

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Propofol-ratiopharm® MCT 20 mg/ml
Emulsion zur Injektion und Infusion**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

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

Jede Durchstechflasche mit 50 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 3 Jahren
- Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen und Kindern über 3 Jahren
- Sedierung von beatmeten Patienten über 16 Jahren im Rahmen einer Intensivbehandlung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Propofol-ratiopharm® MCT darf nur in Krankenhäusern oder in adäquat ausgestatteten Tageseinrichtungen 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 20 mg/ml* langsamer verabreicht werden (etwa 1 ml (entsprechend 20 mg Propofol) alle 10 Sekunden).

Narkoseaufrechterhaltung

Die Anästhesie kann durch Verabreichung von *Propofol-ratiopharm® MCT* mittels kontinuierlicher Infusion 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-invasive 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.

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 3 Jahren

Die Anwendung von *Propofol-ratiopharm® MCT 20 mg/ml Emulsion zur Injektion und Infusion* zur Allgemeinanästhesie bei Kindern zwischen 1 Monat und 3 Jahren wird nicht empfohlen, da 2%iges Propofol aufgrund der äußerst geringen benötigten Volumina bei kleinen Kindern schwer zu titrieren ist. Bei Kindern zwischen 1 Monat und 3 Jahren sollte die Anwendung von *Propofol-ratiopharm® MCT 10 mg/ml Emulsion zur Injektion und Infusion* erwogen werden.

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 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 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 kann die benötigte Dosis höher liegen.

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

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 (0,5 bis 1 ml *Propofol-ratiopharm® MCT 20 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 3 Jahren 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 1,5–9 mg/kg KG/h *Propofol-ratiopharm® MCT* erforderlich sein.

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Propofol-ratiopharm® MCT 20 mg/ml wird unverdünnt intravenös mittels kontinuierlicher Infusion verabreicht. *Propofol-ratiopharm® MCT 20 mg/ml* sollte nicht in Form von wiederholten Bolusinjektionen zur Narkoseaufrechterhaltung verabreicht werden.

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.

Infusion von unverdünntem Propofol-ratiopharm® MCT

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

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.

Zur Reduzierung des Injektionsschmerzes sollte *Propofol-ratiopharm® MCT* in eine größere Vene gespritzt werden oder es kann unmittelbar vor der Narkoseeinleitung mit *Propofol-ratiopharm® MCT* eine Lidocain Injektionslösung injiziert werden.

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 Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten, die allergisch sind gegen Erdnüsse oder Soja
- bei Patienten bis 16 Jahre zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung

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.

Über die missbräuchliche Anwendung von Propofol vor allem durch medizinisches Fachpersonal wurde berichtet. Wie bei allen Arzneimitteln zur Allgemeinanästhesie darf die Anwendung nicht ohne Atemwegsicherung erfolgen, ansonsten besteht die Gefahr tödlicher respiratorischer Komplikationen.

Während der Anwendung von Propofol 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.

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 risi-

koreiche 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.

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 Fetterernährung erhalten, ist das mit Propofol verabreichte Fett zu berücksichtigen. *Propofol-ratiopharm® MCT* enthält ca. 0,1 g Fett.

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 Herzkreislauf- und Atemdepression führen (siehe 4.8).

Propofol-ratiopharm® MCT 20 mg/ml wird bei Kindern unter 3 Jahren nicht empfohlen, da eine entsprechende Titration von *Propofol-ratiopharm® MCT 20 mg/ml* bei kleinen Kindern aufgrund des außerordentlich geringen benötigten Volumens nur schwer durchführbar ist.

Hinweise zur intensivmedizinischen Betreuung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Propofol zur (Hintergrund-) Sedierung von Kindern unter 16 Jahren ist nicht belegt. Es gibt Berichte über schwere Zwischenfälle bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung von Propofol zur Sedierung von Kindern unter 16 Jahren (einschließlich Todesfälle); ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht gesichert. Insbesondere wurden metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Rhabdomyolyse und/oder Herzversagen beobachtet. Diese Nebenwirkungen wurden häufig beobachtet bei Kindern mit Atemwegsinfektionen, die zur Sedierung höhere, als bei Erwachsenen zur Intensivbehandlung empfohlene, Propofoldosierungen erhielten.

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 (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Erwachsenen. Dies war für gewöhnlich nicht durch unterstützende inotropische Therapiemaßnahmen zu behandeln.

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

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).

Der behandelnde Arzt sollte daher vor diesen Ereignissen gewarnt sein und bei ersten Anzeichen eine Dosisreduktion oder einen Austausch des gewählten Sedativums erwägen. 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.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

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 ei-

ne 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 Kanülnähe 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 Porphyrie angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von **Propofol-ratiopharm® MCT** wird für Neugeborene nicht empfohlen, da diese Population bisher nicht ausreichend untersucht wurde. Pharmakokinetische Daten (siehe Abschnitt 5.2) weisen darauf hin, dass die Clearance bei Neugeborenen beträchtlich vermindert ist und dies interindividuell stark variiert. Durch die Verabreichung von Dosen, die für ältere Kinder empfohlen werden, könnte eine relative Überdosierung auftreten und zu einer schweren kardiovaskulären Depression führen.

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

Die Anwendung von **Propofol-ratiopharm® MCT** 20 mg/ml Emulsion zur Injektion oder Infusion zur Allgemeinanästhesie bei Kindern unter 3 Jahren wird nicht empfohlen, da 2%iges Propofol aufgrund

der äußerst geringen benötigten Volumina bei kleinen Kindern schwer zu titrieren ist. Bei Kindern zwischen 1 Monat und 3 Jahren sollte die Anwendung von 1%igem **Propofol-ratiopharm® MCT** (10 mg/ml) erwogen werden, wenn zu erwarten ist, dass die benötigte Dosis z.B. unter 100 mg/Stunde liegen wird. Propofol wird zur Allgemeinanästhesie bei Kindern unter 1 Monat nicht empfohlen.

Die Sicherheit von Propofol zur (Hintergrund-)Sedierung von Kindern unter 16 Jahren ist nicht belegt.

Es gibt Berichte über schwere Zwischenfälle bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung von Propofol zur (Hintergrund-)Sedierung von Patienten unter 16 Jahren (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang); ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht gesichert. Insbesondere wurden metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Rhabdomyolyse und/oder Herzversagen beobachtet. Am häufigsten traten diese Nebenwirkungen bei Kindern mit Atemwegsinfektionen auf, denen höhere Dosen verabreicht wurden, als für die Sedierung Erwachsener im Rahmen der Intensivbehandlung empfohlen wird. Ebenso gibt es sehr seltene Berichte über Fälle von metabolischer Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie und/oder rasch progredientem Herzversagen (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) bei Erwachsenen, die über mehr als 58 Stunden eine höhere Dosierung als 5 mg Propofol/kg KG/h erhielten.

Diese Dosierung übersteigt die derzeit für die Sedierung im Rahmen der Intensivbehandlung empfohlene Maximaldosierung von 4 mg Propofol/kg KG/h. Die betroffenen Patienten waren hauptsächlich (jedoch nicht ausschließlich) Patienten mit schwerwiegenden Kopfverletzungen mit erhöhtem intrakraniellen Druck (ICP). Kardial unterstützende inotrope Therapiemaßnahmen waren in diesen Fällen für gewöhnlich ineffektiv.

Der behandelnde Arzt/die behandelnde Ärztin sollte daher darauf achten, die empfohlene Dosierung von 4 mg Propofol/kg KG/h möglichst nicht zu überschreiten. Die Anwender sollten sich dieser möglichen unerwünschten Wirkungen bewusst sein und die Propofol-Dosierung vermindern oder das Sedativum wechseln, falls erste Anzeichen dieser Symptome auftreten. Neben diesen Änderungen in der Therapie sollen Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck eine angemessene, die zerebrale Perfusion unterstützende Behandlung erhalten.

Bei Kleinkindern und Kindern bis zu 3 Jahren ist Propofol mit besonderer Vorsicht zur Anästhesie anzuwenden, obwohl nach den vorliegenden Daten die Sicherheit bei der Anwendung in dieser Altersgruppe nicht wesentlich anders zu beurteilen ist als bei Kindern über 3 Jahren.

In Einzelfällen kann es zu einer Phase 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.

Vor der Entlassung ist die vollständige Erholung des Patienten von der Allgemein-anästhesie sicherzustellen.

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.

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 (siehe Abschnitt 5.3). 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

Wenn Propofol-ratiopharm® MCT zusammen mit Lidocain (einem Mittel zur örtlichen Betäubung, das zur Verringerung der Schmerzen an der Einstichstelle verwendet wird) gegeben wird, können in seltenen Fällen bestimmte 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Sehr selten (< 1/10.000)	schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie), die Angioödem, 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, Propofol-Missbrauch ⁽⁸⁾
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig (> 1/100, < 1/10)	Kopfschmerzen während der Aufwachphase
	Selten (> 1/10.000, < 1/1.000)	epilepsieähnliche Anfälle mit Krämpfen und Opisthotonus während Einleitung, Aufrechterhaltung und Aufwachphase
	Sehr selten (< 1/10.000)	postoperative Bewusstlosigkeit (siehe auch 4.4)
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	unwillkürliche Bewegungen
<i>Herzerkrankungen</i>	Häufig (> 1/100, < 1/10)	Bradykardie ⁽¹⁾
	Sehr selten (< 1/10.000)	Lungenödeme
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Arrhythmien ⁽⁵⁾ , Herzversagen ^{(5), (7)}
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig (> 1/100, < 1/10)	Hypotonie ⁽²⁾
	Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100)	Thrombose und Phlebitis
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	Häufig (> 1/100, < 1/10)	vorübergehende Apnoe während der Narkoseeinleitung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig (> 1/100, < 1/10)	Übelkeit und Erbrechen in der Aufwachphase
	Sehr selten (< 1/10.000)	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Hepatomegalie ⁽⁵⁾
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Rhabdomyolyse ^{(3), (5)}
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>	Sehr selten (< 1/10.000)	Verfärbung des Urins nach längerer Gabe von Propofol
	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Nierenversagen ⁽⁵⁾
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Sehr selten (< 1/10.000)	sexuelle Enthemmtheit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig (> 1/10)	lokale Schmerzen bei der ersten Injektion ⁽⁴⁾
<i>Untersuchungen</i>	Nicht bekannt ⁽⁹⁾	Brugada-EKG ^{(5), (6)}
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Sehr selten (< 1/10.000)	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-ratiopharm® MCT** nötig machen.
- (3) Sehr selten wurde über Rhabdomyolyse berichtet, wenn **Propofol-ratiopharm® MCT** 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 Ellenbeugegrube.
- (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) Propofol-Missbrauch, meist durch medizinisches Fachpersonal.
- (9) Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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 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 Lösungen zur Injektion oder Infusion gemischt werden.
Für weitere Informationen siehe Abschnitt 6.6.

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* unverzüglich anzuwenden.

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; 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 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-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

78431.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt