

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Propolipid 1% émulsion injectable/pour perfusion en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml d'émulsion contient 10 mg propofol.

Chaque seringue préremplie de 10 ml contient 100 mg de propofol.

Chaque seringue préremplie de 20 ml contient 200 mg de propofol.

Chaque seringue préremplie de 50 ml contient 500 mg de propofol.

Excipients à effet notoire :

Chaque ml d'émulsion contient :

huile de soja, raffinée 50 mg

sodium max. 0,06 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion injectable/pour perfusion seringue préremplie.

Emulsion huile-dans-eau blanche.

pH de la emulsion: 7,5 – 8,5

Osmolarité de la émulsion: 270 – 330 mosmol/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Propolipid 1% est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide pour :

- induction et entretien de l'anesthésie générale chez les adultes, adolescents et enfants > 1 mois
- sédation pour des procédures diagnostiques et chirurgicales, seule ou associée à une anesthésie locale ou régionale chez les adultes, les adolescents et les enfants > 1 mois
- sédation des patients ventilés > 16 ans en soins intensifs

4.2 Posologie et mode d'administration

Propolipid 1% doit être uniquement administré au sein d'un établissement hospitalier ou dans des centres de jour équipés de façon adéquate par des médecins anesthésistes-réanimateurs ou dans le traitement des patients du Service Soins Intensifs.

Les fonctions circulatoires et respiratoires doivent être surveillées de façon constante (par exemple: électrocardiographe, oxymètre de pouls) et le matériel nécessaire pour le maintien des voies respiratoires, la ventilation artificielle, et les autres équipements de réanimation doivent être immédiatement accessibles à tout moment.

Pour la sédation durant des procédures chirurgicales et diagnostiques, Propolipid 1% ne doit pas être administré par la même personne effectuant la procédure chirurgicale ou diagnostique.

La dose de Propolipid 1% sera ajustée au cas par cas, en fonction de la réponse du patient et les prémédications utilisées.

Des agents analgésiques sont généralement nécessaires en association au Propolipid 1%.

Posologie

Anesthésie générale chez l'adulte :

Induction de l'anesthésie :

Pour l'induction de l'anesthésie, il faut ajuster la dose de Propolipid 1% (environ 20-40 mg toutes les 10 secondes) en fonction de la réponse du patient, jusqu'à ce que les signes cliniques montrent l'apparition de la narcose.

Chez l'adulte de moins de 55 ans, la dose requise sera généralement de 1,5 à 2,5 mg de propofol par kg de poids corporel.

Chez l'adulte de plus de 55 ans et chez les patients ASA grade III ou IV, en particulier ceux atteints d'insuffisance cardiaque, la dose requise sera généralement moindre et la dose totale de Propolipid 1% pourra être réduite à un minimum de 1 mg/kg de poids corporel de propofol. Une vitesse d'administration de Propolipid 1% plus lente doit être utilisée (environ 2 ml de l'émulsion de 10 mg/ml, soit 20 mg de propofol, toutes les 10 secondes).

Entretien de l'anesthésie :

L'entretien de l'anesthésie peut se faire soit par perfusion continue soit par des injections répétées en bolus de Propolipid 1%.

Pour l'entretien de l'anesthésie des doses de 4 à 12 mg de propofol par kg de poids corporel et par heure sont généralement utilisées. Une dose d'entretien réduite, d'environ 4 mg de propofol par kg de poids corporel et par heure peut être suffisante lors d'interventions chirurgicales moins lourdes telles que la chirurgie peu invasive.

Pour les patients âgés, les patients affaiblis, les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou les patients hypovolémiques et pour les patients ASA de grade III ou IV, la dose de Propolipid 1% peut être réduite ultérieurement selon la sévérité de l'état du patient et de la technique anesthésique utilisée.

Pour l'entretien de l'anesthésie avec Propolipid 1% par des injections répétées en bolus, il faudra utiliser des doses de 25 à 50 mg de propofol (c'est-à-dire 2,5 à 5 ml de Propolipid 1%) selon les exigences cliniques.

L'administration en bolus rapide (unique ou répété) avec Propolipid 1% ne doit pas être utilisée chez le sujet âgé, celle-ci pouvant conduire à une dépression cardio-respiratoire.

Anesthésie générale chez l'enfant de plus de 1 mois

Induction de l'anesthésie :

Lors de l'induction de l'anesthésie, il est recommandé d'augmenter lentement la dose de Propolipid 1% jusqu'à ce que les signes cliniques montrent l'obtention de la narcose.

La dose doit être ajustée en fonction de l'âge et/ou du poids corporel. Pour l'enfant de plus de 8 ans, la dose d'induction sera généralement d'environ 2,5 mg de Propolipid 1% par kg de poids corporel. Chez les jeunes enfants, en particulier entre l'âge d'1 mois et de 3 ans, les besoins peuvent être plus élevés (2,5 – 4 mg/kg de poids corporel).

Entretien de l'anesthésie :

L'anesthésie peut être maintenue en administrant Propolipid 1% en perfusion ou en injection bolus répétée, afin de maintenir la profondeur requise de l'anesthésie. La vitesse d'administration nécessaire varie fortement selon les patients, mais des vitesses de l'ordre de 9-15 mg/kg/h permettent généralement d'obtenir une anesthésie suffisante. Chez les jeunes enfants, en particulier entre l'âge d'1 mois et de 3 ans, les besoins posologiques peuvent être plus élevés (2,5 – 4 mg/kg de poids corporel).

Chez les patients ASA III et IV, il est recommandé d'utiliser des doses plus faibles (voir également rubrique 4.4).

Sédation pour des procédures diagnostiques et chirurgicales chez les patients adultes

Pour assurer une sédation au cours de procédures chirurgicales et diagnostiques, les doses et les vitesses d'administration doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique. La plupart des patients auront besoin de 0,5 à 1 mg de propofol/kg de poids corporel sur une période de 1 à 5 minutes pour l'induction de la sédation. Le maintien de la sédation sera effectué en augmentant la perfusion de Propolipid 1% jusqu'à obtenir le niveau de sédation souhaité. La plupart des patients auront besoin de 1,5 à 4,5 mg de propofol/kg de poids corporel/h. La perfusion peut être complétée par une dose bolus de 10 à 20 mg de propofol (1 à 2 ml de Propolipid 1%) si une augmentation rapide de la profondeur de sédation s'avère nécessaire.

Chez les patients de plus de 55 ans et chez les patients ASA grades III et IV, il est possible qu'il faille utiliser des doses plus faibles de Propolipid 1% et que la vitesse d'administration doive être réduite.

Sédation pour des procédures diagnostiques et chirurgicales chez les enfants de plus d'1 mois

Les doses et les vitesses d'administration doivent être ajustées en fonction de la profondeur de sédation requise et de la réponse clinique. La plupart des patients pédiatriques ont besoin de 1 à 2 mg/kg de poids corporel de propofol pour l'induction de la sédation. Le maintien de la sédation sera effectué en augmentant la perfusion de Propolipid 1% jusqu'à obtenir le niveau de sédation souhaité. La plupart des patients pédiatriques ont besoin de 1,5 à 9 mg/kg /h de propofol. Avec Propolipid 1%, la perfusion peut être complétée par une dose bolus de maximum 1 mg/kg de pc si une augmentation rapide de la profondeur de sédation s'avère nécessaire.

Chez les patients ASA III et IV, il est possible qu'il faille utiliser des doses plus faibles.

Sédation chez les patients de plus de 16 ans en unités de soins intensifs

Lorsque le produit est utilisé pour assurer une sédation aux patients placés sous ventilation mécanique en soins intensifs, il est recommandé d'administrer Propolipid 1% en perfusion continue. La dose doit être ajustée selon la profondeur de sédation requise. On obtient généralement une sédation satisfaisante avec des vitesses d'administration de l'ordre de 0,3 à 4,0 mg de propofol/kg de poids corporel/h. Il n'est pas recommandé d'utiliser des vitesses de perfusion supérieures à 4,0 mg de propofol/kg de poids corporel/h (voir rubrique 4.4).

L'administration du propofol par un système de perfusion à objectif de concentration (POC) n'est pas recommandée pour une sédation en unité de soins intensifs (USI).

Durée d'administration

La durée d'administration ne doit pas dépasser 7 jours.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Réservé à usage unique. Après usage, toute émulsion restante, doit être éliminée.

Avant l'utilisation, il faut bien secouer la seringue préremplie.

Si deux couches peuvent être vues après avoir secoué, l'émulsion ne doit pas être utilisé.

N'utilisez que des préparations bien homogènes et des seringues préremplies non endommagés.

Propolipid 1% peut être utilisé en perfusion, sous forme diluée ou non diluée (pour dilution voir rubrique 6.6).

Lorsque Propolipid 1% est perfusé, il est recommandé d'utiliser systématiquement un matériel comprenant burettes, compte-gouttes, pousse-seringues (système TCI compris) ou pompes à perfusion volumétriques pour contrôler les vitesses de perfusion.

Propolipid 1% est une émulsion qui contient des lipides sans conservateur antimicrobien. Cette émulsion est donc susceptible de favoriser le développement de micro-organismes.

Il faut prélever l'émulsion en respectant les règles strictes d'asepsie dans un système d'administration stérile, immédiatement après l'ouverture de la seringue. L'administration doit commencer sans aucun délai.

Pendant toute la durée de la perfusion, il faut maintenir impérativement les conditions d'asepsie pour Propolipid 1% et le matériel de perfusion. Si on doit administrer en même temps d'autres médicaments ou liquides dans la tubulure de perfusion de Propolipid 1%, il faut les injecter près de la canule en utilisant un site d'adjonction Y ou une valve à trois voies. Pour les instructions de l'administration en même temps que ce médicament, voir rubrique 6.6.

Ne jamais administrer Propolipid 1% au travers d'un filtre antimicrobien.

Propolipid 1% et tout matériel de perfusion en contenant sont réservés à **usage unique**, pour un **seul patient**. Après usage la solution restante doit être éliminée.

Perfusion de Propolipid 1% non dilué :

Comme toujours dans le cas des émulsions lipidiques, une même perfusion de Propolipid 1% non-dilué ne doit pas durer plus de 12 heures. Au bout de 12 heures, il faut jeter et remplacer le matériel de perfusion et le réservoir de Propolipid 1%.

Perfusion de Propolipid 1% dilué :

Lorsque le Propolipid 1% est administré dilué, il est recommandé de toujours utiliser des burettes graduées, des compte-gouttes ou des pompes à perfusion pour contrôler les vitesses de perfusion et éviter le risque de perfusion incontrôlée accidentelle de volumes importants de Propolipid 1%. Il faudra tenir compte de ce risque quand on décide de la quantité maximale de propofol dans la burette.

