

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

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 kurzwirkendes intravenöses Allgemeinanästhetikum, das indiziert ist zur

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Allgemeine Hinweise**

Propofol-Lipuro darf nur in Krankenhäusern oder 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 sofort zur Verfügung stehen. Die Sedierung während chirurgischer oder diagnostischer Maßnahmen mit Propofol-Lipuro und die chirurgische oder diagnostische 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 ist in der Regel die zusätzliche Gabe von Analgetika erforderlich.

Dosierung

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

Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen

Zur Narkoseeinleitung wird Propofol-Lipuro 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/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 Gesamtdosis von Propofol kann auf bis zu 1 mg/kg Körpergewicht reduziert werden. Bei diesen Patienten sollte die Verabreichung langsamer erfolgen (ungefähr 4 ml Propofol-Lipuro entsprechend 20 mg Propofol alle 10 Sekunden).

Einleitung einer Allgemeinanästhesie bei Kindern ab 1 Monat

Zur Narkoseeinleitung wird Propofol-Lipuro langsam gegen die Reaktion des Patienten 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 Körpergewicht. Bei jüngeren Kindern, insbesondere im Alter von 1 Monat bis 3 Jahre, kann die benötigte Dosis höher sein (2,5–4 mg Propofol/kg Körpergewicht).

Propofol-Lipuro 5 mg/ml ist zur Aufrechterhaltung einer Narkose kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

Kurzzeitige Sedierung und Einleitung einer Sedierung von Erwachsenen bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen

Zur Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen sind die Dosierung und die Verabreichungsrate entsprechend den klinischen Zeichen der Sedierung anzupassen. Für die Einleitung der Sedierung sind bei den meisten Patienten 0,5–1 mg Propofol/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 1–5 Minuten erforderlich. 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/kg Körpergewicht/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 Jahre und bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können eine niedrigere Dosierung von Propofol-Lipuro und eine langsamere Verabreichung notwendig sein.

Einleitung einer Sedierung von Kindern ab 1 Monat bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen

Die Dosierung und die Dosierungsintervalle werden 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 Propofol/kg Körpergewicht erforderlich.

Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können geringere Dosen erforderlich sein.

Art und Dauer der AnwendungArt der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Propofol-Lipuro wird unverdünnt injiziert oder nach Verdünnung mit Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 % w/v) oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 % w/v) als kontinuierliche Infusion angewendet (siehe auch Abschnitt 6.6).

Die Behältnisse sind vor Gebrauch zu schüteln.

Vor der Anwendung ist der Ampullenhals mit medizinischem Alkohol zu reinigen (Spray oder getränkte Tupfer). Angebrochene Behältnisse sind nach der Anwendung zu verwerfen.

Propofol-Lipuro enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und begünstigt das Wachstum von Mikroorganismen. Deshalb muss Propofol-Lipuro 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 als auch für das Infusionsbesteck muss während der gesamten Verabreichung Asepsis eingehalten werden.

Der Inhalt einer Ampulle Propofol-Lipuro sowie jeder Spritze, die Propofol-Lipuro enthält, ist nur zur **einmaligen** Anwendung **bei einem** Patienten bestimmt.

Die Zugabe von Arzneimitteln oder Lösungen in die laufende Infusion von Propofol-Lipuro muss in der Nähe der Kanüle erfolgen. Wenn Infusionssets mit Filtern verwendet werden sollen, müssen die Filter lipidpermeabel sein.

Verabreichung von unverdünntem Propofol-Lipuro

Bei kontinuierlicher Infusion von Propofol-Lipuro sollte die Verabreichungsrate immer durch ein geeignetes Gerät – beispielsweise eine Spritzenpumpe – kontrolliert werden. Reste von Propofol-Lipuro, die nach dem Ende der Verabreichung verbleiben, müssen verworfen werden.

Infusion von verdünntem Propofol-Lipuro

Bei Infusion von verdünntem Propofol-Lipuro ist eine Burette, ein Tropfenzähler, eine Spritzenpumpe oder eine volumetrische Pumpe einzusetzen, um die Infusionsrate zu kontrollieren und die versehentliche unkontrollierte Infusion größerer Mengen von verdünntem Propofol-Lipuro zu vermeiden. Die maximale Verdünnung beträgt 1 Teil Propofol-Lipuro mit 4 Teilen Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 % w/v) oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 % w/v) (Mindestkonzentration 1 mg Propofol/ml). Die Mischung sollte unter aseptischen Bedingungen unmittelbar vor Verabreichung zubereitet werden.

