

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Disoprivan® 1 %, Emulsion zur Injektion/Infusion

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Enthält Sojaöl (Ph.Eur.)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. Darreichungsform

Emulsion zur Injektion/Infusion

Weißer, wässriger, isotonischer Öl-in-Wasser-Emulsion

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Disoprivan 1 % ist ein kurz wirkendes intravenöses Narkosemittel zur

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die übliche Ausstattung für eventuelle Narkosezwischenfälle muss einsatzbereit sein. Die Herz-Kreislauf- und die Atemfunktion sollten kontinuierlich überwacht werden (z. B. EKG, Pulsoxymetrie).

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

In der Regel ist die zusätzliche Gabe von Analgetika erforderlich.

Narkose bei Erwachsenen

Narkoseeinleitung

Zur Einleitung wird Disoprivan 1 % titriert mit einer Geschwindigkeit von 20–40 mg Propofol alle 10 Sekunden bis zum Eintritt der Bewusstlosigkeit verabreicht.

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 Disoprivan 1 % auf bis zu 1 mg Propofol/kg KG erforderlich sein, wobei Disoprivan 1 % mit einer langsameren Infusionsgeschwindigkeit (ungefähr 20 mg Propofol alle 10 Sekunden) verabreicht wird.

Narkoseaufrechterhaltung

Die Anästhesie kann durch Dauerinfusion oder wiederholte Bolusinjektion von Disoprivan 1 % aufrecht erhalten werden.

Kontinuierliche Infusion

Bei der Narkoseaufrechterhaltung 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 Disoprivan 1 % auf bis zu 4 mg Propofol/kg KG/h verringert werden.

Wiederholte Bolusinjektion

Bei Narkoseaufrechterhaltung mittels wiederholter Bolusinjektion werden im Allgemeinen 25–50 mg Propofol (= 2,5–5 ml Disoprivan 1 %) nachinjiziert.

Bolusgaben per Hand mit der Fertigspritze werden nicht empfohlen.

Narkose bei Kindern ab 1 Monat

Narkoseeinleitung

Zur Narkoseeinleitung wird Disoprivan 1 % 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, insbesondere im Alter von 1 Monat bis 3 Jahre, kann die benötigte Dosis höher sein (2,5–4 mg/kg KG). Bei Patienten der Risikogruppe ASA III und IV werden geringere Dosen empfohlen (siehe 4.4).

Narkoseaufrechterhaltung

Die Aufrechterhaltung der benötigten Anästhetiefiefe kann durch die Gabe von Disoprivan 1 % mittels Infusion oder wiederholten Bolusgaben erfolgen. Die erforderlichen Dosierungsraten variieren beträchtlich unter den Patienten, doch mit Dosen im Bereich von 9–15 mg/kg KG pro Stunde wird in der Regel eine zufriedenstellende Narkose erreicht. Bei jüngeren Kindern, insbesondere im Alter von 1 Monat bis 3 Jahre, kann die benötigte Dosis höher sein.

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

Sedierung von Patienten über 16 Jahre im Rahmen der Intensivbehandlung

Zur Sedierung von beatmeten Patienten während der Intensivbehandlung sollte Disoprivan 1 % als kontinuierliche Infusion verabreicht werden. Die Dosis richtet sich nach der gewünschten Tiefe der Sedierung. Normalerweise werden bei Dosierungen im Bereich von 0,3–4,0 mg Propofol/kg KG/h die gewünschten Sedierungstiefen erreicht (siehe 4.4).

Disoprivan 1 % darf im Rahmen einer Intensivbehandlung nicht zur Sedierung von Kindern unter 16 Jahren angewendet werden.

Die Verabreichung von Disoprivan 1 % 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 Disoprivan 1 % muss der Patient kontinuierlich auf Anzeichen von Blutdruckabfall, Atemwegsobstruktion und Sauerstoffmangel überwacht und die übliche Notfallsausstattung für Zwischenfälle bereitgehalten werden.

Zur Einleitung werden im Allgemeinen 0,5–1,0 mg Propofol/kg KG über 1–5 Minuten verabreicht. Bei der 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.

Zusätzlich zur Infusion können 10 bis 20 mg als Bolus injiziert werden, wenn eine rasche Vertiefung der Sedierung notwendig ist.

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 Disoprivan 1 % 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 Disoprivan 1 % 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 1 Monat bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen

Die Dosierung und die Dosierungsintervalle werden nach der gewünschten Tiefe der Sedierung und dem klinischen Ansprechen gewählt. Für die Einleitung der Sedierung ist bei den meisten pädiatrischen Patienten eine Dosis von 1–2 mg Propofol/kg KG erforderlich. Die Aufrechterhaltung der Sedierung erfolgt durch Titration von Disoprivan 1 % per Infusion bis zur gewünschten Sedierungstiefe. Bei den meisten Patienten sind 1,5–9 mg Propofol/kg KG pro Stunde erforderlich. Die Infusion kann durch Bolusgaben von bis zu 1 mg Propofol/kg KG ergänzt werden, wenn eine schnelle Vertiefung der Sedierung erforderlich ist.

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

Zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung von Kindern unter 16 Jahren darf Disoprivan 1 % nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Vor der Anwendung ist die Gummimembran mit Alkoholspray oder einem mit Alkohol

getränkten Tupfer zu reinigen. Die Gummimembran enthält kein Latex. Angebrochene Behältnisse sind nach der Benutzung zu vernichten. Disoprivan 1 0/0 wird intravenös verabreicht, entweder unverdünnt aus Plastikspritzen oder Glasflaschen oder als Mischung mit 5%iger Glucoselösung in PVC-Beuteln oder Glasflaschen.

Disoprivan 1 0/0 enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel, und aufgrund seiner Zusammensetzung wird das Wachstum von Mikroorganismen begünstigt. Die Emulsion muss unter aseptischen Bedingungen unmittelbar nach Aufbrechen des Siegels der Durchstechflasche in eine sterile Spritze oder eine sterile Verabreichungsapparatur aufgezogen werden. Mit der Verabreichung muss **unverzüglich** begonnen werden.

Sowohl für Disoprivan 1 0/0 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 Disoprivan 1 0/0 hat in der Nähe der Kanüle zu erfolgen. Bei der Verwendung von Disoprivan 1 0/0 dürfen keine Bakterienfilter benutzt werden.

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

Fertigspritze

Disoprivan 1 0/0 wird intravenös mittels Spritzenpumpe infundiert. Die Spritzenpumpe muss nach den Richtlinien der Med. GV zugelassen sein und u. a. die Verwendung von Becton-Dickinson („B-D“) 50/60 ml Glas- oder PLASTIPAK-Spritzen vorsehen.

Hinweise zur Anwendung der Fertigspritze:

Asepsis ist streng einzuhalten! Das Äußere der Spritze und der Kolben sind nicht steril!

1. Der gläserne Spritzenzylinder wird entnommen, geschüttelt und die Plastikklappe entfernt. Die Gummimembran mit Alkoholspray oder einem mit Alkohol getränkten Tupfer reinigen und trocknen lassen.
2. Der Luer-Ansatz wird der Packung entnommen. Die Nadelschutzhaube des Luer-Ansatzes wird entfernt.
3. Der Luer-Ansatz wird fest auf das Behältnis gedrückt, so dass die Nadel die Gummimembran durchdringt und der Ansatz die Bördeklappe vollständig verdeckt.
4. Der Kolbenstempel wird im Uhrzeigersinn so fest angeschraubt, dass bei der Verabreichung keine Emulsion austreten kann.
5. Die Schutzvorrichtung des Luer-Ansatzes wird abgeschraubt und die Gasblasen werden entfernt (dabei kann eine kleine Gasblase zurückbleiben). Die Infusionsleitung wird angeschraubt. Die gebrauchsfertige Spritze wird in die Spritzenpumpe eingesetzt.
6. Die gebrauchsfertige Spritze enthält eine magnetische Kennung für Disoprivan 1 0/0 bzw. 2 0/0 zur Verwendung in Spritzenpumpen, die mit der DISOPRIFUSOR-TCI-Software ausgestattet sind.

Infusion von unverdünntem Disoprivan 1 0/0
Bei Infusion von unverdünntem Disoprivan 1 0/0 ist eine Spritzen- oder volumetrische Pumpe einzusetzen.

Wie bei Fettemulsionen üblich, darf eine Infusion von Disoprivan 1 0/0 aus **einem** Infusionssystem 12 Stunden nicht überschreiten. Bei Infusionsende, spätestens aber nach 12 Stunden, dürfen Reste von Disoprivan 1 0/0 und das Infusionssystem nicht weiter verwendet werden; gegebenenfalls muss das Infusionssystem erneuert werden.

Infusion von verdünntem Disoprivan 1 0/0

Die Infusion von verdünntem Disoprivan 1 0/0 muss über ein kontrollierbares Infusionssystem (Bürette oder volumetrische Pumpe) erfolgen, um die versehentliche Verabreichung größerer Mengen Disoprivan 1 0/0 zu vermeiden.

1 Teil Disoprivan 1 0/0 darf mit maximal 4 Teilen 5%iger Glucoselösung verdünnt werden (Mindestkonzentration 2 mg Propofol/ml). Die gebrauchsfertige Mischung sollte unter aseptischen Bedingungen unmittelbar vor der Verabreichung zubereitet werden und ist innerhalb von 6 Stunden zu verwenden.

Mit anderen Injektions- und Infusionslösungen darf Disoprivan 1 0/0 nicht gemischt werden. Es kann jedoch über ein Y-Stück an der Injektionsstelle in eine laufende 5%ige Glucose-, 0,9%ige physiologische Natriumchlorid- oder Glucose (4 0/0)/Natriumchlorid (0,18 0/0)-Infusionslösung gegeben werden.

Zur Reduzierung des Injektionsschmerzes bei der Einleitung einer Narkose kann Disoprivan 1 0/0 unmittelbar vor Verabreichung mit Lidocain gemischt werden (20 Teile Disoprivan 1 0/0 mit bis zu 1 Teil Lidocain 1 0/0).

Die Muskelrelaxanzien Atracurium und Mivacurium sollten nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie Disoprivan 1 0/0 verabreicht werden.

Die gebrauchsfertige Spritze und die Durchstechflaschen sind vor Gebrauch zu schützen.

Verabreichung über das Infusionssystem DISOPRIFUSOR-TCI-System

Zur **Einleitung und Aufrechterhaltung einer Narkose beim Erwachsenen** kann Disoprivan 1 0/0 auch über das Infusionssystem DISOPRIFUSOR TCI (Target Controlled Infusion) verabreicht werden. Dies ist nur möglich mit speziellen Infusionspumpen, die mit einer die pharmakokinetischen Daten von Propofol enthaltenden Software (DISOPRIFUSOR-TCI-Software) ausgerüstet sind. Während der Verabreichung von Disoprivan wird mittels dieser integrierten Daten die Infusionsrate so gesteuert, dass die gewählte Propofolkonzentration im Blut annähernd erreicht wird. Hierfür werden spezielle Applikationssets verwendet. Die darin enthaltene Fertigspritze Disoprivan enthält im Griffteil eine magnetische Kennung für Disoprivan 1 0/0 bzw. 2 0/0.

Der Anästhesist muss mit dem Inhalt des Handbuchs der Infusionspumpe, dem Verfahren der Disoprivan-Anwendung mittels

DISOPRIFUSOR TCI und der korrekten Handhabung des Applikationssets vertraut sein.

Mit dem DISOPRIFUSOR-TCI-System kann der Anästhesist die Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose über die gewünschte Propofolkonzentration im Blut steuern. Auch bei Verwendung dieses Infusionssystems sollte die Dosierung individuell der Reaktion des Patienten angepasst werden, um die gewünschte Narkostiefe sicherzustellen. Dies gilt unabhängig von einer möglichen Prämedikation des Patienten.

Das DISOPRIFUSOR-TCI-System basiert auf der Annahme, dass die Propofolkonzentration im Blut zu Beginn der Anwendung gleich Null ist. Es kann daher bei Patienten, die bereits vorher Propofol erhalten haben, notwendig sein, bei Beginn der Infusion eine niedrigere Anfangs-Zielkonzentration vorzuwählen. Ebenso wird nach Abschalten der Infusionspumpe die sofortige Wiederaufnahme der Infusion über das DISOPRIFUSOR-TCI-Infusionssystem nicht empfohlen.

Zur **Narkoseeinleitung** beim Erwachsenen unter 55 Jahren sind im Allgemeinen Konzentrationen von 4–8 Mikrogramm/ml erforderlich; Bei prämedizierten Patienten werden initial 4 Mikrogramm/ml, bei nicht prämedizierten Patienten 6 Mikrogramm/ml empfohlen.

Diese Konzentrationen führen im Allgemeinen innerhalb von 60–120 Sekunden zum Eintritt der Bewusstlosigkeit. Höhere Konzentrationen führen zu einem rascheren Narkoseeintritt, können jedoch mit einer stärkeren Kreislauf- und Atemdepression verbunden sein.

Bei Patienten über 55 Jahren und bei Patienten der Risikogruppen ASA III und IV sollten initial niedrigere Konzentrationen angewendet werden. Zur Erreichung eines allmählichen Narkoseeintritts kann die Konzentration in Abständen von 1 Minute um jeweils 0,5–1,0 Mikrogramm/ml erhöht werden.

Zur **Narkoseaufrechterhaltung** sind in Abhängigkeit von der gleichzeitig verabreichten Analgetikadosis im Allgemeinen Konzentrationen von 3–6 Mikrogramm/ml Propofol erforderlich.

Die **Propofolkonzentration im Blut, bei der der Patient aufwacht**, liegt im Allgemeinen bei 1–2 Mikrogramm/ml und wird ebenfalls von der Analgetikadosis beeinflusst.

Zur richtigen Handhabung des DISOPRIFUSOR-TCI-Systems ist das technische Merkblatt genau zu beachten!

Das System darf nicht zur Sedierung und nicht bei Kindern angewendet werden.

Dauer der Anwendung

Disoprivan 1 0/0 darf maximal 7 Tage lang bei einem Patienten angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Disoprivan 1 0/0 darf **nicht** angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Propofol, Soja, Erdnuss oder einem der

sonstigen Bestandteile der Emulsion (siehe auch 4.4),

- bei Kindern unter 16 Jahren zur Sedierung im Rahmen einer Intensivbehandlung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Disoprivan 1 % 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 Disoprivan 1 % und der chirurgische oder diagnostische Eingriff dürfen nicht von derselben Person vorgenommen werden.

Während der Anwendung von Disoprivan 1 % zur Sedierung bei chirurgischen und diagnostischen Maßnahmen muss der Patient kontinuierlich auf erste Anzeichen von Blutdruckabfall, Atemwegobstruktion und Sauerstoffmangel überwacht werden.

Wie auch bei anderen Sedativa kann es bei der Anwendung von Disoprivan 1 % 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.

Über die missbräuchliche Anwendung von Disoprivan 1 % 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.

Nach Disoprivan 1 % Anwendung ist vor Entlassung die vollständige Erholung des Patienten von der Anästhesie sicherzustellen.

In Einzelfällen kann es im Zusammenhang mit der Anwendung von Disoprivan 1 % 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 Disoprivan 1 % bedingten Beeinträchtigungen sind meist nicht länger als 12 Stunden zu beobachten. Bei der Aufklärung des Patienten über die Wirkung von Disoprivan 1 % 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 se-

dierender Arzneimittel (z. B. Benzodiazepine, Opiate, Alkohol), die Beeinträchtigungen verlängern und verstärken kann.

Wie auch andere intravenöse Narkotika, sollte Disoprivan 1 % 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 4.2). Herz-, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie Hypovolämie sind möglichst vor der Verabreichung zu kompensieren.

Schwer kardial geschädigten Patienten muss Disoprivan 1 % 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 Disoprivan 1 % 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 Disoprivan 1 % mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, die die Herzfrequenz senken können, die intravenöse Verabreichung eines Anticholinergikums vor bzw. während einer Narkose mit Disoprivan 1 % erwogen werden.

Bei Anwendung von Disoprivan 1 % 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 Disoprivan 1 % bei Patienten angewendet wird, bei denen der Verdacht auf erhöhte Blutfettwerte besteht. Die Verabreichung von Disoprivan 1 % sollte entsprechend angepasst werden, wenn die Überprüfung eine Fettstoffwechselstörung anzeigt. Bei Patienten, die gleichzeitig eine parenterale Fetternährung erhalten, ist das mit Disoprivan 1 % verabreichte Fett zu berücksichtigen. 1,0 ml Disoprivan 1 % enthält 0,1 g Fett.

Die Anwendung von Disoprivan 1 % 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 (siehe 4.8).

Hinweise zur intensivmedizinischen Betreuung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Disoprivan 1 % zur Sedierung von Kindern unter 16 Jahren ist nicht belegt.

Es gibt keine Daten, die eine Anwendung von Disoprivan 1 % zur Sedierung von Frühgeborenen unter intensivmedizinischer Betreuung belegen. Es liegen keine klinischen Daten vor, welche die Anwendung von Disoprivan 1 % bei Kindern mit Krupp oder Epiglottitisentzündung zur Sedierung in der Intensivmedizin belegen.

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

Disoprivan 1 % enthält keine antimikrobiellen Konservierungsmittel, und aufgrund seiner Zusammensetzung wird das Wachstum von Mikroorganismen begünstigt.

Natriumedetat bildet mit Metallionen, einschließlich Zink, Chelatkomplexe und verringert so das Wachstum von Mikroorganismen. Bei längerer Verabreichung von Disoprivan 1 % sollte der Bedarf an zusätzlichem Zink berücksichtigt werden, vor allem bei Patienten mit einer Prädisposition für Zinkmangel, z. B. bei Verbrennungen, Durchfall und/oder schwerer Sepsis.

Wird Disoprivan 1 % mit Lidocain zusammen verabreicht, ist zu beachten, dass Lidocain nicht bei hereditärer akuter Porphyrrie verabreicht werden darf.

Disoprivan 1 % enthält Sojaöl, welches sehr selten schwere allergische Reaktionen auslösen kann.

Disoprivan 1 % enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze bzw. Durchstechflasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Disoprivan 1 % ist kompatibel mit anderen in der Anästhesie verwendeten Mitteln (Prämedikation, Muskelrelaxanzien, Inhalationsanästhetika, Analgetika, Lokalanästhetika). Bei regionalanästhesiologischen Verfahren können geringere Dosen von Disoprivan 1 % 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 Disoprivan 1 % zu additiven Effekten kommen kann.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Propofol während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Daher sollte Disoprivan 1 % während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit angewendet werden.

Disoprivan 1 % ist plazentagängig und kann bei Neugeborenen mit einer Depression der Vitalfunktionen in Zusammenhang gebracht werden (siehe auch 5.3). Propofol kann als Narkosemittel bei einem Schwangerschaftsabbruch eingesetzt werden.

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

Stillzeit

Studien mit stillenden Frauen haben gezeigt, dass Propofol in geringen Mengen in die Muttermilch übergeht. Mütter sollten daher bis zu 24 Stunden nach der Gabe von Pro-

popofol mit dem Stillen aussetzen und die entsprechende Muttermilch verwerfen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nach der Verabreichung von Disoprivan 1 % 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 Disoprivan 1 % eingeschränkt sein kann. Disoprivan-bedingte Beeinträchtigungen sind meist nicht länger als 12 Stunden zu beobachten (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient darf 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 ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Es wurden besonders die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie), die Angioödeme, Bronchospasmus, Erytheme und Hypotension beinhalten können

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt⁹: Metabolische Azidose⁵, Hyperkaliämie⁵, Hyperlipidämie⁵

Psychiatrische Erkrankungen

Nicht bekannt⁹: euphorische Stimmung in der Aufwachphase, Propofol-Missbrauch⁹

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 4.4)

Nicht bekannt⁹: unwillkürliche Bewegungen

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie¹

Sehr selten: Lungenödeme

Nicht bekannt⁹: Arrhythmien⁵, Herzversagen^{5,7}

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotension²

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Singultus während der Einleitung, Übelkeit und Erbrechen in der Aufwachphase

Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt⁹: Hepatomegalie⁵

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt⁹: Rhabdomyolyse^{3,5}

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Sehr selten: Verfärbung des Urins nach längerer Gabe von Disoprivan 1 %

Nicht bekannt⁹: Nierenversagen⁵

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: sexuelle Enthemmtheit

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: lokale Schmerzen bei der ersten Injektion⁴

Häufig: Hitzevallungen während der Narkoseeinleitung

Sehr selten: schwere Gewebereaktionen bei versehentlicher extravaskulärer Applikation

Untersuchungen

Nicht bekannt⁹: 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 Volumensersatz und die Reduktion der Applikationsgeschwindigkeit von Disoprivan 1 % nötig machen.
- ³ Sehr selten wurde über Rhabdomyolyse berichtet, wenn Disoprivan 1 % 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 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.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann zu Atem- und Kreislaufdepression 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: Andere Allgemeinanästhetika

ATC-Code: N01A X10

Nach i.v.-Injektion von Disoprivan 1 % 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.

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 meisten Patienten erwachen rasch zu klarem Bewusstsein.

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 Kreislaufsituation normalisiert sich in der Regel bei Fortführung der Narkose.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Propofol ist zu 98 % an Plasmaeiweiß 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 (Gesamtclearance: 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/kg KG.

Chronische Toxizität

Versuche zur chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Dosen von 10–30 mg/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 typhimurium (Ames-Test) und Saccharomyces cerevisiae sowie In-vivo-Studien an Maus und chinesischem Hamster erbrachten keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Reproduktionstoxizität

Disoprivan 1 % ist plazentagängig. Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Bei peri-postnataler Verabreichung zeigten sich bei Ratten keine Anhaltspunkte für Fetotoxizität oder eine Beeinträchtigung der Postnatalentwicklung.

Disoprivan 1 % 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

Sojaöl (Ph.Eur.), (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Hühnerlei), Glycerol, Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung, Natriumedetat (Ph.Eur.), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Disoprivan 1 % darf, außer mit 50%iger Glucoselösung, nicht mit anderen Injektions- und Infusionslösungen gemischt werden (siehe auch 4.2).

Die Muskelrelaxanzien Atracurium und Mivacurium sollten nicht ohne vorheriges Durchspülen über denselben intravenösen Zugang wie Disoprivan 1 % verabreicht werden (siehe auch 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit der Durchstechflaschen in der Originalpackung beträgt bei sachgemäßer Lagerung 3 Jahre.

Die Haltbarkeit der Fertigspritze beträgt bei sachgemäßer Lagerung 2 Jahre.

Die Infusion von unverdünntem Disoprivan 1 0/0 aus *einem* Infusionssystem darf 12 Stunden nicht überschreiten.

Die gebrauchsfertige Mischung mit 5%iger Glucoselösung sollte unter aseptischen Bedingungen unmittelbar vor der Verabreichung zubereitet werden und ist innerhalb von 6 Stunden zu verwenden.

Angebrochene Behältnisse sind nach Ende der Verabreichung zu vernichten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern

Nicht einfrieren

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritzen und Durchstechflaschen sind aus Glas.

Packungsgrößen:

1 Fertigspritze mit 50 ml Emulsion zur Injektion/Infusion N 1

1 Durchstechflasche mit 50 ml Emulsion zur Injektion/Infusion N 1

5 Durchstechflaschen mit je 20 ml Emulsion zur Injektion/Infusion N 2

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03 / 70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
Telefax: 0 41 03 / 708 32 93
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

8. Zulassungsnummer

31362.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

25.04.1996/26.05.2004

10. Stand der Information

März 2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin