propofol-Lipuro 5 mg/ml mit Glukoselösung 50 mg/ml (5% w/v) oder Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9% w/v) über einen Y-Konnektor nahe der Injektionsstelle ist möglich.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

1–27991

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Jänner 2009 / 11. Oktober 2013

10. Stand der Information

Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.