Pour atténuer la douleur au site d'injection, la lidocaïne peut être injectée immédiatement avant l'utilisation de Propolipid 1% (voir rubrique 4.4) ou peut être mélangé juste avant l'utilisation avec de la lidocaïne injectable sans conservateur conformément aux règles de l'asepsie (à raison de 20 volumes de Propolipid 1% avec 1 volume de solution injectable de lidocaïne à 1%). Le mélange doit être administré dans les 6 heures suivant la préparation.

Les myorelaxants tels qu'atracurium et mivacurium ne peuvent être administrés qu'après rinçage de la tubulure utilisée pour la perfusion de Propolipid 1%.

Propolipid 1% sera injecté dans une veine ou manuelle par des pompes électriques. Chez l'utilisation des pompes électriques, la compatibilité appropriée devrait être assurée.

10 ml et 20 ml seringues en verre et 10 ml seringues en plastique sont uniquement pour l'utilisation manuelle et ne peuvent pas être utilisés avec une pompe.

10 ml et 20 ml seringues en verre doivent pas être utilisés avec une connexion sans aiguille, à l'exception d'un tuyau standard ou vannes 3 voies pour éviter la rupture ou le blocage du connecteur

Si le blocage ou la rupture est observée, les seringues préremplies doivent être jetés et une nouvelle seringue doit être utilisée

Application des seringues préremplies (pour des seringues pré-assemblés point 2 peut être omise):

La stérilité doit être assurée. La surface extérieure de la seringue et la tige de piston ne sont pas stériles.

- 1) Retirez la seringue de l'emballage et le secouer.
- 2) Insérez la tige du piston en le vissant dans le sens horaire dans la seringue.
- 3) Retirez le capuchon de la seringue et connecter la ligne de perfusion, l'aiguille ou la canule à la seringue. Débarrassez-vous de la bulle d'air (une petite bulle peut rester) et la seringue prête à l'emploi sera installé dans la pompe ou peut être administrée manuellement.

Infusion cible contrôlée - Administration de Propolipid 1% par des pompes: (uniquement pour les seringues en plastique de 20 ml et les seringues en plastique de 50 ml)

L'administration de Propolipid 1% par un système de perfusion cible contrôlée est limitée à induction et le maintien de l'anesthésie générale chez les adultes. Il n'est pas recommandé pour la sédation aux soins intensifs ou pour la sédation pour interventions chirurgicales et diagnostiques.

Propolipid 1% peut être administré par un système de perfusion cible contrôlée incorporant un logiciel approprié pour la perfusion cible contrôlée. Les utilisateurs doivent se familiariser avec le manuel d'utilisation de pompes à perfusion et avec l'administration de Propolipid 1% par perfusion cible contrôlée.

Le système permet à l'anesthésiste ou l'intensiviste d'atteindre et de contrôler une vitesse souhaitée de l'induction de l'anesthésie et la profondeur par réglage et ajustement de cible (théorique) du plasma et / ou de l'effet du côté de la concentration de propofol.

Différentes modalités des systèmes de pompes devraient être considérés à savoir le système de perfusion cible contrôlée pourrait supposer que la concentration sanguine initiale de propofol chez le patient est zéro. Par conséquent, chez les patients qui ont reçu du propofol avant, il peut être nécessaire de choisir une concentration inférieure objectif initial lors du commencement de perfusion cible contrôlée. De même, la reprise immédiate de perfusion cible contrôlée n'est pas recommandé si la pompe a été mise hors tension.

Lignes directrices sur les concentrations cibles de propofol est donnée ci-dessous. A cause de la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du propofol, chez les patients recevant prémédication ou sans prémédication, la concentration de propofol cible doit être adaptée en fonction de la réponse du patient afin d'atteindre la profondeur de l'anesthésie nécessaire.

L'induction et l'entretien de l'anesthésie générale pendant la perfusion à objectif de concentration

Chez les patients adultes de moins de 55 ans anesthésie peut généralement être induite avec des concentrations cibles de propofol dans la région de 4 à 8 microgrammes / ml. Un objectif initial de 4 microgrammes / ml est recommandée chez les patients prémédicés. Chez les patients sans prémédication un objectif initial de 6 microgrammes / ml est recommandée. Temps d'induction à ces objectifs est généralement dans la gamme de 60-120 secondes. Des objectifs plus hauts permettront l'induction plus rapide de l'anesthésie, mais peut être associée à une dépression hémodynamique et respiratoire plus prononcé.

Une concentration d'objective initiale inférieure devrait être utilisée chez les patients âgés de plus de environ 55 ans et les patients de classes ASA 3 et 4. La concentration cible peut être augmentée par de 0,5 à 1,0 microgrammes / ml à des intervalles de 1 minute pour obtenir une induction de l'anesthésie progressive.

Analgesie supplémentaire sera généralement nécessaire et la mesure des concentrations cibles pour l'entretien de l'anesthésie peut être réduite, influencée par la quantité d'analgesie administrée

concomitante. Concentrations cibles de propofol dans la région de 3-6 pg / ml conservent généralement une anesthésie satisfaisante.

La concentration prédite de propofol au réveil est généralement de l'ordre de 1,0 à 2,0 microgrammes / ml et est influencée par la quantité de l'analgésie donnée durant la maintenance de l'analgésie.

Sédation lors de soins intensifs (Infusion cible contrôlée déconseillé)

Cible concentration de propofol sanguin dans la gamme de 0,2 à 2,0 microgramme / ml est généralement nécessaire. L'administration doit commencer à la définition des objectifs bas qui doit être adaptés en fonction de la réponse du patient pour atteindre la profondeur de la sédation désiré.

4.3 Contre-indications

Le propofol est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au propofol ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1.

Propolipid 1% contient de l'huile de soja et ne doit pas être administré aux patients hypersensibles à l'arachide ou au soja.

Le propofol ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de 16 ans ou moins pour la sédation en soins intensifs (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le propofol doit être administré par des personnes formées dans le domaine de l'anesthésie (ou, le cas échéant, par des médecins formés aux soins intensifs).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance constante et des installations de maintien des voies respiratoires dégagées, de ventilation artificielle, d'enrichissement en oxygène et autres installations de réanimation doivent être facilement disponibles en permanence. Le propofol ne doit pas être administré par la personne qui dirige l'intervention diagnostique ou chirurgicale.

Une utilisation abusive de propofol, surtout par des professionnels de la santé, a été rapportée. Comme pour tous les autres anesthésiques généraux, l'administration de propofol sans prise en charge des voies respiratoires peut donner des complications respiratoires fatales.

Lorsque le propofol est administré en vue d'une sédation consciente, pour des interventions diagnostiques ou chirurgicales, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance constante afin de détecter les signes précoces d'hypotension, d'obstruction des voies respiratoires et de désaturation en oxygène.

Comme avec d'autres agents sédatifs, lorsque le propofol est utilisé à des fins de sédation durant des procédures opératoires, le patient peut présenter des mouvements involontaires. Au cours de procédures nécessitant l'immobilité, ces mouvements peuvent être dangereux pour le site opératoire.

Il est nécessaire d'observer une période adéquate avant la sortie du patient pour s'assurer de sa complète récupération après utilisation de propofol. L'utilisation de propofol a pu être très rarement associée au développement d'une période d'inconscience post-opératoire, qui peut être accompagnée d'une augmentation du tonus musculaire. Elle peut être ou ne pas être précédée d'une période d'éveil. Bien que le réveil soit spontané, un patient inconscient doit faire l'objet de soins appropriés.

L'incapacité induite par le propofol n'est en général plus détectable au-delà de 12 heures. Les effets du propofol, l'intervention, les traitements médicamenteux concomitants, l'âge et l'état du patient doivent être pris en considération au moment de conseiller au patient de :

- Se faire accompagner quand il quitte le lieu de l'administration
- Prévoir un délai avant de reprendre des tâches hautement qualifiées ou dangereuses comme la conduite

- Ne pas utiliser d'autres agents susceptibles d'induire une sédation (par ex. les benzodiazépines, les opiacés, l'alcool.)

Des crises épileptiformes peuvent survenir même chez les patients non-épileptiques, le délai d'apparition de ces crises allant de quelques heures à plusieurs jours.

Groupes particuliers de patients

L'insuffisance cardiaque, circulatoire ou pulmonaire et l'hypovolémie

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale ou hépatique ou chez les patients affaiblis ou chez les patients hypovolémiques, Propolipid 1% doit être administré avec précaution. **Étant donné que la clairance du propofol dépend du flux sanguin, la médication concomitante qui réduit le débit cardiaque réduira également la clairance du propofol.**

Avant l'administration de propofol, il faudra compenser une éventuelle insuffisance cardiaque, circulatoire ou pulmonaire, de même qu'une éventuelle hypovolémie.

Le propofol ne doit pas être administré chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée ou d'autres maladies sévères du myocarde, ou seulement de façon extrêmement prudente et sous surveillance.

Le risque d'effets hémodynamiques sur le système cardiovasculaire doit être pris en compte, chez les patients présentant un surpoids sévère en raison de la dose plus élevée nécessaire dans leur cas.

Le propofol n'a pas d'activité vagolytique et a été associé à des cas de bradycardies (parfois profondes) ainsi qu'à des asystolies. L'administration intraveineuse d'un agent anticholinergique avant l'induction ou durant le maintien d'une anesthésie devra être envisagée, en particulier dans des situations lors desquelles le tonus vagal est susceptible de prédominer ou lorsque le propofol est utilisé en association avec d'autres agents susceptibles d'entraîner une bradycardie.

Épilepsie

Lorsque le propofol est administré à un patient épileptique, il peut exister un risque de convulsions.

Chez le patient épileptique, des crises retardées épileptiformes peuvent survenir, le délai d'apparition de ces crises allant de quelques heures à plusieurs jours.

Avant l'anesthésie d'un patient épileptique, il faudra vérifier que le patient ait bien reçu un traitement antiépileptique. Bien que plusieurs études aient démontré une efficacité dans le traitement du mal épileptique, l'administration du propofol chez les patients épileptiques peut également augmenter le risque de crise d'épilepsie.

L'utilisation de propofol n'est pas recommandée lors du traitement par électroconvulsivothérapie.

Patients atteints de troubles du métabolisme des graisses

Une attention particulière doit être appliquée aux patients atteints de troubles du métabolisme lipidique ou d'autres maladies pour lesquelles les émulsions lipidiques doivent être utilisées avec précautions.

Les patients ayant une pression intracrânienne élevée

Des précautions particulières doivent être prises chez les patients présentant une pression intracrânienne élevée et une faible pression artérielle moyenne, en raison d'un risque de diminution significative de la pression de perfusion cérébrale.

Population pédiatrique

L'utilisation de propofol n'est pas recommandée chez les nouveau-nés du fait que cette population de patients n'a pas été totalement étudiée. Les données pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2 du RCP) montrent que la clairance est considérablement réduite chez les nouveau-nés avec une très grande variabilité inter-individuelle. Un surdosage relatif pourrait survenir en administrant des doses recommandées aux enfants plus âgés entraînant une dépression cardio-vasculaire grave.

Propolipid 1% n'est pas conseillé pour l'anesthésie générale chez l'enfant de moins d'1 mois.

En raison de l'insuffisance des données disponibles, il n'est pas recommandé d'administrer Propolipid 1% par un système de perfusion à l'objectif de concentration (POC) à la population pédiatrique âgée de moins de 2 ans.

Le propofol ne doit pas être administré aux patients âgés de 16 ans ou moins pour une sédation en soins intensifs, car la sécurité d'emploi et l'efficacité du propofol pour une sédation dans ce groupe d'âge n'ont pas été démontrées (voir rubrique 4.3).

Recommandations concernant la prise en charge en unité de soins intensifs (USI)

L'administration de perfusions d'une émulsion de propofol pour l'obtention d'une sédation en USI a été associée à divers troubles métaboliques et défaillances viscérales, dont certains ont été fatals. Des rapports décrivant des associations des troubles suivants ont été recensés : acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hépatomégalie, insuffisance rénale, hyperlipidémie, troubles du rythme cardiaque, ECG de type Brugada (sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme et onde T négative) et insuffisance cardiaque rapidement progressive ne répondant généralement pas à un traitement inotrope. Les combinaisons de ces événements sont appelées syndrome de perfusion du propofol. Ces événements sont le plus souvent survenus chez des patients atteints de lésions crâniennes graves et chez des enfants présentant une infection respiratoire qui avaient reçu des doses excédant celles recommandées chez les adultes pour l'obtention d'une sédation en unité de soins intensifs.

Les principaux facteurs de risque de développement de ces événements sont : apport réduit en oxygène vers les tissus, lésions neurologiques graves et/ou septicémie, fortes doses d'un ou plusieurs des agents pharmacologiques suivants - vasoconstricteurs, stéroïdes, inotropes et/ou propofol (en général une administration prolongée à des doses supérieures à 4 mg/kg/h sur plus de 48 heures).

Les prescripteurs doivent être attentifs à ces événements chez les patients présentant les facteurs de risque ci-dessus et doivent arrêter immédiatement l'utilisation du propofol dès l'apparition des signes décrits précédemment. Tous les sédatifs et les agents thérapeutiques utilisés dans les unités de soins intensifs (USI), doivent être titrés afin de maintenir un apport optimal en oxygène et les paramètres hémodynamiques. Les patients à pression intracrânienne élevée devront recevoir un traitement approprié pour maintenir la pression d'irrigation cérébrale lors de ces modifications de traitement.

Il est recommandé d'éviter, dans la mesure du possible, d'excéder la posologie de 4 mg de propofol/kg de poids corporel/heure.

Des précautions appropriées doivent être prises chez les patients présentant des troubles du métabolisme des lipides et dans toute autre situation où les émulsions lipidiques doivent être utilisées avec prudence.

Il est recommandé de contrôler les taux sanguins de lipides si le propofol est administré à des patients considérés à risque particulier de surcharge lipidique. L'administration de propofol doit être ajustée de manière appropriée si le monitoring indique que les lipides ne sont pas correctement éliminés par l'organisme. Si le patient reçoit d'autres traitements lipidiques concomitants par voie intraveineuse, la quantité doit être réduite afin de prendre en compte les lipides infusés faisant part de la formulation de propofol ; 1,0 ml de Propolipid 1% contient approximativement 0,1 g de lipide.

Précautions supplémentaires

Les patients présentant une maladie mitochondriale doivent être traités avec prudence. Les troubles de ces patients peuvent s'aggraver au cours d'une anesthésie, d'une intervention chirurgicale et d'un séjour

en USI. Un maintien en normothermie, un apport de glucides et une hydratation adéquate sont recommandés chez ces patients. Les premières manifestations d'une poussée de maladie mitochondriale et du « syndrome de perfusion du propofol » peuvent être similaires.

Propolipid 1% ne contient aucun conservateur antimicrobien et peut donner lieu à la croissance de micro-organismes.

Lorsque le propofol doit être aspiré, il doit être prélevé aseptiquement dans un set d'administration immédiatement après ouverture de la seringue. L'administration doit commencer sans délai. L'asepsie doit être maintenue pour le propofol et le dispositif de perfusion tout au long de la période de perfusion. Tous les liquides de perfusion ajoutés à la ligne du propofol doivent être administrés à proximité du site de la canule. Le propofol ne doit pas être administré via un filtre microbiologique.

Le propofol et toute seringue contenant du propofol sont à usage unique pour un patient individuel. Conformément aux directives établies pour les autres émulsions lipidiques, une seule perfusion de propofol ne doit pas dépasser 12 heures. À la fin de la procédure ou après 12 heures, selon ce qui se produit en premier lieu, le réservoir de propofol et la ligne de perfusion doivent être jetés et remplacés comme il convient.

Douleur au site d'injection

Pour atténuer la douleur au site d'injection pendant l'induction de l'anesthésie par Propolipid 1%, on peut administrer une solution de lidocaïne avant l'émulsion de propofol (voir rubrique 4.2).

La lidocaïne intraveineuse ne doit pas être utilisée avec les patients atteints de porphyrie aiguë héréditaire.

Ce médicament contient moins d'1 mmol (23 mg) sodium pour 100 ml, il peut être considéré comme pratiquement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le propofol a été utilisé en association avec des anesthésies rachidiennes épidurales et avec les prémédications communément utilisées, les agents bloquants neuromusculaires, les anesthésiques par inhalation et les analgésiques ; aucune incompatibilité pharmacologique n'a été rencontrée. Des doses plus faibles de propofol peuvent être nécessaires lorsqu'une anesthésie générale ou une sédation est utilisée en tant qu'adjuvant à des techniques anesthésiques régionales.

Une hypotension sévère a été rapportée suite à l'induction d'une anesthésie profonde avec le propofol chez les patients prenant de la rifampicine.

L'administration concomitante de benzodiazépines, de parasympatholytiques ou d'anesthésiques volatils allonge la durée de l'anesthésie et diminue la fréquence respiratoire.

Un besoin de doses plus faibles de propofol a été observé chez les patients prenant du midazolam. L'administration simultanée de propofol et de midazolam est susceptible d'entraîner une sédation et une dépression respiratoire accrues. En cas d'utilisation concomitante, une réduction de la dose de propofol doit être envisagée.

Après une prémédication additionnelle d'opiacés, les effets sédatifs du propofol peuvent être majorés et prolongés, et l'incidence et la durée des apnées augmentées.

L'utilisation concomitante de propofol et de médicaments de prémédication, d'anesthésiques volatils ou d'analgésiques peut potentialiser l'anesthésie et les effets indésirables cardiovasculaires.

L'utilisation concomitante de médicaments déprimeurs du système nerveux central (par exemple alcool, anesthésiques généraux, analgésiques narcotiques) peut provoquer une majoration de leurs effets sédatifs. L'administration concomitante de Propolipid 1% et de médicaments déprimeurs du système

nerveux central utilisés par voie parentérale peut provoquer une dépression respiratoire ou cardiovasculaire grave.

Après administration de fentanyl, les taux plasmatiques de propofol peuvent augmenter de façon temporaire avec une augmentation de la fréquence des apnées.

La survenue d'une bradycardie et d'un arrêt cardiaque est possible après traitement par le suxaméthonium ou la néostigmine.

Chez des patients traités par de la ciclosporine, une leuco-encéphalopathie a été rapportée après administration d'émulsions lipidiques telles qu'utilisées pour le Propolipid 1%.

La nécessité d'administrer des doses de propofol plus faibles a été constatée chez des patients prenant du valproate. En cas d'administration concomitante, une réduction des doses de propofol peut être envisagée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité du propofol pendant la grossesse n'a pas été établie. Le propofol ne doit pas être donné aux femmes enceintes, sauf en cas de nécessité clairement établie. Le propofol franchit la barrière placentaire et peut provoquer une dépression respiratoire néonatale. Le propofol peut cependant être utilisé lors d'un avortement provoqué.

Des doses élevées (supérieures à 2,5 mg de propofol par kg de poids corporel en induction et supérieures à 6 mg de propofol par kg de poids corporel et par heure pour l'entretien de l'anesthésie) sont à éviter.

Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les études chez les mères allaitantes ont montré que le propofol est excrété en faibles quantités dans le lait. Les femmes doivent donc arrêter l'allaitement pendant les 24 heures suivant l'administration de propofol. Le lait produit pendant cette période doit être jeté.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être informés que les performances lors de tâches qualifiées, comme la conduite d'un véhicule ou d'une machine, peuvent être altérées pendant un certain temps après l'utilisation de propofol.

Après administration de Propolipid 1%, il faudra garder le patient en observation pendant une durée de temps suffisante. Il faudra lui dire de ne pas conduire, utiliser des machines ou de travailler dans des situations potentiellement dangereuses. Le patient devra quitter l'hôpital accompagné et la consommation d'alcool sera déconseillée.

Le trouble induit par le propofol n'est en général pas détectable au-delà de 12 heures (voir la rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

L'induction et l'entretien de l'anesthésie ou de la sédation avec le propofol sont en général aisés avec des signes minimes d'excitation. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles pour un agent anesthésique/sédatif, comme

l'hypotension. La nature, la gravité et l'incidence des événements indésirables observés chez les patients recevant du propofol peuvent être liées à l'état des patients et aux procédures opératoires ou thérapeutiques mises en œuvre :

Tableau des effets indésirables

Système ou classe d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire :	<i>Très rare</i> ($<1/10\ 000$)	Anaphylaxie – peut comporter œdème, bronchospasme, érythème et hypotension
Affections métaboliques et nutritionnelles :	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	Acidose métabolique ⁽⁵⁾ , hyperkaliémie ⁽⁵⁾ , hyperlipidémie ⁽⁵⁾
Affections psychiatriques :	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	Humeur euphorique, désinhibition sexuelle Abus de médicaments et dépendance aux médicaments ⁽⁸⁾
Affections du système nerveux :	<i>Fréquent</i> ($>1/100, <1/10$)	Céphalées pendant la phase de réveil
	<i>Rare</i> ($>1/10\ 000, <1/1\ 000$)	Mouvements épileptiformes, dont convulsions et opisthotonos pendant l'induction, l'entretien et le réveil Vertiges, frissons ou sensation de froid pendant la phase de réveil.
	<i>Très rare</i> ($<1/10\ 000$)	Inconscience postopératoire
	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	Mouvements involontaires
Affections cardiaques :	<i>Fréquent</i> ($>1/100, <1/10$)	Bradycardie ⁽¹⁾ et tachycardie pendant l'induction
	<i>Très rare</i> ($<1/10\ 000$)	Œdème pulmonaire
	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	Arythmie cardiaque ⁽⁵⁾ , insuffisance cardiaque ^{(5), (7)}
Affections vasculaires :	<i>Fréquent</i> ($>1/100, <1/10$)	Hypotension ⁽²⁾
	<i>Peu fréquent</i> ($>1/1\ 000, <1/100$)	Thrombose et phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	<i>Fréquent</i> ($>1/100, <1/10$)	Apnée transitoire, toux et hoquet pendant l'induction
	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	Dépression respiratoire (dose-dépendant)
Affections gastro-intestinales :	<i>Fréquent</i> ($>1/100, <1/10$)	Nausées et vomissements pendant la phase de réveil
	<i>Très rare</i> ($<1/10\ 000$)	Pancréatite
Affections hépatobiliaires :	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	Hépatomégalie ⁽⁵⁾ Hépatite ⁽¹¹⁾ , insuffisance hépatique aiguë ⁽¹¹⁾
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	Rhabdomyolyse ^{(3) (5)}
Affections des organes de reproduction et du sein	<i>Fréquence indéterminée</i>	Priapisme

Système ou classe d'organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections rénales et urinaires :	<i>Très rare</i> ($<1/10\ 000$)	Décoloration de l'urine après administration prolongée
	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	Insuffisance rénale ⁽⁵⁾
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	<i>Très fréquent</i> ($>1/10$)	Douleur locale à l'induction ⁽⁴⁾
	<i>Très rare</i> ($<1/10\ 000$)	Nécrose tissulaire ⁽¹⁰⁾ après administration extravasculaire accidentelle
	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	Douleur locale, gonflement après administration extravasculaire accidentelle
Investigations :	<i>Fréquence indéterminée</i> ⁽⁹⁾	ECG de type Brugada ⁽⁵⁾ , ⁽⁶⁾
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :	<i>Très rare</i> ($<1/10\ 000$)	Fièvre postopératoire

⁽¹⁾ Les bradycardies graves sont rares. Il a été rapporté des cas isolés d'évolution vers une asystolie.

⁽²⁾ L'hypotension peut occasionnellement nécessiter l'emploi de liquides intraveineux et la réduction de la vitesse d'administration du propofol.

⁽³⁾ De très rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés lorsque le propofol a été administré à des doses supérieures à 4 mg/kg/h pour une sédation en unités de soins intensifs.

⁽⁴⁾ La douleur locale peut être minimisée en utilisant de plus grosses veines de l'avant-bras et de la fosse antécubitale. Avec le propofol 1%, la douleur locale peut aussi être minimisée par l'administration concomitante de lidocaïne.

⁽⁵⁾ Des combinaisons de ces événements, appelées « syndrome de la perfusion du propofol », peuvent être observées chez les patients gravement malades qui présentent souvent des facteurs de risque multiples pour le développement d'événements, voir rubrique 4.4.

⁽⁶⁾ ECG de type Brugada – sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme et onde T négative à l'ECG.

⁽⁷⁾ Insuffisance cardiaque rapidement évolutive (avec une issue fatale dans certains cas) chez les adultes. Dans de tels cas, l'insuffisance cardiaque ne répond en général pas au traitement inotrope de soutien.

⁽⁸⁾ Abus médicamenteux et dépendance médicamenteuse au propofol, le plus souvent par des professionnels de la santé.

⁽⁹⁾ Fréquence indéterminée car ne peut être estimée sur la base des données d'essais cliniques disponibles.

⁽¹⁰⁾ Des cas de nécrose ont été rapportés à la suite d'une altération de la viabilité des tissus.

⁽¹¹⁾ Après un traitement à long et à court terme et chez des patients sans facteurs de risque sous-jacents.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, site internet:

www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Un surdosage accidentel est susceptible de provoquer une dépression cardiorespiratoire. La dépression respiratoire doit être traitée par ventilation artificielle avec de l'oxygène. La dépression cardiovasculaire peut exiger la mise en position déclive du patient, et en cas de gravité, par le remplissage vasculaire et l'administration d'agents vasoconstricteurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques ; Autres anesthésiques généraux.

Code ATC : N01A X10.

Mécanisme d'action/Effets pharmacodynamiques

Le propofol (2,6-diisopropylphénol) est un anesthésique général d'action rapide (qui agit dans un délai d'environ 30-40 secondes, dépendant de la vitesse d'administration). La durée de l'anesthésie, qui dépend du métabolisme et de l'élimination, est de 4 à 6 minutes.

Efficacité et sécurité clinique

Aux doses d'entretien usuelles, on n'a pas observé d'accumulation notable après injections répétées ou perfusion de propofol. La reprise de la conscience est rapide.

La bradycardie et l'hypotension signalées pendant l'induction de l'anesthésie peuvent être dues à un effet vagotonique cérébral ou à une inhibition de l'activité sympathique. Cependant, les paramètres hémodynamiques reviennent généralement à la normale pendant l'entretien de l'anesthésie.

Population pédiatrique

Des études limitées sur la durée de l'anesthésie à base de propofol chez les enfants indiquent que la sécurité et l'efficacité est inchangé jusqu'à la durée de 4 heures. La littérature prouve que l'usage chez les enfants pour les procédures prolongées ne comporte pas de changements en matière de sécurité ou d'efficacité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le taux de liaison du propofol aux protéines plasmatiques est de 98 %. Après administration intraveineuse, la pharmacocinétique du propofol peut être décrite par un modèle à trois compartiments.

Distribution / Biotransformation / Elimination

Le propofol est largement distribué et rapidement éliminé de l'organisme (clairance corporelle totale : 1,5 à 2 litres/minute). La clairance dépend de processus métaboliques et s'effectue principalement dans le foie (où **elle dépend du flux sanguin**), pour former des conjugués inactifs de propofol et de son quinol correspondant, lesquels sont excrétés dans les urines.

Après une dose unique de 3 mg/kg par voie intraveineuse, la clairance du propofol/kg de poids corporel augmentait avec l'âge : la clairance médiane était considérablement plus faible chez les nouveau-nés âgés < 1 mois (n=25) (20 ml/kg/min) par rapport aux enfants plus âgés (n=36, fourchette d'âge : 4 mois – 7 ans). En outre, la variabilité interindividuelle était importante chez les nouveau-nés (fourchette : 3,7-78 ml/kg/min). Compte tenu de ces données limitées issues d'études cliniques mettant en évidence une grande variabilité, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour ce groupe d'âge.

La clairance médiane du propofol chez les enfants plus âgés ayant reçu une dose bolus de 3 mg/kg était de 37,5 ml/min/kg (4-24 mois) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11-43 mois) (n=6), 48 ml/min/kg (1-3 ans) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4-7 ans) (n=10), par rapport à 23,6 ml/min/kg chez les adultes (n=6).

En raison de l'insuffisance des données disponibles, il n'est pas recommandé d'administrer Propolipid 1% par un système de perfusion à objectif de concentration (POC) à la population pédiatrique âgée de moins de 2 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques basées sur des études classiques de toxicité à doses répétées et de génotoxicité ne révèlent pas aucun risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mené d'études de carcinogénicité. Aucun effet tératogène n'a été observé. Dans les études de tolérance locale, l'injection intramusculaire a provoqué des lésions tissulaires autour du site d'injection, et les injections paraveineuse et sous-cutanée ont provoqué des réactions histologiques caractérisées par une infiltration inflammatoire et une fibrose focale.

Des études publiées chez l'animal (y compris chez les primates) à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée démontrent que l'utilisation d'agents anesthésiques pendant la période de croissance

cérébrale rapide ou de synaptogenèse entraîne une perte de cellules dans le cerveau en développement pouvant être associée à des déficiences cognitives prolongées. La signification clinique de ces résultats non cliniques n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Huile de soja raffinée
Triglycérides : acides gras à chaînes moyennes
Phosphatides d'œufs purifiés
Glycérol
Acide oléique
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Conservation du produit médicamenteux avant ouverture dans son conditionnement d'origine : 2 an.

Conservation après première ouverture : Le produit médicamenteux doit être utilisé immédiatement après première ouverture.

Les systèmes d'administration de Propolipid 1% non dilué seront remplacés 12 heures après.

Conservation après dilution : Le produit médicamenteux doit être utilisé immédiatement après dilution. Le mélange doit être administré dans les 6 heures suivant la dilution.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ou 20 ml seringue préremplie (verre, classe hydrolytique 1) avec bromobutyl tip cap, bromobutyl plongeur et PP tige de piston.

10 ml ou 20 ml seringue préremplie (cyclo-olefine-copolymer) avec bromobutyl tip cap, bromobutyl plongeur et PP tige de piston.

50 ml seringue préremplie (cyclo-olefine-copolymer) avec bromobutyl tip cap, bromobutyl plongeur et PP tige de piston.

Boîte de 5 seringues en verre préremplies avec 10 ml d'émulsion.

Boîte de 6 seringues en plastique préremplies avec 10 ml d'émulsion.

Boîte de 5 seringues en verre préremplies avec 20 ml d'émulsion.

Boîte de 6 seringues en plastique préremplies avec 20 ml d'émulsion.

Boîte de 1 seringue en plastique préremplie avec 50 ml d'émulsion.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Propolipid 1% ne doit pas être mélangé avant administration en injection ou perfusion avec des solutions injectables autres que du glucose 50 mg/ml (5 %) ou du chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) ou de lidocaïne sans conservateur 10 mg/ml (1 %). La dilution maximale ne doit pas excéder 1 volume de Propolipid 1% pour 4 volumes de solution injectable de Glucose 50 mg/ml (5 %) ou de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (concentration minimale de 2 mg de propofol par ml). Le mélange doit être préparé conformément aux règles de l'asepsie (selon les conditions contrôlées et validées) immédiatement avant administration et doit être administré dans les 6 heures suivant la préparation (voir aussi la rubrique 4.2).

La concentration finale de propofol ne doit pas être inférieure à 2 mg/ml.

La co-administration d'une solution injectable de glucose 50 mg/ml (5%), de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%), de chlorure de sodium de 1,8 mg/ml (0,18%) et de glucose 40 mg/ml (4%), avec Propolipid 1% est autorisée via un connecteur en Y à proximité du site d'injection.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Fresenius Kabi nv
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE439415
BE444132
BE444141
BE471244
BE490177

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation 21/06/2013
Renouvellement de l'autorisation : 02/02/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Date de mise à jour du texte : 08/2024
Date d'approbation du texte : 09/2024