Zur Reduzierung des Injektionsschmerzes bei der initialen Injektion kann Propofol-Lipuro mit Lidocain gemischt werden (ein Teil konservierungsmittelfreie Lidocain-Injektions-

lösung 10 mg/ml (1%) mit 40 Teilen Propofol-Lipuro).

Die Muskelrelaxanzien Atracurium und Mivacurium sollten nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie Propofol-Lipuro verabreicht werden.

Dauer der Anwendung

Propofol-Lipuro 5 mg/ml darf maximal über einen Zeitraum von 1 Stunde angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Propofol-Lipuro 5 mg/ml ist kontraindiziert:

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit sind für diese Anwendungsgebiete nicht nachgewiesen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Propofol sollte von anästhesiologisch ausgebildeten verabreicht werden (oder gegebenenfalls von intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten).

Die Patienten sollten ständig überwacht werden und die Ausrüstung für das Freihalten der Atemwege, künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr und andere Hilfsmittel für die Reanimation sollten zu jeder Zeit bereitgehalten 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/kg Körpergewicht/Stunde.

Wenn Propofol zur kurzfristigen 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 (siehe auch Abschnitt 4.2).

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 Arzneimitteln 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.

Bei Patienten mit Hypoproteinämie kann aufgrund eines erhöhten Anteils an ungebundenem Propofol ein höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse bestehen. Bei diesen Patienten wird eine Dosisreduzierung empfohlen.

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 Überdosierung auf-

treten 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

Die Anwendung von Propofol zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung (siehe Abschnitt 4.3) 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 anspruch. Kombinationen dieser Nebenwirkungen werden als **Propofol-Infusions-Syndrom** bezeichnet.

Haupttrisikofaktoren 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).

Der verordnende Arzt sollte sich dieser möglichen unerwünschten Wirkungen bei Patienten mit den oben beschriebenen Risikofaktoren bewusst sein und sofort die Anwendung von Propofol abbrechen, wenn Anzeichen der oben beschriebenen Symptome auftreten.

Entsprechende Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit Störungen des Fettstoffwechsels und bei anderen Erkrankungen, bei denen Fettemulsionen mit Vorsicht angewendet werden müssen.

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 enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel und begünstigt das Wachstum von Mikroorganismen.

Bei der Entnahme muss Propofol unter aseptischen Bedingungen unmittelbar nach Öffnen der Ampulle in eine sterile Spritze oder Verabreichungsapparatur aufgezogen werden. Mit der Verabreichung muss unverzüglich begonnen werden. Sowohl für Propofol als auch für das Infusionssystem muss während der Infusionszeit Asepsis eingehalten werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 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.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln wie Arzneimitteln zur Prämedikation, Inhalationsanästhetika und Analgetika kann die sedierenden, anästhetischen und kardiorespiratorisch dämpfenden Wirkungen von Propofol verstärken. Eine ausgeprägte Hypotonie wurde nach Einleitung einer Narkose mit Propofol

bei Patienten, die mit Rifampicin behandelt wurden, berichtet.

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.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

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 Autofahren 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

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten (< 1/10.000)	Anaphylaxie bis hin zu anaphylaktischem Schock – kann Angioödem, Bronchospasmus, Erythem und Hypotonie beinhalten
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Metabolische Azidose (5), Hyperkaliämie (5), Hyperlipidämie (5)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Sehr selten (< 1/10.000)	Sexuelle Enthemmung
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Euphorische Stimmung, Drogenmissbrauch und Drogenabhängigkeit (8)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	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
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Bradykardie (1)
	Sehr selten (< 1/10.000)	Lungenödem
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Herzrhythmusstörungen (5), Herzstillstand, Herzversagen (5), (7)
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Hypotonie (2)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Vorübergehende Apnoe während der Einleitung
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Atemdepression (dosisabhängig)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Übelkeit und Erbrechen während der Aufwachphase
	Sehr selten (< 1/10.000)	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Hepatomegalie (5)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Rhabdomyolyse (3), (5)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Priapismus
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Sehr selten (< 1/10.000)	Verfärbung des Urins nach Langzeitanwendung
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Nierenversagen (5)

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (≥ 1/10)	Lokale Schmerzen bei der Einleitung (4)
	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Thrombose an der Injektionsstelle und Phlebitis an der Injektionsstelle
	Sehr selten (< 1/10.000)	Gewebenekrose (10) nach versehentlicher extravaskulärer Verabreichung (11)
	Häufigkeit nicht bekannt (9)	Lokale Schmerzen, Schwellungen und Entzündungen nach versehentlicher extravaskulärer Verabreichung (11)
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 Verabreichungsgeschwindigkeit von Propofol erfordern.
 (3) Sehr selten wurde über Rhabdomyolyse berichtet, wenn Propofol in Dosen von mehr als 4 mg/kg/h zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung gegeben wurde.
 (4) Kann durch die Verwendung der größeren Venen des Unterarms und der Ellenbeuge minimiert werden. Lokale Schmerzen mit Propofol-Lipuro 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.
 (11) Behandlung erfolgt symptomatisch und kann Immobilisierung und, sofern möglich, Höherlegen der betroffenen Gliedmaße, Kühlung, engmaschige Beobachtung und bei Bedarf Konsultation eines Chirurgen beinhalten.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine versehentliche Überdosierung kann zu kardiorespiratorischer Depression führen.

Behandlung

Eine Atemdepression sollte durch künstliche Beatmung mit Sauerstoff behandelt werden. Die kardiovaskuläre Depression kann durch Tieflagerung des Kopfes und in schwerwiegenden Fällen durch die Gabe von Plasmaexpandern 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 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 oder nach Infusion beobachtet.

Die Patienten erlangen schnell das Bewusstsein wieder.

Während der Einleitung der Narkose treten gelegentlich Bradykardie und Hypotonie auf, die wahrscheinlich auf die fehlenden vagolytischen Eigenschaften zurückzuführen sind. Die Herz-Kreislauf-Situation normalisiert sich in der Regel während der Aufrechterhaltung der Narkose.

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.

Kinder und Jugendliche

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

Resorption

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

Verteilung

Der Blutspiegel von Propofol nach intravenöser Bolusapplikation fällt initial rasch ab, da es zu einer schnellen Verteilung in verschiedene Kompartimente kommt (α-Phase). Die Verteilungshalbwertszeit wurde mit 2–4 Minuten berechnet.

Während der Eliminationsphase fällt der Blutspiegel langsamer ab. Die Eliminationshalbwertszeit 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 pädiatrischen Patienten höher. Während im Urin etwa 88 % der applizierten Dosis als Metabolite ausgeschieden werden, finden sich nur 0,3 % unverändert im Urin wieder.

Kinder und Jugendliche

Nach einer intravenösen Einzeldosis von 3 mg/kg stieg die Propofol-Clearance pro kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter wie folgt an: Die mediane 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 mediane Clearance von Propofol nach einer einzelnen Bolusgabe von 3 mg/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 mediane 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 Potenzial wurden nicht durchgeführt.

In veröffentlichten tierexperimentellen Studien (auch an Primaten) mit Dosierungen, die zu einer leichten bis mittelschweren Nar-kose führen, wurde gezeigt, dass die Anwendung von Anästhetika in der Phase schnellen Hirnwachstums oder der Synaptogenese zu Zellverlusten im sich entwickelnden Gehirn führt, die mit anhaltenden kognitiven Defiziten verbunden sein können. Die klinische Bedeutung dieser nicht-klinischen Befunde ist nicht bekannt.

Eine teratogene Wirkung wurde nicht beobachtet.

Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit zeigten nach intramuskulärer Injektion Gewebeschäden im Bereich der Injektionsstelle.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Sojaöl (Ph. Eur.), Mittelkettige Triglyceride, Glycerol, Phospholipide aus Eiern zur Injektion, 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 Anbruch sofort verwenden.

Nach vorschriftsmäßiger Verdünnung sofort verwenden.

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 mit 20 ml erhältlich.
Die Glasampullen sind aus farblosem Glas (Typ I) gemäß Ph. Eur. hergestellt.

Packungsgrößen:
Glasampullen: 5 × 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 beseitigen.

Die Behältnisse sind vor Gebrauch zu schütteln.

Nur zur einmaligen Anwendung bei einem Patienten. Nach der ersten Anwendung verbleibender Restinhalt muss verworfen werden.

Wenn nach dem Schütteln zwei Schichten erkennbar sind, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Propofol-Lipuro darf nur mit den folgenden Arzneimitteln gemischt werden: Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 % w/v), Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 % w/v) und konservierungsmittelfreie Lidocain-Injektionslösung 10 mg/ml (1 %) (siehe Abschnitt 4.2, Unterabschnitt „Infusion von verdünntem Propofol-Lipuro“).

Die gleichzeitige Verabreichung von Propofol-Lipuro mit Glucose-Infusionslösung 50 mg/ml (5 % w/v) oder Natriumchlorid-Infusionslösung 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

Postanschrift

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Deutschland

Telefon: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

69927.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. Januar 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt