

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Propofol Baxter 10 mg/ml émulsion injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml d'émulsion injectable/pour perfusion contient 10 mg de propofol.

Chaque flacon de 10 ml contient 100 mg de propofol.

Chaque flacon de 20 ml contient 200 mg de propofol.

Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg de propofol.

Chaque flacon de 100 ml contient 1000 mg de propofol.

Excipient à effet notoire :

Chaque ml d'émulsion injectable/pour perfusion contient : huile de soja raffinée 100 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Émulsion injectable/pour perfusion.

Émulsion blanche de type huile-dans-eau.

Osmolalité : 250 à 390 mosmol/kg.

pH compris entre 6,00 et 8,50.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Propofol 10 mg/ml est un anesthésique général intraveineux à courte durée d'action indiqué pour :

- l'induction et l'entretien d'une anesthésie générale chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un mois;
- la sédation dans le cadre d'actes diagnostiques et chirurgicaux, seul ou en association avec des anesthésiques locaux ou régionaux, chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un mois;
- la sédation des patients âgés de plus de 16 ans sous assistance respiratoire en unités de soins intensifs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le propofol est administré par voie intraveineuse. L'administration d'un analgésique supplémentaire est généralement nécessaire. Le dosage varie d'un patient à l'autre et dépend de la réponse du patient. Voir aussi rubrique 6.6.

Si le propofol est administré par injection en bolus, seul Propofol 10 mg/ml est recommandé.

Pour des recommandations spécifiques relatives à l'administration de propofol au moyen d'un dispositif de « perfusion cible contrôlée » (TCI), intégrant un logiciel TCI, voir la rubrique 4.2 sous « Perfusion cible contrôlée - Administration de Propofol ». L'utilisation d'un tel système se limite à l'induction et à l'entretien d'une anesthésie générale chez les adultes. Le système TCI est déconseillé pour la sédation en unité de soins intensifs ainsi que chez les patients âgés de 16 ans ou moins.

Posologie

Adultes

Induction d'une anesthésie générale

Les adultes âgés de moins de 55 ans nécessitent généralement une dose de 1,5 à 2,5 mg/kg de propofol. La dose totale requise peut être réduite en diminuant le débit d'administration de 20 à 50 mg. Chez l'adulte en bonne santé, le débit d'administration est de 40 mg de propofol toutes les 10 secondes ; chez les patients à risque (classes ASA III et IV ; American Society of Anesthesiologists), le débit est plus faible, à savoir environ 20 mg de propofol toutes les 10 secondes.

Chez les patients de plus de 55 ans, une dose plus faible, administrée plus lentement, suffit en général. La dose et le débit d'administration dépendent tous deux de la réponse du patient.

Entretien de l'anesthésie générale

L'anesthésie peut être maintenue par l'administration de 4 à 12 mg/kg/heure de propofol en perfusion continue.

Si des injections répétées en bolus sont utilisées, la dose doit être répétée par incréments de 25 mg de propofol (2,5 ml de Propofol 10 mg/ml) à 50 mg de propofol (5 ml de Propofol 10 mg/ml).

Sédation des patients sous assistance respiratoire en soins intensifs

Pour la sédation en unité de soins intensifs, il est conseillé d'administrer le propofol par perfusion continue. Le débit de perfusion doit être déterminé selon la profondeur de sédation souhaitée. Le dosage requis varie considérablement d'un patient à l'autre. Les patients âgés nécessitent en général un débit de perfusion plus faible.

Chez la plupart des patients, une sédation suffisante est obtenue avec une dose de 0,3 à 4 mg/kg/h de propofol (voir aussi rubrique 4.4). L'administration de propofol pour la sédation de l'adulte en soins intensifs ne doit pas excéder 4 mg/kg/heure sauf si les bénéfices pour le patient compensent les risques (voir rubrique 4.4).

L'administration de propofol au moyen du système TCI est déconseillée pour la sédation en unité de soins intensifs.

Sédation de fond dans le cadre d'actes diagnostiques et chirurgicaux

Pour obtenir une sédation au cours d'actes diagnostiques et chirurgicaux, la dose et le débit d'administration doivent être adaptés en fonction de la réponse clinique.

Pour l'induction de la sédation, une dose de 0,5 à 1 mg/kg de propofol administrée pendant 1 à 5 minutes suffit généralement chez la plupart des patients. L'entretien de la sédation peut s'effectuer en titrant la perfusion de propofol jusqu'à l'obtention du niveau de sédation souhaité. La plupart des patients

nécessiteront 1,5 à 4,5 mg/kg/h de propofol. Si Propofol 10 mg/ml est utilisé, la perfusion peut être complétée par une injection en bolus de 10 à 20 mg de propofol (1 ml à 2 ml de Propofol 10 mg/ml) si l'obtention rapide d'un niveau de sédation plus profond est nécessaire.

Chez les patients de plus de 55 ans, une dose plus faible suffit en général. Chez les patients classés « ASA III et IV », il peut être nécessaire de diminuer le débit d'administration ainsi que la dose. Les injections rapides en bolus doivent être évitées chez les patients âgés, car cela pourrait entraîner une dépression cardiorespiratoire. L'administration de propofol au moyen du système TCI est déconseillée pour la sédation de fond.

Population pédiatrique

Propofol 10 mg/ml

Anesthésie générale chez les enfants de plus d'un mois

Induction de l'anesthésie : pour l'induction d'une anesthésie, Propofol 10 mg/ml doit être titré lentement jusqu'à ce que les signes cliniques indiquent l'induction de l'anesthésie. La dose doit être ajustée en fonction de l'âge et/ou du poids corporel. La plupart des patients âgés de plus de 8 ans nécessiteront une dose de propofol d'environ 2,5 mg/kg de poids corporel. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez les enfants plus jeunes, en particulier chez les enfants âgés entre 1 mois et 3 ans (2,5 à 4 mg/kg de poids corporel).

Entretien de l'anesthésie : l'anesthésie peut être entretenue en administrant Propofol 10 mg/ml en perfusion ou par injections répétées en bolus pour maintenir le niveau de sédation requis. Le débit d'administration peut fortement varier d'un patient à l'autre, mais des niveaux adéquats d'anesthésie sont généralement obtenus à des débits de 9 à 15 mg/kg de poids corporel par heure. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires chez les enfants plus jeunes, en particulier chez les enfants âgés entre 1 mois et 3 ans.

Des doses plus faibles sont recommandées chez les patients classés ASA III et IV (voir aussi rubrique 4.4).

Sédation dans le cadre d'actes diagnostiques et chirurgicaux chez l'enfant de plus d'un mois

La dose et le débit d'administration doivent être adaptés en fonction de la profondeur de sédation requise et de la réponse clinique. Pour l'induction de la sédation, une dose de 1 à 2 mg/kg de Propofol 10 mg/ml est nécessaire chez la plupart des patients pédiatriques. L'entretien de la sédation peut s'effectuer en titrant la perfusion de Propofol 10 mg/ml jusqu'à l'obtention du niveau de sédation requis. La plupart des patients nécessiteront 1,5 à 9 mg/kg/heure.

La perfusion peut être complétée par l'administration de bolus allant jusqu'à 1 mg/kg si l'obtention rapide d'un niveau de sédation est nécessaire.

Les patients classés ASA III et IV peuvent nécessiter des doses plus faibles.

Les enfants sont davantage exposés au risque de syndrome de « surcharge lipidique ». Les taux de lipides plasmatiques doivent donc être surveillés chez les enfants recevant du propofol (voir rubrique 4.4).

L'administration d'un analgésique supplémentaire est généralement nécessaire.

Après la perfusion de propofol, la dose doit être progressivement réduite pour minimiser le risque de symptômes de sevrage.

Mode d'administration

Perfusion cible contrôlée - Administration de Propofol

Le propofol peut être administré au moyen d'un système TCI uniquement si ce dernier intègre un logiciel TCI. Le système TCI s'utilise uniquement avec des seringues préremplies contenant Propofol 10 mg/ml ou Propofol 20 mg/ml étiquetées électroniquement à cette fin. Le système TCI ajuste automatiquement le débit de perfusion afin d'atteindre la concentration de propofol présélectionnée. Les utilisateurs doivent être familiarisés avec le manuel d'utilisation de la pompe à perfusion, avec le mode d'administration de propofol au moyen du système TCI ainsi qu'avec l'utilisation correcte du système d'identification des seringues (voir Manuel de formation).

Le système TCI permet deux méthodes : concentration cible dans le sang et concentration cible au site d'action (cerveau). Les modèles antérieurs assurent uniquement la concentration cible dans le sang.

L'administration de propofol au moyen d'un système de perfusion cible contrôlée (TCI) se limite à l'induction et à l'entretien de l'anesthésie générale chez l'adulte. Ce système est déconseillé pour la sédation en unité de soins intensifs, pour la sédation de fond ainsi que chez les patients âgés de 16 ans ou moins.

Pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie générale chez l'adulte, le propofol peut être administré au moyen d'un système TCI. Ce système permet de contrôler l'induction et la profondeur de l'anesthésie en réglant et en ajustant les concentrations cibles (prévues) de propofol dans le sang ou au site d'action. La méthode recourant à la concentration cible au site d'action assure une induction plus rapide de l'anesthésie que la méthode recourant aux concentrations cibles dans le sang.

Le système TCI suppose que la concentration initiale de propofol chez le patient est égale à zéro. La concentration cible peut être ajustée ultérieurement, si nécessaire. Chez les patients qui ont déjà reçu du propofol récemment, il convient de choisir une concentration cible initiale plus faible. De même, la reprise immédiate du système TCI n'est pas recommandée si la pompe a été éteinte (voir rubrique 4.4).

Les concentrations cibles de propofol recommandées sont décrites ci-dessous. Compte tenu de la variabilité de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique du propofol d'un patient à l'autre, que les patients aient fait l'objet ou non d'une prémédication, la concentration cible de propofol doit être titrée en fonction de la réaction du patient afin d'atteindre la profondeur d'anesthésie requise.

Chez les patients adultes de moins de 55 ans, l'anesthésie générale peut généralement être induite avec des concentrations cibles de propofol dans le sang comprises entre 4 et 8 µg/ml ou des concentrations cibles au site d'action comprises entre 2,5 et 4 µg/ml. Une concentration cible initiale dans le sang de 4 µg/ml ou une concentration cible au site d'action de 2,5 µg/ml est recommandée chez les patients avec prémédication, tandis qu'une concentration cible initiale dans le sang de 6 µg/ml ou une concentration cible au site d'action de 4 µg/ml est recommandée chez les patients sans prémédication. La durée d'induction avec ces concentrations cibles dans le sang varie en général de 60 à 120 secondes. Des concentrations cibles plus élevées accéléreront l'induction de l'anesthésie mais peuvent s'accompagner d'une dépression hémodynamique et respiratoire plus prononcée. Si des concentrations cibles au site d'action sont utilisées, il n'est pas nécessaire et pas conseillé d'utiliser des concentrations cibles plus élevées pour atteindre une induction plus rapide de l'anesthésie.

Une concentration cible initiale plus faible doit être utilisée chez les patients de plus de 55 ans et les patients classés ASA III ou IV (American Society of Anesthesiologists). La méthode au site d'action est déconseillée chez les patients classés ASA IV. Les méthodes au site cible doivent utiliser une concentration cible initiale comprise entre 0,5 et 1,0 µg/ml. Quelle que soit la méthode de concentration cible utilisée, la concentration cible peut ensuite être augmentée par incréments de 0,5 à 1,0 µg/ml, à intervalles d'une minute, afin d'obtenir une induction progressive de l'anesthésie.

L'administration d'un analgésique supplémentaire est généralement nécessaire. La mesure dans laquelle les concentrations cibles peuvent être réduites en vue de l'entretien de l'anesthésie dépendra de la quantité d'analgésiques administrés simultanément.

Les concentrations cibles de propofol dans le sang comprises entre 3 et 6 µg/ml et les concentrations cibles au site d'action comprises entre 2,5 et 4 µg/ml suffisent habituellement à l'induction et à l'entretien d'une anesthésie satisfaisante. En l'absence d'analgésique complémentaire, une concentration cible plus élevée au site d'action comprise entre 5 et 6 µg/ml peut être nécessaire pour faciliter la laryngoscopie ou supprimer les réponses aux stimuli douloureux.

Pour les deux méthodes de concentration cible, la concentration de propofol (dans le sang ou au site d'action) au réveil varie habituellement de 1 à 2 µg/ml et dépend de la quantité d'analgésiques administrés pendant la phase d'entretien. Si les concentrations cibles sont réduites, le système TCI arrêtera temporairement la perfusion pour réduire les concentrations et atteindre plus rapidement une nouvelle cible.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Sédation en unité de soins intensifs chez les enfants âgés de 16 ans ou moins (voir rubrique 4.4).

Ce médicament contient de l'huile de soja. Il ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques aux arachides ou au soja.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une expertise en matière d'anesthésie et la mise à disposition d'appareils d'assistance respiratoire et d'autres équipements de réanimation sont nécessaires lors de l'utilisation du propofol.

Étant donné que le système TCI suppose que les concentrations cibles initiales de propofol chez le patient sont égales à zéro, une concentration cible plus faible est conseillée chez les patients ayant reçu du propofol très récemment. L'utilisation du système TCI pour atteindre la concentration cible dans le système nerveux central est déconseillée chez les patients classés ASA IV (voir rubrique 4.2).

Le patient doit être surveillé en permanence afin de détecter les signes précoces d'hypotension, d'obstruction des voies aériennes et de désaturation en oxygène. Le propofol ne doit pas être administré par la même personne pratiquant l'acte chirurgical ou diagnostique.

L'abus de et la dépendance à propofol, principalement par des professionnels de la santé, ont été signalés. Comme pour tous les autres anesthésiques, l'administration de propofol sans prise en charge respiratoire peut entraîner des complications respiratoires mortelles.

Comme pour tous les autres sédatifs, des mouvements involontaires du patient peuvent se produire lorsque le propofol est utilisé pour la sédation dans le cadre d'une intervention chirurgicale. Pendant les opérations exigeant l'immobilité du patient, ces mouvements risquent d'être dangereux.

La douleur locale peut être atténuée en administrant le médicament dans une grande veine de l'avant-bras ou de la fosse cubitale, ou par l'administration concomitante de lidocaïne avec Propofol 10 mg/ml (voir aussi rubrique 6.6).

Population pédiatrique

L'administration de propofol est déconseillée pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie chez les nouveau-nés, étant donné le manque de données disponibles auprès de cette population de patients. Les données pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2) indiquent que la clairance est considérablement réduite chez les nouveau-nés avec une très grande variabilité entre les individus. Un surdosage relatif peut survenir lors de l'administration des doses recommandées pour les enfants plus âgés et provoquer une dépression cardiovasculaire grave.

Il n'existe pas de données soutenant l'utilisation de propofol pour la sédation des bébés prématurés en unité de soins intensifs.

Il n'existe pas de données d'essais clinique soutenant l'utilisation de propofol pour la sédation des enfants atteints de croup ou d'épiglottite en unité de soins intensifs.

Le propofol n'est pas recommandé pour l'anesthésie générale des enfants âgés de moins de 1 mois.

Le propofol ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de 16 ans ou moins pour la sédation en soins intensifs, car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été démontrées dans ce groupe d'âge (voir rubrique 4.3).

Recommandations concernant la prise en charge en unité de soins intensifs

L'administration de propofol sous forme d'émulsion pour perfusion pour la sédation en unité de soins intensifs a été associée à de nombreux troubles métaboliques et défaillances des systèmes d'organes potentiellement mortels. Les combinaisons d'événements suivantes ont été signalées : acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hépatomégalie, insuffisance rénale, hyperlipidémie, arythmie cardiaque, ECG de type Brugada (sus-décalage du segment ST et une onde T en dôme) et insuffisance cardiaque avec aggravation rapide ne répondant habituellement pas au traitement inotrope de soutien. Ces événements ont été essentiellement (mais pas uniquement) observés chez des patients présentant une PIC (pression intracrânienne) élevée et chez des enfants atteints d'infections des voies respiratoires qui avaient reçu des doses supérieures à la dose recommandée chez les adultes pour la sédation en unité de soins intensifs.

Les principaux facteurs de risque de développement de ces événements sont les suivants : diminution de l'apport en oxygène aux tissus ; lésion neurologique grave et/ou septicémie ; doses élevées de l'un ou de plusieurs des agents pharmacologiques suivants : vasoconstricteurs, stéroïdes, inotropes et/ou propofol (généralement à des débits de dose supérieurs à 4 mg/kg/h de propofol pendant plus de 48 heures).

Les prescripteurs doivent être attentifs à ces événements chez les patients présentant les facteurs de risque susmentionnés et arrêter immédiatement l'administration de propofol dès l'apparition des symptômes décrits plus haut. Tous les agents sédatifs et thérapeutiques utilisés en unité de soins intensifs doivent être

titrés de manière à maintenir un apport en oxygène et des paramètres hémodynamiques optimaux. Les patients présentant une PIC élevée doivent recevoir un traitement approprié pour soutenir la pression de perfusion cérébrale lors des modifications du traitement.

Il est rappelé aux médecins traitants de ne pas, si possible, dépasser la dose de 4 mg/kg/h de propofol.

Les soins appropriés doivent être dispensés aux patients atteints de troubles du métabolisme lipidique et dans toutes les autres circonstances où les émulsions lipidiques doivent être administrées avec précaution.

Il est recommandé de surveiller les taux de lipides dans le plasma chez les patients présentant un risque élevé de syndrome de surcharge lipidique. L'administration de propofol devra être ajustée de manière appropriée lorsque les lipides ne sont pas insuffisamment éliminés du corps. et. Si le patient reçoit en même temps d'autres lipides par voie intraveineuse, la quantité sera réduite car le propofol contient également des lipides (1,0 ml de Propofol 10 mg/ml contient environ 0,1 g de lipides).

Précautions supplémentaires

Des précautions doivent être prises lors du traitement de patients atteints d'une maladie mitochondriale. Ces patients peuvent être sensibles aux exacerbations de leur trouble quand ils sont sous anesthésie, subissent un acte chirurgical et sont en unité de soins intensifs. Le maintien de la normothermie, l'apport de glucides et une bonne hydratation sont recommandés chez ces patients. Les premiers symptômes d'une exacerbation de la maladie mitochondriale et le « syndrome lié à une perfusion de propofol » peuvent être similaires.

Avant d'autoriser le patient à quitter l'hôpital, il convient de prévoir un temps suffisant afin de permettre son rétablissement complet après l'anesthésie générale. Dans des cas très rares, l'administration de propofol peut s'accompagner de l'instauration d'une période d'inconscience postopératoire, pouvant être associée à une croissance du tonus musculaire.

Cet intervalle peut être précédé ou non d'une période de réveil. Bien que le réveil soit spontané, il convient de surveiller de manière appropriée un patient inconscient. Une légère baisse de la pression artérielle ou une apnée transitoire peuvent survenir en fonction de la dose et de l'administration d'une prémédication et d'autres agents.

Comme pour les autres agents anesthésiques administrés par intraveineuse, il convient de faire preuve de prudence lorsque le propofol est administré chez des patients qui présentent une atteinte de la fonction cardiaque, respiratoire, rénale ou une déficience hépatique, s'ils sont atteints d'hypovolémie ou s'ils sont affaiblis.

La clairance du propofol dépend du flux sanguin. C'est pourquoi l'administration concomitante d'autres médicaments qui réduisent le débit cardiaque diminuera également la clairance du propofol.

Le propofol ne possède pas d'activité vagolytique et son utilisation a été associée à des cas de bradycardie (pouvant parfois être profonde) et d'asystolie également. L'administration par voie intraveineuse d'un anticholinergique préalablement à l'induction ou pendant l'entretien de l'anesthésie devrait être envisagée, en particulier dans les situations où un tonus vagal peut dominer ou lorsque le propofol est administré en association avec d'autres médicaments pouvant donner lieu à une bradycardie.

Lorsque le propofol est administré à un patient épileptique, il peut y avoir un risque de convulsions. Nous ne disposons pas de données suffisantes concernant la sécurité de propofol en endoscopie diagnostique.

Le propofol contient de la lécithine d'œuf comme émulsifiant. Sa décomposition conduit à la formation de lysolécithine, une substance qui possède des propriétés hémolytiques *in vitro*. À la dose recommandée, et même avec une décomposition maximale, le risque d'hémolyse est faible. Cependant, dans des situations pathologiques (anomalies hépatiques et rénales) où les taux d'albumine sont considérablement réduits, il faut tenir compte du risque d'hémolyse. Dans ce cas, il est recommandé de contrôler régulièrement l'hémolyse du sang.

Le propofol ne contient aucun agent conservateur antimicrobien et permet la croissance de micro-organismes.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (= 23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le propofol peut être utilisé en association avec d'autres agents anesthésiques (prémédication, anesthésiques par inhalation, analgésiques, relaxants musculaires, anesthésiques locaux). Aucune interaction sévère avec ces médicaments n'a été rapportée à ce jour. Certains de ces médicaments à action centrale peuvent provoquer une dépression circulatoire ou respiratoire. Cet effet peut être accru en association avec le propofol.

Des doses plus faibles peuvent être utilisées si l'anesthésie générale est utilisée en combinaison avec une anesthésie régionale.

Une hypotension sévère a été signalée après l'induction de l'anesthésie avec le propofol chez des patients traités par rifampicine.

L'administration concomitante de benzodiazépines, de parasympatholytiques ou d'anesthésiques par inhalation s'est avérée prolonger l'anesthésie et ralentir la fréquence respiratoire.

Après une médication complémentaire aux opiacés, les effets anesthésiants de propofol peuvent être augmentés et prolongés, et une apnée peut survenir à une fréquence accrue et sur une plus longue période.

Il convient de tenir compte du fait que l'utilisation concomitante du propofol avec des médicaments de prémédication, des anesthésiques par inhalation ou des analgésiques peut renforcer l'anesthésie et les effets indésirables cardiovasculaires.

L'administration concomitante de dépresseurs du système nerveux central, tels que l'alcool, des anesthésiques généraux et des analgésiques narcotiques, accentuera les effets sédatifs de ces médicaments. Lorsque le propofol est associé à des dépresseurs du système nerveux central administrés par voie parentérale, une dépression respiratoire et cardiovasculaire grave peut survenir. Après l'administration de fentanyl, le taux sanguin de propofol risque d'augmenter temporairement et de s'accompagner d'une augmentation du degré d'apnée.

Une bradycardie et un arrêt cardiaque peuvent survenir après un traitement au suxaméthonium ou à la néostigmine.

Des cas de leuco-encéphalopathie ont été signalés lors de l'administration d'émulsions lipidiques telles que le propofol chez des patients traités par ciclosporine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Nous ne disposons pas de données suffisantes sur l'utilisation de propofol pendant la grossesse pour évaluer ses effets nocifs éventuels. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le propofol ne doit dès lors pas être utilisé chez la femme enceinte. Cependant, le propofol peut être utilisé lors d'un avortement provoqué au premier trimestre.

Anesthésie obstétrique

Le propofol traverse le placenta et peut provoquer une dépression néonatale. Le propofol ne doit pas être utilisé pour l'anesthésie en obstétrique.

Allaitement

Nous ne disposons pas de données suffisantes sur l'utilisation de propofol pendant l'allaitement pour évaluer ses effets nocifs éventuels. Pour des raisons générales, le propofol ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Le patient doit être averti que des activités quotidiennes, comme la conduite ou l'utilisation de machines, risquent d'être dangereuses pendant un moment après l'administration de propofol.

4.8 Effets indésirables

L'induction d'une anesthésie par propofol est en général modérée, avec des signes d'excitation minimaux. Les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions pharmacologiquement prévisibles d'un agent anesthésique, comme l'hypotension. En raison de la nature des anesthésiques et des patients recevant des soins intensifs, les rapports concernant l'anesthésie et les soins intensifs peuvent également être liés aux procédures effectuées ou à l'état du patient.

Les définitions de fréquences suivantes sont utilisées : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10\ 000$) et Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système de classe d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Très rare	anaphylaxie, peut inclure angioedème, bronchospasme, érythème et hypotension
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée ⁹	acidose métabolique ⁵ , hyperkaliémie ⁵ , hyperlipidémie ⁵
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée ⁹	humeur euphorique, abus de drogue ou de médicament ⁸
Affections du système nerveux	Fréquent	céphalée au réveil
	Rare	pendant l'induction, l'anesthésie et le réveil : mouvements

		épileptiformes, notamment convulsions et opisthotonos
	Très rare	inconscience postopératoire
	Fréquence indéterminée ⁹	mouvements involontaires
Affections cardiaques	Fréquent	bradycardie ¹
	Très rare	œdème pulmonaire
	Fréquence indéterminée ⁹	arythmie cardiaque ⁵ , insuffisance cardiaque ^{5,7}
Affections vasculaires	Fréquent	hypotension ²
	Peu fréquent	thrombose et phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	apnée transitoire pendant l'induction
	Fréquence indéterminée ⁹	dépression respiratoire (selon la dose)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	nausée et vomissement pendant la phase de réveil
	Très rare	pancréatite
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée ⁹	hépatomégalie ⁵
		hépatite, insuffisance hépatique aiguë
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée ⁹	rhabdomyolyse ^{3,5}
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	altération de la couleur (en général vert) des urines consécutivement à une administration prolongée
	Fréquence indéterminée ⁹	insuffisance rénale ⁵
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	désinhibition sexuelle
	Fréquence indéterminée	priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	douleur locale à l'induction ⁴
	Très rare	nécrose tissulaire ¹⁰ après une administration extravasculaire accidentelle
	Fréquence indéterminée ⁹	douleur locale, gonflement, après une administration extravasculaire accidentelle
Investigations	Fréquence indéterminée ⁹	ECG type Brugada ^{5,6}
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très rare	fièvre postopératoire

¹. Les bradycardies graves sont rares. Des cas isolés d'évolution vers une asystolie ont été signalés.

². Une hypotension peut parfois nécessiter l'administration de liquides intraveineux et une réduction du débit d'administration de propofol.

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

4. Peut être diminuée par le choix d'une veine plus grosse de l'avant-bras ou de la fosse antécubitale. Avec Propofol 10 mg/ml, la douleur locale peut également être diminuée par l'administration concomitante de lidocaïne.
5. Des combinaisons de ces événements, appelées « syndrome lié à une perfusion de propofol », peuvent être observées chez les patients gravement malades qui présentent souvent de multiples facteurs de risque de développement de ces événements ; voir rubrique 4.4.
6. ECG de type Brugada - sus-décalage du segment ST et onde T en dôme de l'ECG.
7. Insuffisance cardiaque avec aggravation rapide (avec issue fatale dans certains cas) chez les adultes. Dans ces cas, l'insuffisance cardiaque n'a généralement pas répondu au traitement inotrope de soutien.
8. Prise excessive de propofol et dépendance à ce médicament, essentiellement par des professionnels de la santé.
9. Indéterminé, car cette information ne peut pas être estimée à partir des données cliniques disponibles.
10. Des nécroses ont été signalées là où la viabilité des tissus a été altérée.
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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet:
www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction
de la santé
Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Une dépression cardiorespiratoire peut survenir à la suite d'un surdosage. La dépression respiratoire doit être traitée au moyen d'une ventilation artificielle avec de l'oxygène. Une dépression cardiovasculaire requiert l'abaissement de la tête du patient (position de Trendelenburg) et, si nécessaire, l'administration de substituts plasmatiques et de vasopresseurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésique général, code ATC : N01A X10

Le propofol est un anesthésique intraveineux à courte durée d'action pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale et pour la sédation des patients sous assistance respiratoire en unité de soins intensifs. À la dose habituelle, le propofol entraîne une sédation rapide (dans un délai d'une minute). La durée de l'anesthésie varie de 10 min. à environ 1 heure en fonction de la dose et de la co-médication. Le propofol a été utilisé comme hypnotique dans l'anesthésie épidurale et spinale.

Le mécanisme d'action de propofol n'est pas entièrement élucidé. Cependant, le propofol semble produire ses effets sédatifs/anesthésiques par la modulation positive de la fonction inhibitrice du neurotransmetteur GABA grâce à ses récepteurs GABAA ligand-dépendants.

Avec le propofol, le patient se réveille rapidement et parfaitement de l'anesthésie ; il ouvre les yeux dans les 10 minutes, selon la profondeur de l'anesthésie ; l'incidence de céphalée et de nausée et vomissement postopératoires est faible, et en général plus faible que dans le cas des anesthésiques par inhalation. Certaines preuves indiquent que la plus faible incidence de nausée et vomissement postopératoires est liée à l'effet antiémétique du propofol.

En général, on observe une réduction de la pression artérielle moyenne ainsi que de légères modifications de la fréquence cardiaque lors de l'administration de propofol pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie.

Cependant, les paramètres hémodynamiques restent relativement stables pendant l'entretien de l'anesthésie générale et l'incidence de variations hémodynamiques défavorables est faible.

Bien qu'une dépression respiratoire puisse survenir après l'administration de propofol, ces effets sont qualitativement similaires à ceux causés par d'autres anesthésiques intraveineux et sont rapidement contrôlables dans la pratique clinique.

Le propofol réduit la circulation sanguine cérébrale, la pression intracrânienne et le métabolisme cérébral. La réduction de la pression intracrânienne est davantage marquée chez les patients dont la pression intracrânienne est élevée au départ.

Population pédiatrique

Des études limitées sur la durée d'action anesthésique du propofol chez les enfants indiquent que la sécurité et l'efficacité restent inchangées pendant une durée allant jusqu'à 4 heures.

La littérature confirme l'utilisation prolongée chez les enfants sans variation de la sécurité ou de l'efficacité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique après l'administration intraveineuse comprend 3 phases : une phase de diffusion rapide de quelques minutes, une phase d'élimination bêta avec une demi-vie de 30 à 60 minutes et une phase d'élimination gamma d'environ 3 heures ou plus, représentative de la redistribution du propofol à partir de tissus mal perfusés. Pour une durée d'anesthésie d'une heure ou moins, seule la phase de diffusion et la phase d'élimination bêta déterminent la vitesse d'élimination. Le propofol est principalement métabolisé par conjugaison dans le foie, mais le métabolisme extrahépatique se produit également. Les métabolites inactifs sont essentiellement (env. 90 %) excrétés par les reins. La clairance totale du propofol est de 1,5 à 2 litres/min. À la dose habituelle, le risque d'accumulation est très faible.

La clairance médiane du propofol chez les enfants plus âgés après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg en bolus était de 37,5 ml/min/kg (4 à 24 mois) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11 à 43 mois) (n=6), 48 ml/min/kg (1 à 3 ans) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4 à 7 ans) (n=10) comparativement à celle des adultes qui était de 23,6 ml/min/kg (n=6).

Le propofol est diffusé largement et rapidement éliminé de l'organisme (clairance corporelle totale de 1,5 à 2 litres/minute). La clairance s'effectue par des processus métaboliques, principalement dans le foie, **où il dépend du flux sanguin**, pour former des conjugués inactifs du propofol et de l'analogue du quinol, qui sont excrétés dans l'urine.

Après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg par voie intraveineuse, la clairance du propofol par rapport au poids corporel augmente avec l'âge comme suit : la clairance médiane était considérablement plus faible chez les nouveau-nés de moins d'un mois (n=25) (20 ml/kg/min) comparativement aux enfants plus âgés (n=36, tranche d'âge de 4 mois à 7 ans). En outre, la variabilité interindividuelle était considérable chez les nouveau-nés (intervalle de 3,7 à 78 ml/kg/min). Aucune recommandation de doses ne peut être fournie chez ce groupe de patients en raison des résultats d'études limités indiquant une grande variabilité.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études publiées réalisées chez l'animal (notamment des primates) à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée démontrent que l'utilisation d'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 pertinence clinique de ces résultats non cliniques n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Huile de soja raffinée
Glycérol
Lécithine d'œuf
Oléate de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Une série de restrictions s'applique à la compatibilité avec d'autres médicaments ou liquides (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après la première ouverture et/ou la dilution : utiliser immédiatement.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures entre 2°C et 8°C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution n'exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. À conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas mettre au réfrigérateur ni congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Émulsion injectable/pour perfusion en flacon de verre incolore (verre de type II) comportant un bouchon en caoutchouc de bromobutyle gris et un capuchon en plastique.

Conditionnements :

Flacon en verre incolore (type II) de 10 ml, avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle gris, conditionnements de 1 unité.

Flacon en verre incolore (type II) de 20 ml, avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle gris, conditionnements de 1, 5 et 10 unités.

Flacon en verre incolore (type II) de 50 ml, avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle gris, conditionnements de 1 unité.

Flacon en verre incolore (type II) de 100 ml, avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle gris, conditionnements de 1 unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Agiter avant utilisation. En principe, le propofol ne doit pas être mélangé avec un autre médicament dans une seringue ou une perfusion. L'administration concomitante d'autres médicaments ou liquides dans une ligne de perfusion contenant du propofol doit s'effectuer dans le voisinage immédiat de la connexion de la canule.

La ligne de perfusion doit être d'abord rincée avant que les myorelaxants atracurium ou mivacurium soient administrés via la même ligne de perfusion que le propofol.

Il est possible d'administrer en concomitance Propofol 10 mg/ml avec une solution pour perfusion de glucose 5 %, une solution pour perfusion de chlorure de sodium 0,9 % ou une solution pour perfusion de chlorure de sodium 0,18 % et de glucose 4 % par le biais d'un raccord en Y dans le voisinage immédiat du site d'injection.

Propofol 10 mg/ml peut être dilué à raison d'un rapport 1 sur 5 dans des poches de perfusion en PVC ou dans des flacons de perfusion en verre uniquement avec une solution pour perfusion de glucose 5 %, afin que le mélange ne contienne pas moins de 2 mg de propofol par ml. Pour des raisons de stabilité, il est recommandé d'utiliser uniquement des poches IV pleines. Au moins un cinquième du volume doit être remplacé par un volume équivalent d'émulsion de Propofol 10 mg/ml.

Afin de réduire la douleur pendant l'injection, il est possible de mélanger Propofol 10 mg/ml avec une solution injectable de lidocaïne 0,5 % ou 1 % (20 volumes de Propofol 10 mg/ml avec 1 volume de solution injectable de lidocaïne 0,5 % ou 1 %) dans une seringue en plastique avant l'utilisation.

Propofol 10 mg/ml peut être mélangé avant l'administration avec une solution injectable de 500 µg/ml d'alfentanil selon un rapport de 20 à 50 volumes de Propofol 10 mg/ml par volume d'alfentanil.

Dilution et administration concomitante de propofol avec d'autres médicaments ou liquides pour perfusion (voir aussi rubrique 4.4)

Technique d'administration concomitante	Additif ou diluant	Préparation	Précautions
Mélange pour l'administration	Solution pour perfusion de glucose 5 %	Mélanger 1 volume de Propofol 10 mg/ml avec 4 volumes au maximum de la solution pour perfusion de glucose 5 % dans une poche de perfusion en PVC ou dans un flacon de perfusion en verre. Lorsque la dilution est effectuée dans une poche de perfusion en PVC, le volume de Propofol 10 mg/ml à mélanger doit être ajouté <u>après</u> que le même volume de solution pour perfusion de glucose 5 % a été retiré d'une poche de perfusion pleine.	Le mélange doit être préparé de manière aseptique immédiatement avant l'administration. Utiliser le mélange dans les 6 heures.
	Solution injectable de lidocaïne 0,5 % ou 1 % (sans conservateur)	Mélanger 20 volumes de Propofol 10 mg/ml avec 1 volume au maximum de la solution injectable de lidocaïne 0,5 % ou 1 %.	Le mélange doit être préparé de manière aseptique immédiatement avant l'administration. Utiliser uniquement pour l'induction d'une anesthésie générale.
	Solution injectable de 500 µg/ml d'alfentanil	Mélanger 20 à 50 volumes de Propofol 10 mg/ml avec 1 volume de la solution injectable d'alfentanil 500 µg/ml.	Préparer le mélange de manière aseptique. Utiliser le mélange dans les 6 heures.
Administration concomitante par le biais d'un raccord en Y	Solution pour perfusion de glucose 5 %	Administrer par le biais d'un raccord en Y.	Placer le raccord en Y dans le voisinage immédiat du site d'injection.
	Solution pour perfusion de chlorure de sodium 0,9 %	Administrer par le biais d'un raccord en Y.	Placer le raccord en Y dans le voisinage immédiat du site d'injection.
	Solution pour perfusion de chlorure de sodium 0,18 % et de glucose 4 %	Administrer par le biais d'un raccord en Y.	Placer le raccord en Y dans le voisinage immédiat du site d'injection.

Administration par perfusion

Le propofol non dilué ou un mélange de Propofol 10 mg/ml peut être administré en utilisant plusieurs techniques de perfusion. Lorsque le propofol est utilisé non dilué pour maintenir l'anesthésie, il est conseillé de recourir à une pompe de perfusion volumétrique ou à un pousse-seringue afin de contrôler le débit de perfusion. Une burette, un compte-gouttes ou une pompe volumétrique doivent être inclus dans la ligne de perfusion de mélanges afin d'éviter la perfusion non contrôlée accidentelle de grandes quantités de Propofol 10 mg/ml. Le risque d'une perfusion incontrôlée doit être pris en compte lors du choix de la quantité maximale de Propofol 10 mg/ml contenue dans la burette.

Manipulation

Les flacons de propofol et tous les systèmes d'administration contenant du propofol sont réservés à un usage unique chez un seul patient. Lorsque Propofol 10 mg/ml doit être aspiré, il doit être prélevé dans des conditions aseptiques dans une seringue stérile (verre ou plastique) immédiatement après l'ouverture du flacon. Il doit être ensuite administré sans délai au patient. La stérilité de propofol et du système de perfusion doit être préservée pendant toute la période de perfusion.

Les mélanges de Propofol 10 mg/ml doivent être préparés dans des conditions stériles immédiatement avant l'administration et utilisés dans les six heures suivant leur préparation. Le propofol étant une émulsion lipidique, les systèmes d'administration de propofol non dilué doivent être remplacés au plus tard 12 heures après l'ouverture du flacon. Le propofol ne doit pas être administré à l'aide d'un filtre à membrane pour l'administration stérile.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

La date de péremption indiquée sur l'emballage ne s'applique que si la méthode de conservation susmentionnée est suivie. Si la date de péremption est exprimée en mois/année, la date se réfère au premier jour de ce mois. Les flacons congelés ne peuvent plus être utilisés. Le flacon est à usage unique.

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

Baxter Holding B.V., Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Pays-Bas

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE333681: 10 ml
BE333697: 20 ml
BE333706: 50 ml
BE333715 : 100 ml

LU: 2001040046

- 0604176: 1*1 Flacon verre 10 ml
- 0604193: 1*1 Flacon verre 20 ml
- 0604209: 1*1 Flacon verre 50 ml
- 0604212: 1*1 Flacon verre 100 ml

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

Date de première autorisation: 19/01/2009

Date de renouvellement de l'autorisation: 30/07/2013.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 07/2024

Date d'approbation du texte : 08/2024
