

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Propofol Baxter 2 % (20 mg/ml) MCT Emulsion zur Injektion/Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Emulsion zur Injektion/Infusion enthält 20 mg Propofol

Jede Durchstechflasche mit 50 ml enthält 1000 mg Propofol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Emulsion zur Injektion/Infusion enthält: Raffiniertes Sojaöl (Ph.Eur.) 50 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Injektion/Infusion.

Weißer milchiger Öl-in-Wasser-Emulsion.

Osmolalität: 250 bis 390 mOsmol/kg. PH-Wert: zwischen 6,0 und 8,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Propofol Baxter ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Propofol Baxter darf nur von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verabreicht werden. Die Sedierung oder Narkose mit Propofol Baxter und der chirurgische oder diagnostische Eingriff dürfen nicht von derselben Person vorgenommen werden.

Die Herz-Kreislauf- und die Atemfunktion sollten kontinuierlich überwacht werden (z. B. EKG, Pulsoxymetrie).

Die übliche Ausstattung für eventuelle Zwischenfälle bei der Narkose oder Sedierung muss jederzeit einsatzbereit sein.

Die Dosierung sollte individuell unter Beachtung der Prämedikation der Reaktion des Patienten angepasst werden.

In der Regel ist die zusätzliche Gabe von Analgetika erforderlich.

Bolusgaben mit Propofol Baxter werden nicht empfohlen.

Narkose bei Erwachsenen:

Narkoseeinleitung:

Zur Narkoseeinleitung wird Propofol Baxter, titriert mit einer Geschwindigkeit von 20 - 40 mg Propofol alle 10 Sekunden, mittels Infusionsspritzenpumpe verabreicht bis zum Eintritt der Bewusstlosigkeit.

Die meisten Erwachsenen unter 55 Jahren dürften in der Regel eine Gesamtdosierung von 1,5 - 2,5 mg Propofol/kg KG benötigen.

Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV, insbesondere bei kardialer Vorschädigung, und bei älteren Patienten kann eine Verringerung der Gesamtdosis von Propofol Baxter auf bis zu 1 mg Propofol/kg KG erforderlich sein, wobei Propofol Baxter mit einer langsameren Infusionsgeschwindigkeit (ungefähr 20 mg Propofol alle 10 Sekunden) verabreicht wird.

Narkoseaufrechterhaltung:

Bei der Aufrechterhaltung der Narkose mittels kontinuierlicher Infusion müssen Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit individuell angepasst werden. In der Regel liegt die Dosierung bei 4 - 12 mg Propofol/kg KG/h, um eine zufriedenstellende Anästhesie aufrechtzuerhalten.

Bei älteren Patienten, bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder mit Hypovolämie und bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV kann die Dosis von Propofol Baxter auf bis zu 4 mg Propofol/kg KG/h verringert werden.

Narkose bei Kindern ab 3 Jahren

Narkoseeinleitung

Zur Narkoseeinleitung wird Propofol Baxter langsam titriert, bis die klinischen Zeichen den Beginn der Narkose 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, kann die benötigte Dosis höher sein (2,5 - 4 mg Propofol/kg KG). Bei Patienten der Risikogruppe ASA III und IV werden geringere Dosen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Aufrechterhaltung der Narkose

Die Aufrechterhaltung der benötigten Anästhesietiefe kann durch die Gabe von Propofol Baxter mittels Infusion erfolgen. Die erforderlichen Dosierungsraten variieren beträchtlich unter den Patienten, doch mit Dosen im Bereich von 9 - 15 mg Propofol/kg KG/h wird in der Regel eine zufriedenstellende Narkose erreicht. Bei jüngeren Kindern kann die benötigte Dosis höher sein. Bei Patienten der Risikogruppe ASA III und IV werden geringere Dosen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Über die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren liegen noch keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Sedierung von Patienten über 16 Jahren im Rahmen der Intensivbehandlung:

Zur Sedierung von beatmeten Patienten während der Intensivbehandlung sollte Propofol Baxter als kontinuierliche Infusion verabreicht werden. Die Dosis richtet sich nach der gewünschten Tiefe der Sedierung. Normalerweise werden bei Dosierungen im Bereich von 0,3 bis 4,0 mg Propofol/kg KG/h die gewünschten Sedierungstiefen erreicht (siehe Abschnitt 4.4).

Propofol Baxter darf nicht zur Sedierung von Kindern im Alter von 16 Jahren oder jünger im Rahmen der Intensivbehandlung angewendet werden

Die Verabreichung von Propofol Baxter mittels TCI-System wird nicht für die Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung empfohlen.

Sedierung von Erwachsenen bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen:

Während der Verabreichung von Propofol Baxter muss der Patient kontinuierlich auf Anzeichen von Blutdruckabfall, Atemwegsobstruktion und Sauerstoffmangel überwacht und die übliche Notfallausstattung für Zwischenfälle bereitgehalten werden.

Zur Einleitung werden im Allgemeinen 0,5 - 1,0 mg Propofol/kg KG über 1 - 5 Minuten verabreicht. Zur Aufrechterhaltung wird die Dosierung durch die gewünschte Tiefe der Sedierung bestimmt und liegt im Allgemeinen zwischen 1,5 und 4,5 mg Propofol/kg KG/h.

Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können eine langsamere Verabreichung und eine niedrigere Dosierung erforderlich sein. Auch bei Patienten über 55 Jahren kann eine niedrigere Dosierung notwendig sein.

Hinweis

Bei älteren Patienten sind zur Einleitung einer Narkose mit Propofol Baxter geringere Dosen erforderlich. Dabei sollten der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten berücksichtigt werden. Die verringerte Dosis sollte langsamer verabreicht und entsprechend der Reaktion titriert werden.

Auch bei der Anwendung von Propofol Baxter zur Aufrechterhaltung einer Narkose und zur Sedierung sollten die Infusionsrate und die gewählte Propofolkonzentration im Blut verringert werden.

Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV ist eine weitere Erniedrigung der Dosis und der Infusionsrate erforderlich. Älteren Patienten sollten keine Bolusinjektionen (einzeln oder mehrfach) verabreicht werden, da Kreislauf- und Atemdepression die Folge sein können.

Sedierung von Kindern ab 3 Jahren bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen

Die Dosierung und die Dosierungsintervalle werden nach der erforderlichen 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 KG erforderlich. Die Aufrechterhaltung der Sedierung erfolgt durch Titration von Propofol Baxter per Infusion bis zur gewünschten Sedierungstiefe. Bei den meisten Patienten sind 1,5 - 9 mg Propofol/kg KG/h erforderlich. Bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können geringere Dosen erforderlich sein.

Propofol Baxter darf nicht zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung bei Kindern im Alter von 16 Jahren oder jünger angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Durchstechflasche ist vor Gebrauch zu schütteln.

Propofol Baxter enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel, und aufgrund seiner Zusammensetzung wird das Wachstum von Mikroorganismen begünstigt. Die Emulsion muss **unverzüglich** verwendet werden.

Sowohl für Propofol Baxter als auch für das verwendete Infusionsbesteck ist während der laufenden Infusion strenge Asepsis einzuhalten. Die Zugabe von Arzneimitteln oder Flüssigkeiten in die laufende Infusion von Propofol Baxter hat in der Nähe der Kanüle zu erfolgen.

Bei der Verwendung von Propofol Baxter dürfen keine Bakterienfilter benutzt werden.

Wie bei Fettemulsionen üblich, darf die Dauer einer Infusion von Propofol Baxter aus **einem** Infusionssystem 12 Stunden nicht überschreiten. Bei Infusionsende, spätestens aber nach 12 Stunden, dürfen Reste von Propofol Baxter und das Infusionssystem nicht weiterverwendet werden; gegebenenfalls muss das Infusionssystem erneuert werden.

Propofol Baxter darf nicht mit anderen Lösungen zur Injektion oder Infusion gemischt werden. Über ein Y-Stück in unmittelbarer Nähe der Injektionsstelle kann jedoch eine Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung, Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder kombinierte Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) und Glucose 40 mg/ml (4 %) Injektionslösung, und konservierungsmittelfreie Lidocain 10 mg/ml (1 %) Injektionslösung zusammen mit Propofol Baxter gegeben werden.

Zur Reduzierung des Injektionsschmerzes bei der Einleitung einer Narkose mit Propofol Baxter sollte die Verabreichung in eine größere Vene erfolgen oder es kann unmittelbar vor der Verabreichung Lidocain gespritzt werden.

Die Muskelrelaxantien Atracurium und Mivacurium sollten nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie Propofol Baxter verabreicht werden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche und das jeweilige Infusionssystem sind nur zur **einmaligen** Anwendung **bei einem** Patienten bestimmt.

Dauer der Anwendung

Propofol Baxter darf maximal 7 Tage bei einem Patienten angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Propofol Baxter darf *nicht* angewendet werden

- * bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile der Emulsion (siehe auch Abschnitt 4.4)
- * bei Kindern unter 3 Jahren zur Narkose,
- * bei Patienten im Alter von 16 Jahren oder jünger zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Anwendung von Propofol Baxter zur Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen muss der Patient kontinuierlich auf erste Anzeichen von Blutdruckabfall, Atemwegsobstruktion und Sauerstoffmangel überwacht werden.

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

Es wurde über Missbrauch und Abhängigkeit von Propofol, vorwiegend bei medizinischem Fachpersonal, berichtet. Wie bei allen Arzneimitteln zur Allgemeinanästhesie darf die Anwendung nicht ohne Atemwegssicherung erfolgen, ansonsten besteht die Gefahr tödlicher respiratorischer Komplikationen.

Nach der Propofol Baxter Anwendung ist vor der Entlassung die vollständige Erholung des Patienten von der Anästhesie sicherzustellen.

In Einzelfällen kann es im Zusammenhang mit der Anwendung von Propofol Baxter zu einer Phase

von postoperativer Bewusstlosigkeit kommen, die mit einem erhöhten Muskeltonus einhergehen kann. Ihr Auftreten ist unabhängig davon, ob der Patient zuvor wach war oder nicht. Obwohl das Bewusstsein spontan wiedererlangt wird, ist der bewusstlose Patient unter intensiver Beobachtung zu halten.

Die durch Propofol Baxter bedingten Beeinträchtigungen sind meist nicht länger als 12 Stunden zu beobachten. Bei der Aufklärung des Patienten über die Wirkung von Propofol Baxter und bei den folgenden Empfehlungen sollten die Art des Eingriffs, die Begleitmedikation, das Alter und der Zustand des Patienten mit in Betracht gezogen werden:

- Der Patient sollte nur in Begleitung nach Hause gehen.
- Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, wann handwerkliche oder Geschicklichkeit verlangende/ risikoreiche Tätigkeiten (z. B. das Führen eines Fahrzeugs) wieder ausgeführt werden können.
- Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme anderer sedierender Arzneimittel (z. B. Benzodiazepine, Opiate, Alkohol), die Beeinträchtigungen verlängern und verstärken kann.

Wie auch andere intravenöse Narkotika, sollte Propofol Baxter bei Patienten mit Herz-, Atem-, Nieren-, Leberfunktionsstörungen, Hypovolämie oder bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand langsamer als üblich verabreicht und mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Herz-, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie Hypovolämie sind möglichst vor der Verabreichung zu kompensieren.

Schwer kardial geschädigten Patienten muss Propofol Baxter mit entsprechender Vorsicht und unter intensiver Überwachung verabreicht werden.

Ein ausgeprägter Blutdruckabfall kann die Gabe von Plasmaersatzmitteln, gegebenenfalls gefäßverengenden Mitteln und eine langsamere Verabreichung von Propofol Baxter erforderlich machen. Bei Patienten mit verminderter koronarer oder zerebraler Durchblutung oder mit Hypovolämie sollte die Möglichkeit eines massiven Blutdruckabfalls in Betracht gezogen werden.

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 vagolytische Wirkung. Die Anwendung wurde mit dem Auftreten von Bradykardien mit gelegentlich schwerem Verlauf (Herzstillstand) in Zusammenhang gebracht. Deshalb sollte in Situationen, in denen ein hoher Vagotonus vorherrscht oder Propofol Baxter mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die die Herzfrequenz senken können, die intravenöse Verabreichung eines Anticholinergikums vor bzw. während einer Narkose mit Propofol Baxter erwogen werden.

Bei Anwendung von Propofol Baxter bei Personen mit Epilepsie kann möglicherweise ein Krampfanfall ausgelöst werden.

Vor einer wiederholten oder längeren (> 3 Stunden) Anwendung von Propofol bei kleinen Kindern (< 3 Jahre) und Schwangeren sollten Nutzen und Risiken der geplanten Prozedur berücksichtigt werden, da aus präklinischen Studien Berichte über Neurotoxizität vorliegen, siehe Abschnitt 5.3.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Propofol Baxter wird bei Neugeborenen nicht empfohlen, da diese Patientengruppe bisher 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 auftreten und zu schwerwiegender Herz-Kreislauf- und Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.8).

Propofol Baxter wird bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen, da eine entsprechende Titration von Propofol Baxter bei kleinen Kindern aufgrund des außerordentlich geringen benötigten Volumens nur schwer durchführbar ist.

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

Hinweise zur intensivmedizinischen Betreuung

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

Des Weiteren wurde auch über ein kombiniertes Auftreten der folgenden Nebenwirkungen berichtet: metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Hepatomegalie, Nierenversagen, Hyperlipidämie, Herzrhythmusstörung, Brugada-EKG (sattel- oder zeltförmige ST-Strecken-Hebungen der rechts präkordialen Ableitungen [V1-V3] und eingebuchtete T-Welle) und/oder rasch progredientem Herzversagen, das für gewöhnlich nicht durch unterstützende inotropische Therapiemaßnahmen zu behandeln war.

Die Kombination dieser Ereignisse wird auch als „Propofol-Infusionssyndrom“ bezeichnet.

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

Die folgenden Faktoren werden als wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Komplikation angenommen: Geringe Sauerstoffsättigung im Gewebe, schwere neurologische Schädigungen und/oder Sepsis; hohe Dosen eines oder mehrerer der im Folgenden aufgeführten Arzneimittel: Vasokonstriktoren, Steroide, Inotropika und/oder Propofol (für gewöhnlich bei Dosierungen von > 4 mg Propofol/kg KG/h über mehr als 48 h).

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. Alle Sedativa und Arzneimittel, die in der Intensivmedizin eingesetzt werden, sollten so titriert werden, dass die optimale Sauerstoffversorgung sichergestellt ist und die hämodynamischen Parameter optimal erhalten bleiben. Bei diesen Änderungen in der Therapie sollen Patienten mit erhöhtem intrakraniell Druck eine angemessene, die zerebrale Perfusion unterstützende Behandlung erhalten. Der behandelnde Arzt sollte darauf achten, dass die empfohlene Dosierung von 4 mg Propofol/kg KG/h möglichst nicht überschritten wird.

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

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

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen sollten mit Vorsicht behandelt werden. Diese Patienten

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

Propofol Baxter enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel, und aufgrund seiner Zusammensetzung wird das Wachstum von Mikroorganismen begünstigt.

Wird Propofol Baxter mit Lidocain zusammen verabreicht, ist zu beachten, dass Lidocain nicht bei hereditärer akuter Porphyrrie verabreicht werden darf.

Propofol Baxter enthält Sojaöl, welches sehr selten schwere allergische Reaktionen auslösen kann.

Propofol Baxter enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, so dass es als „nahezu natriumfrei“ gilt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Propofol Baxter ist kompatibel mit anderen in der Anästhesie verwendeten Mitteln (Prämedikation, Muskelrelaxantien, Inhalationsanästhetika, Analgetika, Lokalanästhetika). Bei regionalanästhesiologischen Verfahren können geringere Dosen von Propofol Baxter erforderlich sein. Anzeichen für schwerwiegende Wechselwirkungen ergaben sich bisher nicht.

Einige der genannten Mittel können den Blutdruck senken oder die Atmung beeinträchtigen, so dass es bei der Anwendung von Propofol Baxter zu additiven Effekten kommen kann. Bei Patienten, die mit Rifampicin behandelt wurden, ist über einen ausgeprägten Blutdruckabfall bei einer mit Propofol induzierten Anästhesie berichtet worden.

Bei einer zusätzlichen Opiatprämedikation kann Apnoe vermehrt und zeitlich verlängert auftreten.

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 sollte Propofol während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit angewendet werden. Propofol ist plazentagängig und kann bei Neugeborenen mit einer Depression der Vitalfunktionen in Zusammenhang gebracht werden (siehe auch Abschnitt 5.3). Propofol kann als Narkosemittel bei einem Schwangerschaftsabbruch eingesetzt werden.

Hohe Dosierungen (mehr als 2,5 mg Propofol/kg KG für die Einleitung bzw. 6 mg Propofol/kg KG/h für die Aufrechterhaltung der Anästhesie) sollten vermieden werden.

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Studien mit stillenden Frauen haben gezeigt, dass Propofol in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Mütter sollten daher für bis zu 24 Stunden nach der Gabe von Propofol mit dem Stillen aussetzen und die entsprechende Muttermilch verwerfen.

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

Nach der Verabreichung von Propofol Baxter sollte der Patient über einen angemessenen Zeitraum beobachtet werden.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Fähigkeit am Straßenverkehr teilzunehmen und Maschinen zu bedienen, einige Zeit nach der Verabreichung von Propofol Baxter eingeschränkt sein kann. Propofol Baxter-bedingte Beeinträchtigungen sind meist nicht länger als 12 Stunden zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient sollte nur in Begleitung nach Hause gehen und keinen Alkohol trinken.

4.8 Nebenwirkungen

Die Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen und die Sedierung mit Propofol ist in der Regel sanft, mit nur wenigen Anzeichen von Exzitation. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind pharmakologisch vorhersehbare Effekte von Narkotika/Sedativa, wie z. B. Hypotension und Atemdepression. Die Art, der Schweregrad und die Häufigkeit dieser Effekte, die bei Patienten bei Anwendung von Propofol beobachtet wurden, sind abhängig vom Gesundheitszustand der Patienten, der Art des Eingriffs, sowie den ergriffenen therapeutischen Maßnahmen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es wurden besonders die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Systemorganklassen	Häufigkeitsangaben	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie), die Angioödeme, Bronchospasmus, Erytheme und Hypotension beinhalten können
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Metabolische Azidose ⁵ , Hyperkaliämie ⁵ , Hyperlipidämie ⁵
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	euphorische Stimmung in der Aufwachphase, Arzneimittel-Missbrauch und Arzneimittel-Abhängigkeit ⁸
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Spontanbewegungen und Muskelzuckungen während der Narkoseeinleitung, Kopfschmerzen während der Aufwachphase
	Selten	Schwindelgefühl, Frösteln und Kälteempfindungen während der Aufwachphase, epilepsieähnliche Anfälle mit Krämpfen und Opisthotonus

		während Einleitung, Aufrechterhaltung und Aufwachphase (sehr selten um Stunden bis einige Tage verzögert)
	Sehr selten	postoperative Bewusstlosigkeit (siehe auch Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	unwillkürliche Bewegungen
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie ¹
	Sehr selten	Lungenödeme
	Nicht bekannt	Arrhythmien ⁵ , Herzversagen ^{5,7}
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotension ²
	Gelegentlich	Thrombose und Phlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Häufig	Hyperventilation und Husten während der Narkoseeinleitung, vorübergehende Apnoe während der Narkoseeinleitung
	Gelegentlich	Husten während der Aufrechterhaltung
	Selten	Husten während der Aufwachphase
	Nicht bekannt	Atemdepression (dosisabhängig)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Singultus während der Einleitung, Übelkeit und Erbrechen in der Aufwachphase
	Sehr selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatomegalie ⁵
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nicht bekannt	Rhabdomyolyse ^{3,5}
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Sehr selten	Verfärbung des Urins nach längerer Gabe von Propofol Baxter
	Nicht bekannt	Nierenversagen ⁵
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	sexuelle Enthemmtheit
	Nicht bekannt	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	lokale Schmerzen bei der ersten Injektion ⁴
	Häufig	Hitzewallungen während der Narkoseeinleitung
	Sehr selten	schwere Gewebereaktionen und Gewebnekrosen ⁹ nach versehentlicher extravaskulärer Applikation
	Nicht bekannt	Lokale Schmerzen, Schwellung nach versehentlicher extravaskulärer Applikation
Untersuchungen	Nicht bekannt	Brugada-EKG ^{5,6}
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr selten	postoperatives Fieber

Nach gleichzeitiger Gabe von Lidocain können folgende Nebenwirkungen auftreten: Schwindel, Erbrechen, Benommenheit, Konvulsionen, Bradykardie, Arrhythmien und Schock.

Sojaöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

¹ Schwere Bradykardien sind selten, es wurde in einzelnen Fällen von einer Progression bis hin zur Asystolie berichtet.

² Gelegentlich kann ein Blutdruckabfall Volumenersatz und die Reduktion der Applikationsgeschwindigkeit von Propofol Baxter nötig machen.

³ Sehr selten wurde über Rhabdomyolyse berichtet, wenn Propofol Baxter zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung in höheren Dosen als 4 mg Propofol/kg KG/h verabreicht wurde.

⁴ Weitgehend vermeidbar durch die gleichzeitige Verabreichung von Lidocain und durch Verabreichung in größere Venen des Unterarms oder der Ellenbeugengrube.

⁵ Eine Kombination dieser Ereignisse, die auch „Propofol-Infusionssyndrom“ genannt wird, tritt bei schwer erkrankten Patienten auf, die oft mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Ereignisse haben (siehe auch Abschnitt 4.4).

⁶ Brugada-Syndrom – erhöhte ST-Strecke und eingebuchtete T-Welle im EKG.

⁷ Rasch progredientes Herzversagen (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Erwachsenen, das für gewöhnlich nicht durch unterstützende inotropische Therapiemaßnahmen zu behandeln war.

⁸ Missbrauch und Abhängigkeit von Propofol, vorwiegend durch medizinisches Fachpersonal.

⁹ In Fällen, bei denen die Lebensfähigkeit des Gewebes beeinträchtigt war, wurde über Nekrosen 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 Überdosierung kann zur Kreislauf- und Atemdepression führen. Eine Apnoe erfordert künstliche Beatmung. Bei einer Kreislaufdepression sind die üblichen Maßnahmen der Kopftieflagerung zu ergreifen und/oder Plasmaersatzmittel und gefäßverengende Mittel einzusetzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika; andere Allgemeinanästhetika
ATC-Code: N01AX10

Nach intravenöser Injektion von Propofol Baxter tritt rasch eine hypnotische Wirkung ein. Die Einleitungszeit ist abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit und beträgt in der Regel 30 - 40

Sekunden. Die Wirkdauer ist infolge rascher Metabolisierung und Ausscheidung kurz (4 - 6 Minuten). Der Wirkmechanismus ist wie bei allen Allgemeinanästhetika nicht vollständig bekannt. Es wird jedoch angenommen, dass Propofol seine sedative bzw. anästhesierende Wirkung durch eine positive Modulation der hemmenden Wirkung des Neurotransmitters GABA über ligandengesteuerte GABA_A-Rezeptoren hervorruft.

Bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien kann eine klinisch relevante Kumulation von Propofol nach mehrfach wiederholter Injektion oder Infusion ausgeschlossen werden. Die meisten Patienten erwachen rasch zu klarem Bewusstsein.

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.

Die bei der Einleitung der Narkose gelegentlich beobachtete Bradykardie und der Blutdruckabfall sind wahrscheinlich auf einen zentralen vagotonen Effekt oder auf eine Hemmung der Sympathikusaktivität zurückzuführen. Die Herz-Kreislauf-Situation normalisiert sich in der Regel bei Fortführung der Narkose.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Propofol ist zu 98 % an Plasmaprotein gebunden.

Nach i.v.-Gabe ist der initiale Blutspiegelverlauf (Alpha-Phase) wegen der schnellen Verteilung im Organismus durch einen starken Abfall gekennzeichnet. Die Halbwertszeit der Alpha-Phase beträgt 1,8 - 4,1 Minuten.

In der Eliminations- oder Beta-Phase erfolgt der Blutspiegelabfall langsamer. Die Halbwertszeit für diese Phase wurde mit 34 - 64 Minuten errechnet.

Über einen längeren Beobachtungszeitraum kann ein sogenanntes tiefes Kompartiment identifiziert werden. Die Halbwertszeit für diese Phase (Gamma-Phase) des Blutspiegelverlaufs beträgt 184 - 382 Minuten.

Das initiale Verteilungsvolumen V beträgt 22 - 76 l, das gesamte Verteilungsvolumen V_d 387 - 1587 l.

Propofol hat ein großes Verteilungsvolumen und wird vom Körper schnell eliminiert (Gesamtklearance: 1,5 - 2 l/min). 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.

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/kg/min bei Kindern im Alter von 4 - 24 Monaten (n=8), 38,7 ml/kg/min bei Kindern im Alter von 11 - 43 Monaten (n=6), 48 ml/kg/min bei Kindern im Alter von 1 - 3

Jahren (n=12) und 28,2 ml/kg/min bei Kindern im Alter von 4 - 7 Jahren (n=10). Im Vergleich betrug die mittlere Clearance bei Erwachsenen 23,6 ml/kg/min (n=6).

Propofol wird überwiegend in der Leber metabolisiert. Als Metabolite werden Glukuronide des Propofols und Glukuronide sowie Sulfatkonjugate von 2,6-Diisopropyl-1,4-Chinol gefunden. 40 % der verabreichten Dosis liegen in Form des Glukuronids von Propofol vor. Alle Metabolite sind inaktiv. Ca. 88 % des applizierten Propofols werden in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden, ca. 0,3 % unverändert im Stuhl.

Bioverfügbarkeit:

I.v.-Verabreichung: 100 %

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die intravenöse LD50 bei der Maus beträgt 53, bei der Ratte 42 mg Propofol/kg KG.

Chronische Toxizität

Versuche zur chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Dosen von 10 – 30 mg Propofol/kg KG wurden bis zu einem Monat täglich oder 2–3-Mal pro Woche als Infusion verabreicht. Es wurden keine toxischen Wirkungen oder pathologische Veränderungen nachgewiesen.

Mutagene Wirkung

In-vitro-Untersuchungen an *Salmonella thyphimurium* (Ames-Test) und *Saccharomyces cerevisiae* sowie In-vivo-Studien an Maus und chinesischem Hamster erbrachten keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Reproduktionstoxizität

Propofol Baxter ist plazentagängig. Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Veröffentlichte tierexperimentelle Studien (auch an Primaten) haben unter Verabreichung von Dosen, die zu einer leichten bis moderaten Anästhesie führen, gezeigt, dass die Anwendung von Anästhetika während der Phase des schnellen Gehirnwachstums oder der Synaptogenese zu einem Zellverlust im sich entwickelnden Gehirn verbunden mit länger anhaltenden kognitiven Defiziten führt. Die klinische Signifikanz dieser nicht klinischen Ergebnisse ist nicht bekannt.

Propofol Baxter geht in die Muttermilch über. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft und in der Stillzeit vor.

Kanzerogenität

Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potenzial wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Sojaöl (Ph.Eur.)

Mittelkettige Triglyceride

Glycerol

Lecithinum ex ovo

Natriumoleat

Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Die Muskelrelaxanzien Atracurium und Mivacurium sollten nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie Propofol verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch: Unverzöglich anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (50 ml) aus farblosem Glas (Glasart II) mit einem grauen Brombutylgummistopfen und einer Aluminiumkappe mit Plastik Flip Off Kappe; Packungen zu je 1 und 10 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch

Die Behältnisse sind vor Gebrauch zu schütteln.

Propofol Baxter darf nicht mit anderen Lösungen zur Injektion oder Infusion gemischt werden. Über ein Y-Stück in unmittelbarer Nähe der Injektionsstelle kann jedoch eine Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung, Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder kombinierte Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18 %) und Glucose 40 mg/ml (4 %) Injektionslösung, und konservierungsmittelfreie Lidocain 10 mg/ml (1 %) Injektionslösung zusammen mit Propofol Baxter gegeben werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-31304

9. DATUM DER ERRTILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18/5/2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28/04/2016

10. Stand der Information

Dezember 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig