

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Propofol-ratiopharm MCT 10 mg/ml
Emulsion zur Injektion und Infusion**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche mit 20 ml enthält 200 mg Propofol.

Jede Durchstechflasche mit 50 ml enthält 500 mg Propofol.

Jede Durchstechflasche mit 100 ml enthält 1.000 mg Propofol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Emulsion zur Injektion/Infusion enthält:
Raffiniertes Sojaöl (Ph. Eur.) 50 mg
Natrium 0,035 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Injektion/Infusion.

Weißer 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-ratiopharm MCT wird als kurzwirksames intravenöses Allgemeinanästhetikum eingesetzt zur

- Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen und Kindern über 1 Monat
- Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen und Kindern über 1 Monat
- Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahren im Rahmen einer Intensivbehandlung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Propofol-ratiopharm MCT darf nur von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verabreicht werden. Die Herz-Kreislauf- und die Atemfunktionen sollten kontinuierlich überwacht werden (z. B. über EKG, Pulsoxymeter) und Geräte zur Freihaltung der Atemwege, zur Beatmung des Patienten und zur Wiederbelebung sollten jederzeit zur Verfügung stehen. Die Sedierung mit *Propofol-ratiopharm MCT* bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen und die Durchführung der diagnostischen oder chirurgischen Maßnahme sollten nicht von derselben Person erfolgen.

Die Dosierung von *Propofol-ratiopharm MCT* sollte unter Beachtung der Prämedikation individuell der Reaktion des Patienten angepasst werden.

Im Allgemeinen ist die ergänzende Gabe von Analgetika zusätzlich zu *Propofol-ratiopharm MCT* erforderlich.

Dosierung

Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen

Narkoseeinleitung

Zur Narkoseeinleitung wird *Propofol-ratiopharm MCT* in Abhängigkeit des Ansprechens des Patienten titriert (etwa 20 bis 40 mg Propofol alle 10 Sekunden), bis die klinischen Zeichen den Beginn der Allgemeinanästhesie erkennen lassen.

Bei Erwachsenen unter 55 Jahren dürfte in der Regel eine Gesamtdosis von 1,5 bis 2,5 mg Propofol/kg Körpergewicht (KG) erforderlich sein.

Bei älteren Patienten und bei Patienten der Risikogruppen ASA (American Society of Anesthesiologists)-Grade III und IV, insbesondere bei kardialer Vorschädigung, sind gewöhnlich geringere Dosen ausreichend. Eine Verringerung der Gesamtdosis von *Propofol-ratiopharm MCT* auf bis zu 1 mg Propofol/kg KG kann erforderlich sein. Bei diesen Patienten sollte *Propofol-ratiopharm MCT 10 mg/ml* langsamer verabreicht werden (etwa 2 ml (entsprechend 20 mg Propofol) alle 10 Sekunden).

Narkoseaufrechterhaltung

Die Anästhesie kann durch Verabreichung von *Propofol-ratiopharm MCT* mittels kontinuierlicher Infusion oder durch wiederholte Bolusinjektion aufrechterhalten werden.

Die benötigte Dosierung liegt in der Regel im Bereich von 4 bis 12 mg Propofol/kg KG/h. Bei weniger belastenden operativen Eingriffen, wie minimal-invasiver Chirurgie, dürfte eine geringere Erhaltungsdosis von etwa 4 mg Propofol/kg KG/h ausreichend sein.

Bei älteren Patienten, bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, bei kardial vorgeschädigten Patienten, hypovolämischen Patienten und bei Patienten der Risikogruppen ASA-Grade III und IV kann die Dosis von *Propofol-ratiopharm MCT* abhängig vom Zustand des Patienten und dem angewandten Anästhesieverfahren weiter verringert werden.

Bei Narkoseaufrechterhaltung mittels wiederholten Bolusinjektionen sollten erhöhte Dosen von 25 bis 50 mg Propofol (= 2,5 bis 5 ml *Propofol-ratiopharm MCT 10 mg/ml*) entsprechend den klinischen Notwendigkeiten nachinjiziert werden.

Die rasche Bolusinjektion (einmalig oder wiederholt) sollte bei älteren Patienten unterbleiben, da dies zu einer Einschränkung der Herz- und Lungenfunktion führen kann.

Allgemeinanästhesie bei Kindern ab 1 Monat

Narkoseeinleitung

Zur Einleitung sollte *Propofol-ratiopharm MCT* langsam titriert verabreicht werden, bis die klinischen Zeichen den Beginn der Anästhesie erkennen lassen. Die Dosis sollte dem Alter und/oder dem Körpergewicht angepasst werden. Bei Kindern über 8 Jahren dürften in der Regel für die Einleitung der Anästhesie ca. 2,5 mg *Propofol-ratiopharm MCT*/kg KG erforderlich sein. Bei jüngeren Kindern, vor allem Kindern zwischen 1 Monat und 3 Jahren, kann die

benötigte Dosis höher liegen (2,5 bis 4 mg/kg KG).

Narkoseaufrechterhaltung

Die erforderliche Tiefe der Anästhesie kann durch Verabreichung von *Propofol-ratiopharm MCT* mittels Infusion oder durch wiederholte Bolusinjektion aufrechterhalten werden. Die nötigen Dosierungsraten variieren erheblich von Patient zu Patient; Dosen im Bereich von 9 bis 15 mg/kg KG/h sind jedoch im Allgemeinen ausreichend. Bei jüngeren Kindern, vor allem Kindern zwischen 1 Monat und 3 Jahren, kann die benötigte Dosis höher liegen.

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

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

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

Zur Sedierung von beatmeten Patienten während der Intensivbehandlung sollte *Propofol-ratiopharm MCT* 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. Die Infusionsrate sollte 4,0 mg Propofol/kg KG/h nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Verabreichung von *Propofol-ratiopharm MCT* mittels TCI (= Target Controlled Infusion)-System wird nicht für die Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung empfohlen.

Propofol-ratiopharm MCT ist für Kinder im Alter von 16 Jahren oder jünger zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Sedierung von Erwachsenen bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen

Zur Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen sollte die Dosierung anhand der klinischen Zeichen der Sedierung titriert verabreicht werden. Bei den meisten Patienten wird zur Einleitung der Sedierung 0,5 bis 1 mg Propofol/kg KG über einen Zeitraum von 1 bis 5 Minuten erforderlich sein. Für die Aufrechterhaltung der Sedierung wird die Dosierung durch die gewünschte Tiefe der Sedierung bestimmt und titriert verabreicht. Die meisten Patienten werden eine Gesamtdosis von 1,5 bis 4,5 mg Propofol/kg KG/h benötigen. Zusätzlich zur Infusion können 10 bis 20 mg Propofol (1 bis 2 ml *Propofol-ratiopharm MCT 10 mg/ml*) als Bolus injiziert werden, wenn eine rasche Vertiefung der Sedierung notwendig ist.

Bei Patienten über 55 Jahren und bei Patienten der Risikogruppen ASA-Grade III und IV können eine niedrigere Dosierung von *Propofol-ratiopharm MCT* und eine langsamere Verabreichung notwendig sein.

**Sedierung von Kindern ab 1 Monat
bei diagnostischen und chirurgischen
Maßnahmen**

Die Dosierung und Verabreichungsrate sollte anhand der klinischen Zeichen und gemäß der erforderlichen Tiefe der Sedierung gewählt werden. Bei Kindern dürften in der Regel für die Einleitung der Sedierung ca. 1 bis 2 mg *Propofol-ratiopharm MCT*/kg KG erforderlich sein. Die Aufrechterhaltung der Sedierung erfolgt durch Titration mit *Propofol-ratiopharm MCT* per Infusion bis zur gewünschten Sedierungstiefe. Bei den meisten Patienten werden 1,5 bis 9 mg/kg KG/h *Propofol-ratiopharm MCT* erforderlich sein. Zusätzlich zur Infusion kann bis zu 1 mg/kg KG als Bolus injiziert werden, wenn eine rasche Vertiefung der Sedierung notwendig ist.

Für Patienten der Risikogruppen ASA III und IV können niedrigere Dosen erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Propofol-ratiopharm MCT 10 mg/ml kann als unverdünnte oder verdünnte Infusion verabreicht werden. Siehe Abschnitt 6.6 für Verdünnungen und gleichzeitige Verabreichung anderer Produkte.

Bei Infusion von *Propofol-ratiopharm MCT* wird empfohlen, eine Burette, einen Tropfenzähler, eine Spritzenpumpe oder eine volumetrische Infusionspumpe zur Kontrolle der Infusionsrate einzusetzen.

Die Behältnisse sind vor Gebrauch zu schütteln. Wenn nach dem Schütteln zwei Schichten sichtbar sind, darf die Emulsion nicht verwendet werden.

Nur homogene Zubereitungen in unbeschädigten Behältnissen verwenden.

Zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Emulsion ist zu verwerfen.

Vor der Anwendung ist die Gummimembran mit Alkoholspray oder einem mit Alkohol getränkten Tupfer zu reinigen. Nach der Anwendung ist das angebrochene Behältnis zu verwerfen.

Wie bei Fettemulsionen üblich, darf die Dauer einer *Propofol-ratiopharm MCT*-Infusion aus einem Infusionssystem 12 Stunden nicht überschreiten. Nach 12 Stunden müssen Reste von *Propofol-ratiopharm MCT* und das Infusionssystem entsorgt werden; gegebenenfalls muss das Infusionssystem erneuert werden.

**Infusion von verdünntem
*Propofol-ratiopharm MCT***

Die Infusion von verdünntem *Propofol-ratiopharm MCT* sollte stets über Burette, Tropfenzähler oder volumetrische Pumpe erfolgen, um die Infusionsrate zu kontrollieren und das Risiko einer versehentlich unkontrollierten Infusion zu großer Volumina von verdünntem *Propofol-ratiopharm MCT* zu vermeiden. Dieses Risiko muss bei der Entscheidung zur maximalen Verdünnung in der Burette berücksichtigt werden.

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

Die maximale Verdünnung darf die Menge von 1 Teil *Propofol-ratiopharm MCT* mit 4 Teilen Glucose 50 mg/ml (5%) Injektionslösung, Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung oder kombinierter Natriumchlorid 1,8 mg/ml (0,18%) und Glucose 40 mg/ml (4%) Injektionslösung (Mindestkonzentration 2 mg Propofol/ml) nicht überschreiten.

Die Mischung sollte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen unmittelbar vor der Verabreichung zubereitet werden und ist innerhalb von 12 Stunden nach der Zubereitung zu verabreichen.

Zur Reduzierung des Injektionsschmerzes kann Lidocain unmittelbar vor Anwendung von *Propofol-ratiopharm MCT* injiziert werden, bzw. *Propofol-ratiopharm MCT* kann unmittelbar vor Verabreichung mit konservierungsmittelfreier Lidocain-Injektionslösung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen gemischt werden (20 Teile *Propofol-ratiopharm MCT* mit bis zu 1 Teil Lidocain 10 mg/ml (1%) Injektionslösung). Die Mischung ist innerhalb von 12 Stunden nach der Zubereitung zu verwenden.

Muskelrelaxantien wie z. B. Atracurium und Mivacurium sollten nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie *Propofol-ratiopharm MCT* verabreicht werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung darf 7 Tage nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Propofol-ratiopharm MCT darf nicht angewendet werden:

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

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

Die Patienten sollten kontinuierlich überwacht werden. Geräte zur Freihaltung der Atemwege, zur Beatmung des Patienten und zur Wiederbelebung müssen jederzeit zur Verfügung stehen. Die Sedierung mit Propofol und der chirurgische oder diagnostische Eingriff dürfen nicht von derselben Person vorgenommen werden.

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

Während der Anwendung von Propofol zur Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen muss der Patient kon-

tinuierlich 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.

Nach Propofol-Anwendung ist vor Entlassung die vollständige Erholung des Patienten von der Anästhesie sicherzustellen. In Einzelfällen kann es im Zusammenhang mit der Anwendung von Propofol 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 bedingten Beeinträchtigungen sind meist nicht länger als 12 Stunden zu beobachten. Bei der Aufklärung des Patienten über die Wirkung von Propofol 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 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 bei Patienten mit Herz-, Atem-, Nieren-, Leberfunktionsstörungen, Hypovolämie oder bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand langsamer als üblich verabreicht und mit besonderer Vorsicht angewendet 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 mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die die Herzfrequenz senken können, die intravenöse Verabreichung eines Anticholinergikums vor bzw. während einer Narkose mit Propofol erwogen werden.

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

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

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- und Atemdepression führen.

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 bei Erwachsenen. Dies war für gewöhnlich nicht durch unterstützende inotropische Therapiemaßnahmen zu behandeln.

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 nach längerer Anwendung von Dosierungen von > 4 mg/kg KG/h über mehr als 48 h).

Der behandelnde Arzt sollte daher bei Patienten mit den oben genannten Risikofaktoren vor diesen Ereignissen gewarnt sein und umgehend bei Entwicklung dieser Anzeichen eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Propofol in Erwägung ziehen. Alle Sedativa und Arzneimittel, die in der Intensivmedizin eingesetzt werden, einschließlich Propofol, 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 intrakraniellen Druck eine angemessene, die zerebrale Perfusion unterstützende Behandlung erhalten.

Der behandelnde Arzt sollte darauf achten, dass die empfohlene Dosierung von 4 mg/kg KG/h möglichst nicht überschritten wird.

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

Die Kontrolle der Fettstoffwechselparameter wird empfohlen, wenn Propofol bei Patienten angewendet wird, bei denen der Verdacht auf erhöhte Blutfettwerte besteht. Die Verabreichung von Propofol sollte entsprechend angepasst werden, wenn die Überprüfung eine Fettstoffwechselstörung anzeigt. Bei Patienten, die gleichzeitig eine parenterale Fettmischung erhalten, ist das mit Propofol verabreichte Fett zu berücksichtigen. 1,0 ml *Propofol-ratiopharm MCT* enthält ca. 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-ratiopharm MCT enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel, und aufgrund seiner Zusammensetzung wird das Wachstum von Mikroorganismen begünstigt.

Die Emulsion muss unmittelbar nach dem Aufbrechen des Siegels der Durchstechflasche unter aseptischen Bedingungen in eine sterile Spritze oder eine sterile Verabreichungsapparatur aufgezogen werden. Mit der Verabreichung muss unverzüglich begonnen werden.

Sowohl für *Propofol-ratiopharm MCT* als auch für das Infusionsbesteck ist während der Infusion strenge Asepsis einzuhalten. Eine gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln oder Infusionslösungen in die laufende *Propofol-ratiopharm MCT*-Infusion muss mittels eines Y-Stückes oder eines Dreiwegehahnes in unmittelbarer Kanülennähe erfolgen.

Propofol-ratiopharm MCT darf nicht über einen Bakterienfilter verabreicht werden.

Sowohl *Propofol-ratiopharm MCT* als auch jedes Infusionssystem, das *Propofol-ratiopharm MCT* enthält, sind nur zur einmaligen Anwendung bei einem Patienten bestimmt.

Die Infusion von *Propofol-ratiopharm MCT* aus einem Infusionssystem darf 12 Stunden nicht überschreiten.

Nach Ende der Anwendung oder nach 12 Stunden – je nachdem – müssen das Infusionssystem und verbleibende Reste von *Propofol-ratiopharm MCT* verworfen werden.

Die Anwendung von *Propofol-ratiopharm MCT* im Rahmen der Elektroschocktherapie wird nicht empfohlen.

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

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

Zur Reduzierung des Injektionsschmerzes bei der Narkoseeinleitung kann unmittelbar vor Anwendung von *Propofol-ratiopharm MCT* Lidocain injiziert werden.

Lidocain-Lösung darf nicht bei Patienten mit hereditärer akuter Porphyrrie angewendet werden.

Propofol-ratiopharm MCT enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100 ml.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Propofol-ratiopharm MCT wird zusammen mit Spinal- und Epiduralanästhesie und mit anderen in der Anästhesie verwendeten Arzneimitteln zur Prämedikation, Muskelrelaxantien, Inhalationsanästhetika, Analgetika, Lokalanästhetika eingesetzt. Schwerwiegende pharmakologische Wechselwirkungen mit den genannten Arzneimitteln sind bisher nicht bekannt geworden. Geringere Dosen können erforderlich sein, wenn die Allgemeinanästhesie in Zusammenhang mit einer regionalen Anästhesie erfolgt.

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen, Parasympatholytika oder Inhalationsnarkotika eine verlängerte Narkosedauer und langsamere Atemfrequenz bewirkt.

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

Es ist zu berücksichtigen, dass die anästhetische Wirkung und die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Propofol bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln zur Prämedikation, Inhalationsanästhetika oder Analgetika verstärkt werden.

Die gleichzeitige Gabe von zentralnervös dämpfenden Substanzen (z. B. Alkohol, Arzneimittel für die Allgemeinanästhesie oder narkotisch wirkende Analgetika) führt zu einer Steigerung ihrer sedierenden Effekte. Wird *Propofol-ratiopharm MCT* mit parenteral verabreichten zentral depressiv wirkenden Arzneimitteln kombiniert, ist eine erhebliche Verminderung respiratorischer und kardiovaskulärer Funktionen zu erwarten.

Nach Verabreichung von Fentanyl kann es zu einer zeitweiligen Erhöhung des Propofol-Blutspiegels zusammen mit einem vermehrten Auftreten von Apnoe kommen.

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

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

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

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 passiert die Plazenta und kann beim Neugeborenen eine Depression der Vitalfunktionen hervorrufen.

Propofol kann jedoch als Narkosemittel bei einem Schwangerschaftsabbruch eingesetzt werden.

Stillzeit

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

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

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die Fähigkeit am Straßenverkehr teilzunehmen und Maschinen zu bedienen, einige Zeit nach der Verabreichung von *Propofol-ratiopharm MCT* eingeschränkt sein kann. Propofol-bedingte Beeinträchtigungen sind meist nicht länger als 12 Stunden zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4).

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. Hypotonie 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.

In diesem Abschnitt werden Nebenwirkungen wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100

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

Siehe Tabelle auf Seite 5

Sojaöl kann in sehr seltenen Fällen allergische Reaktionen hervorrufen.

Wenn *Propofol-ratiopharm MCT* zusammen mit **Lidocain** gegeben wird, können in seltenen Fällen folgende Nebenwirkungen auftreten:

Benommenheit, Erbrechen, Schläfrigkeit, Anfälle, verlangsamte Herzfrequenz (Bradykardie), Herzrhythmusstörungen (kardiale Arrhythmien), Schock.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zur Kreislauf- und Atemdepression führen. Eine Apnoe erfordert künstliche Beatmung des Patienten. Die Kreislaufdepression kann durch Tieflagerung des Kopfes und, falls gravierend, durch die Gabe von Plasmaersatzmitteln und gefäßverengenden Arzneimitteln behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Allgemeinanästhetika; andere Allgemeinanästhetika

ATC-Code: N01AX10

Nach intravenöser Injektion von *Propofol-ratiopharm MCT* setzt rasch die hypnotische Wirkung ein. Abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit beträgt die Einleitungszeit der Anästhesie 30 bis 40 Sekunden. Die Wirkdauer einer einzelnen Bolusgabe ist kurz, da eine schnelle Metabolisierung und Ausscheidung erfolgt (4 bis 6 Minuten).

Bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien wurde eine klinisch relevante Kumulation von Propofol nach mehrfach wiederholter Injektion oder Infusion bisher nicht beobachtet. Die Patienten erlangen schnell das Bewusstsein wieder.

Die gelegentlich beobachtete Bradykardie und der Blutdruckabfall während der Einleitung der Allgemeinanästhesie sind wahrscheinlich auf eine fehlende vagolytische Wirkung zurückzuführen. Die Herz-Kreislauf-Situation normalisiert sich im Regelfall während der Aufrechterhaltung der Anästhesie.

Kinder und Jugendliche

Studien, die in begrenztem Umfang die Dauer der Anästhesie mit Propofol bei Kindern untersuchten, deuten darauf hin, dass bis zu einer Dauer von 4 Stunden die Sicherheit und Wirksamkeit unverändert bleiben. In der Literatur finden sich ebenfalls Hinweise auf die Anwendung bei Kindern bei längeren Eingriffen, ohne Veränderung hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe werden etwa 98 % des verabreichten Propofols an Plasmaproteine gebunden.

Nach intravenöser Verabreichung einer Einzeldosis in Höhe von 3 mg/kg KG erhöhte sich die Propofol-Clearance/kg KG altersabhängig wie folgt: Die mittlere Clearance war bei Neugeborenen < 1 Monat (n = 25) (20 ml/kg/min) erheblich niedriger als bei älteren Kindern (n = 36) (zwischen 4 Monaten und 7 Jahren). Dies variierte zudem interindividuell beträchtlich bei den Neugeborenen (im Bereich 3,7 bis 78 ml/kg/min). Aufgrund dieser begrenzten Studiendaten, die auf eine große Variabilität hindeuten, können für diese Altersgruppe keine Empfehlungen für die Dosierung gegeben werden.

Der initiale Blutspiegel von Propofol nach intravenöser Bolusapplikation fällt rasch ab, da es zu einer schnellen Verteilung in verschiedene Kompartimente kommt (α -Phase). Es wurde eine Verteilungshalbwertszeit von 2 bis 4 Minuten errechnet. Während der Eliminationsphase fällt der Blutspiegel langsamer. Die Eliminationshalbwertszeit der β -Phase liegt im Bereich von 30 bis 60 Minuten. Daran anschließend wird ein drittes tiefes Kompartiment erkennbar, das die Rückverteilung von Propofol aus schwach durchblutetem Gewebe wiedergibt.

Im Vergleich zu Erwachsenen ist die Clearance bei Kindern höher.

Das zentrale Verteilungsvolumen beträgt 0,2 bis 0,79 l/kg KG, das Verteilungsvolumen im Steady state beträgt 1,8 bis 5,3 l/kg KG. Die Verteilung von Propofol verläuft extensiv, und es wird rasch aus dem Körper ausgeschieden (totale Clearance 1,5 bis 2 l/min). Die Clearance erfolgt metabolisch, hauptsächlich und durchblutungsabhängig in der Leber, indem Glucuronide von Propofol sowie Glucuronide und Sulfatkonjugate des entsprechenden Chinols gebildet werden. Alle Metaboliten sind inaktiv. Während im Urin etwa 88 % der applizierten Dosis als Metabolite ausgeschieden werden, finden sich ca. 0,3% unverändert im Urin wieder.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien mit wiederholter Anwendung und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten kein spezielles Toxizitätsrisiko für den Menschen erkennen. Untersuchungen zum kanzerogenen Potenzial wurden nicht durchgeführt.

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten nur nach hohen Dosen Effekte, die mit der pharmakodynamischen Wirkung von Pro-

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten	schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie), die Angioödeme, Bronchospasmus, Erytheme und Hypotonie beinhalten können
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Metabolische Azidose ⁽⁵⁾ , Hyperkaliämie ⁽⁵⁾ , Hyperlipidämie ⁽⁵⁾
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	euphorische Stimmung in der Aufwachphase, Arzneimittel-Missbrauch und Arzneimittel-Abhängigkeit ⁽⁶⁾
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen während der Aufwachphase
	Selten	epilepsieähnliche Anfälle mit Krämpfen und Opisthotonus während Einleitung, Aufrechterhaltung und Aufwachphase
	Sehr selten	postoperative Bewusstlosigkeit (siehe auch 4.4)
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	unwillkürliche Bewegungen
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig	Bradykardie ⁽¹⁾
	Sehr selten	Lungenödeme
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Arrhythmien ⁽⁵⁾ , Herzversagen ^{(5),(7)}
	<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig
	Gelegentlich	Thrombose und Phlebitis
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	Häufig	vorübergehende Apnoe während der Narkoseeinleitung
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Atemdepression (dosisabhängig)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Übelkeit und Erbrechen in der Aufwachphase
	Sehr selten	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Hepatomegalie ⁽⁵⁾
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Rhabdomyolyse ^{(3),(5)}
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Sehr selten	Verfärbung des Urins nach längerer Gabe von Propofol
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Nierenversagen ⁽⁵⁾
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Sehr selten	sexuelle Enthemmtheit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	lokale Schmerzen bei der ersten Injektion ⁽⁴⁾
	Sehr selten	schwere Gewebereaktionen und Gewebenekrosen ⁽¹⁰⁾ nach versehentlicher extravaskulärer Applikation
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Lokale Schmerzen, Schwellung nach versehentlicher extravaskulärer Applikation
<i>Untersuchungen</i>	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Brugada-EKG ^{(5),(6)}
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Sehr selten	postoperatives Fieber

- (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 nötig machen.
- (3) Sehr selten wurde über Rhabdomyolyse berichtet, wenn Propofol zur Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung in höheren Dosen als 4 mg/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) Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
- (10) In Fällen, bei denen die Lebensfähigkeit des Gewebes beeinträchtigt war, wurde über Nekrosen berichtet.

propofol in Zusammenhang stehen. Eine teratogene Wirkung wurde nicht beobachtet. Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit zeigten nach intramuskulärer Applikation Gewebeschäden an der Injektionsstelle; paravenöse und subkutane Injektion induzierten histologische Reaktionen, die sich in entzündlichen Infiltrationen und fokaler Fibrose manifestierten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Raffiniertes Sojaöl (Ph. Eur.)
Mittelkettige Triglyceride
Glycerol
Eilecithin
Natriumoleat
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Propofol-ratiopharm MCT 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.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch und/oder Verdünnung ist *Propofol-ratiopharm MCT 10 mg/ml* unverzüglich anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (20 ml) aus farblosem Glas (Glasart II) mit einem grauen Brombutylgummistopfen; Packungen zu 5 Einheiten

Durchstechflaschen (50 ml) aus farblosem Glas (Glasart II) mit einem grauen Brombutylgummistopfen; Packungen zu 1 Einheit

Durchstechflaschen (100 ml) aus farblosem Glas (Glasart II) mit einem grauen Brombutylgummistopfen; Packungen zu 1 Einheit

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Behältnisse sind vor Gebrauch zu schütteln.

Propofol-ratiopharm MCT 10 mg/ml sollte nur mit den folgenden Produkten gemischt werden: 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 (siehe Abschnitt 4.2). Die Endkonzentration von Propofol darf 2 mg/ml nicht unterschreiten.

Über ein Y-Stück in unmittelbarer Nähe der Injektionsstelle kann 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 zusammen mit *Propofol-ratiopharm MCT* gegeben werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

78430.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Juli 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
5. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt