

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diprivan 1%, émulsion injectable/pour perfusion
Diprivan 2%, émulsion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diprivan 1% : propofol 10 mg/ml.
Diprivan 2% : propofol 20 mg/ml.

Excipient à effet notoire :
Ce médicament contient 100 mg/ml de l'huile de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion aqueuse blanche, isotonique de type huile-dans-eau.

Diprivan 1% est une émulsion injectable/pour perfusion.
Diprivan 2% est une émulsion pour perfusion.

L'émulsion injectable/pour perfusion est destinée à la voie intraveineuse.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diprivan 1%

Diprivan est un anesthésique général intraveineux à action brève indiqué pour :

- l'induction et le maintien d'une anesthésie générale chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un mois
- la sédation lors des procédures chirurgicales et diagnostiques, seule ou en combinaison avec un anesthésique local ou régional chez les adultes et les enfants âgés de plus d'un mois
- la sédation des patients âgés de plus de 16 ans ventilés en Soins Intensifs.

Diprivan 2%

Diprivan est un anesthésique général intraveineux à action brève indiqué pour :

- l'induction et le maintien d'une anesthésie générale chez les adultes et les enfants âgés de plus de 3 ans
- la sédation lors des procédures chirurgicales et diagnostiques, seule ou en combinaison avec un anesthésique local ou régional chez les adultes et les enfants âgés de plus de 3 ans
- la sédation des patients âgés de plus de 16 ans ventilés en Soins Intensifs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie et mode d'administration

Diprivan a été utilisé en association avec une anesthésie rachidienne et péridurale et conjointement aux prémédications habituelles, des curarimimétiques, des anesthésiques par inhalation et des analgésiques (voir rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Aucune incompatibilité pharmacologique n'a été observée.

Lors de l'administration de Diprivan, un supplément d'analgésiques est généralement requis.

De plus faibles doses de Diprivan peuvent s'avérer nécessaires lorsque l'anesthésie générale est associée à des techniques d'anesthésie régionale.

Il est conseillé de suivre les taux sanguins de lipides lorsqu'on administre Diprivan à des patients suspectés d'être particulièrement à risque de surcharge lipidique. L'administration de Diprivan doit être adaptée lorsqu'on constate que la clairance des lipides du corps est insuffisante. Lorsqu'on administre simultanément d'autres lipides par voie intraveineuse au patient, il faut en adapter la quantité en tenant compte de la quantité de lipides administrée au patient dans la formulation de Diprivan : 1 ml de Diprivan contient environ 0,1 g de lipides.

a) Adultes

Induction de l'anesthésie

L'anesthésie peut être induite en administrant Diprivan 1% par perfusion ou injection lente en bolus.

Pour l'induction de l'anesthésie, Diprivan 2% ne peut être administré que par perfusion et uniquement aux patients qui recevront aussi du Diprivan 2% pour le maintien de l'anesthésie.

Pour l'induction de l'anesthésie avec ou sans prémédication, il est recommandé d'ajuster la dose de Diprivan en fonction des besoins individuels du patient jusqu'à ce que des signes cliniques annoncent le début de l'anesthésie (environ 40 mg toutes les 10 secondes pour un adulte moyen en bonne santé, au moyen d'une injection en bolus de Diprivan 1% ou d'une perfusion de Diprivan 1% ou Diprivan 2%). La plupart des adultes âgés de moins de 55 ans requièrent 1,5 à 2,5 mg/kg. La dose totale requise peut être réduite par une diminution de la vitesse d'administration (20-50 mg/min). Passé cet âge, la dose nécessaire peut être plus faible. Pour les patients atteignant un stade physiologique ASA III et IV, la vitesse d'administration doit être plus basse (environ 20 mg toutes les 10 secondes). Ces patients doivent être sous surveillance permanente afin de détecter toute hypotension et/ou bradycardie.

Maintien de l'anesthésie

L'anesthésie peut être entretenue par l'administration de Diprivan 1% ou de Diprivan 2% par perfusion continue, ou par injections en bolus additionnelles de Diprivan 1% afin de maintenir l'anesthésie à la profondeur souhaitée.

Perfusion continue (Diprivan 1% ou Diprivan 2% peuvent être utilisés): la vitesse d'administration requise varie d'un patient à l'autre, mais en moyenne, une dose de 4 à 12 mg/kg/h est suffisante pour obtenir une anesthésie satisfaisante.

Injections de bolus additionnelles (dans ce cas, il est conseillé d'utiliser uniquement Diprivan 1%): des doses de 25 mg (2,5 ml) à 50 mg (5 ml) peuvent être administrées en fonction de la situation clinique.

Sédation des patients adultes en Soins Intensifs

Lorsque Diprivan 1% ou Diprivan 2% sont utilisés pour la sédation des patients en Soins Intensifs, il est conseillé d'administrer Diprivan en perfusion continue. La vitesse d'administration doit être adaptée à la profondeur de la sédation souhaitée. Une vitesse d'administration de 0,3 à 4,0 mg/kg/h suffit généralement pour obtenir l'effet escompté. L'administration de Diprivan pour la sédation des patients adultes en Soins Intensifs ne doit pas excéder 4 mg/kg/h sauf si les avantages pour le patient l'emportent sur les risques (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Sédation consciente lors des procédures chirurgicales et diagnostiques

Afin d'induire une sédation lors des procédures chirurgicales et diagnostiques, les vitesses d'administration doivent être individualisées et titrées en fonction de la réponse clinique.

La plupart des patients requièrent 0,5 à 1 mg/kg sur 1 à 5 minutes pour initier la sédation.

L'entretien de la sédation peut être accompli en titrant la perfusion de Diprivan au niveau de la sédation souhaitée. La plupart des patients requièrent 1,5 à 4,5 mg/kg/h. En plus de la perfusion, une administration en bolus de 10 à 20 mg peut être utilisée si une rapide augmentation de la profondeur

de la sédation est requise. Chez les patients atteignant un stade physiologique ASA III et IV, il peut être nécessaire de réduire la vitesse d'administration et le dosage.

b) Personnes âgées

Chez les personnes âgées, la dose requise pour instaurer une anesthésie à l'aide de Diprivan est réduite. Il faut tenir compte de la condition physique et de l'âge du patient.

La dose réduite doit être administrée à une vitesse plus lente et doit être ajustée selon la réponse du patient.

Au cas où on utilise Diprivan pour le maintien de l'anesthésie ou pour la sédation, il faut également réduire la vitesse d'administration ou la concentration visée. Chez les patients de stade physiologique ASA III et IV, il faut réduire davantage la dose et la vitesse d'administration. Une injection en bolus rapide (unique ou répétée) ne peut pas être administrée chez les personnes âgées, puisqu'elle est susceptible d'induire une dépression cardio-respiratoire.

c) Population pédiatrique

Pour toutes les indications

L'usage de Diprivan à l'aide d'un système Diprifusor® Target Controlled Infusion n'est pas indiqué chez les enfants, quelle que soit l'indication.

Diprivan 1%

Anesthésie générale chez les enfants âgés de plus d'un mois.

Induction de l'anesthésie

Pour l'induction de l'anesthésie, il est recommandé d'administrer Diprivan lentement jusqu'à l'apparition des signes cliniques annonçant le début de l'anesthésie. La dose doit être adaptée selon l'âge et/ou le poids. La plupart des patients âgés de plus de 8 ans requièrent approximativement 2,5 mg/kg de poids corporel de Diprivan 1% pour l'induction de l'anesthésie. Chez les enfants plus jeunes, particulièrement entre 1 mois et 3 ans, les doses requises peuvent être plus importantes (2,5 – 4 mg/kg de poids corporel).

Maintien de l'anesthésie

L'anesthésie peut être maintenue avec Diprivan 1% en perfusion ou par injections en bolus répété afin de maintenir l'anesthésie à la profondeur souhaitée. Il est recommandé que seul Diprivan 1% soit utilisé si des injections en bolus répété sont utilisées. La vitesse d'administration requise varie considérablement d'un patient à l'autre mais d'une manière générale, une anesthésie suffisante peut être obtenue avec une dose de 9 à 15 mg/kg/h. La dose requise augmente chez les enfants plus jeunes, particulièrement entre 1 mois et 3 ans.

Pour les patients en stade physiologique ASA III et IV, des doses plus faibles sont recommandées (voir aussi rubrique 4.4).

Sédation à court terme lors des procédures thérapeutiques et diagnostiques chez les enfants de plus de 1 mois

Les doses et vitesses d'administration doivent être adaptées selon la profondeur de la sédation souhaitée et de la réponse clinique. La plupart des patients pédiatriques nécessitent 1 - 2 mg/kg de poids corporel de Diprivan 1% pour le début de la sédation. Le maintien de la sédation peut être effectué en ajustant la perfusion de Diprivan 1% selon le niveau de sédation souhaitée. La plupart des patients nécessitent 1,5 - 9 mg/kg/h de Diprivan 1%. La perfusion peut être complétée par l'administration en bolus jusqu'à 1 mg/kg de poids corporel si une augmentation rapide de la profondeur de la sédation est requise. L'administration de Diprivan 2% par injections en bolus n'est pas recommandée.

Pour les patients en stade physiologique ASA III et IV, des doses plus faibles peuvent être nécessaires.

Diprivan 2%

Anesthésie générale chez les enfants âgés de plus de 3 ans.

Induction de l'anesthésie

Pour l'induction de l'anesthésie, il est recommandé d'administrer Diprivan 2% lentement jusqu'à l'apparition des signes cliniques annonçant le début de l'anesthésie. La dose doit être adaptée selon l'âge et/ou le poids. La plupart des patients âgés de plus de 8 ans requièrent approximativement 2,5 mg/kg de poids corporel de Diprivan 2% pour l'induction de l'anesthésie. Chez les enfants plus jeunes, les doses requises peuvent être plus importantes (2,5 – 4 mg/kg de poids corporel).

Maintien de l'anesthésie

L'anesthésie peut être maintenue avec Diprivan 2% en perfusion afin de maintenir l'anesthésie à la profondeur souhaitée. Il est recommandé que seul Diprivan 1% soit utilisé si des injections en bolus répété sont utilisées. La vitesse d'administration requise varie considérablement d'un patient à l'autre mais d'une manière générale, une anesthésie suffisante peut être obtenue avec une dose de 9 à 15 mg/kg/h. La dose requise augmente chez les enfants plus jeunes.

Pour les patients en stade physiologique ASA III et IV, des doses plus faibles sont recommandées (voir aussi rubrique 4.4).

Sédation à court terme lors des procédures thérapeutiques et diagnostiques chez les enfants de plus de 3 ans

Les doses et vitesses d'administration doivent être adaptées selon la profondeur de la sédation souhaitée et de la réponse clinique. La plupart des patients pédiatriques nécessitent 1-2 mg/kg de poids corporel de Diprivan 2% pour le début de la sédation. Le maintien de la sédation peut être effectué en ajustant la perfusion de Diprivan 2% selon le niveau de sédation souhaitée. La plupart des patients nécessitent 1,5 -9 mg/kg/h de Diprivan 2%.

L'administration de Diprivan 2% par injections en bolus n'est pas recommandée.

Pour les patients en stade physiologique ASA III et IV, des doses plus faibles peuvent être nécessaires.

Sédation d'enfants en Soins Intensifs

Diprivan est contre-indiqué pour la sédation d'enfants ventilés de 16 ans ou moins en Soins Intensifs.

d) Informations complémentaires concernant le mode d'administration

Il est déconseillé d'administrer Diprivan 2% en injections en bolus.

En perfusion, Diprivan peut être utilisé non dilué en seringues en plastique, dans des flacons de perfusion en verre ou en seringues préremplies. Lorsque Diprivan est utilisé non dilué pour le maintien de l'anesthésie, il est conseillé de recourir à des compte-gouttes, des pousse-seringues ou des pompes de perfusion volumétriques afin de contrôler la vitesse d'administration. Diprivan 1% peut également être employé dilué dans du glucose 5% en perfusion intraveineuse contenu dans des sachets de perfusion en PVC ou dans des flacons de perfusion en verre. Les dilutions qui ne peuvent dépasser 1 sur 5 (2 mg de propofol par ml), doivent être préparées de manière aseptique immédiatement avant leur administration. Les dilutions sont stables 6 heures. Il est conseillé, lors de l'utilisation de Diprivan 1% dilué, de remplacer complètement le volume de glucose 5% extrait du sachet de perfusion lors du processus de dilution, par l'émulsion de Diprivan 1%.

Les dilutions peuvent être administrées au moyen de diverses techniques de contrôle de la perfusion ; un set d'administration seul ne suffit toutefois pas à éviter la perfusion accidentelle et incontrôlée de plus grands volumes de Diprivan dilué. Une burette, un compte-gouttes ou une pompe volumétrique doivent être intercalés dans la ligne de perfusion. Au moment de décider de la quantité que doit contenir la burette, il convient de tenir compte du risque de perfusion incontrôlée.

Diprivan peut être ajouté, par un raccord en Y dans le voisinage immédiat du site d'injection, à une solution stérile de glucose 5%, à un sérum physiologique stérile (NaCl 0,9%) en perfusion intraveineuse et à une solution stérile de glucose 4% dans un sérum physiologique (NaCl 0,18%) en perfusion intraveineuse.

Diprivan 1% peut être au préalable mélangé à l'alfentanil (500 microgrammes/ml), selon un rapport de volumes de 20 à 50 parties de Diprivan 1% pour une partie d'alfentanil pour injection. Le mélange doit

s'effectuer de manière aseptique. La préparation doit être utilisée dans les 6 heures (voir également la rubrique 6.2. Incompatibilités).

Afin de réduire la douleur de l'injection, Diprivan 1% peut être mélangé dans des seringues à de la lidocaïne injectable 1% dans un rapport de 20 pour 1, directement avant l'administration pour l'induction de l'anesthésie.

Diprivan 1% ne peut en aucun cas être mélangé au préalable à un liquide autre que du glucose 5%, de la lidocaïne 1% ou de l'alfentanil. Diprivan 2% ne peut pas être mélangé.

Lorsque la seringue préremplie est utilisée dans un pousse-seringue, il faut s'assurer de leur compatibilité.

Le pousse-seringue doit plus particulièrement être conçu de façon à éviter tout transvasement et le système d'alarme à occlusion de la pompe doit être programmé en-deçà de 1000 mmHg.

En cas d'utilisation d'un pousse-seringue programmable ou équivalent qui offre certaines options pour l'utilisation de seringues différentes, réglez alors le pousse-seringue comme pour la Becton-Dickinson 50/60 ml en Plastipak[®] lorsque vous utilisez la seringue préremplie de Diprivan.

e) Target Controlled Infusion (TCI) - Administration de Diprivan au moyen du système Diprifusor[®] Target Controlled Infusion chez les adultes

Diprivan peut être administré au moyen d'une perfusion contrôlée et ciblée (TCI - *Target Controlled Infusion*) avec le système DIPRIFUSOR TCI équipé du logiciel DIPRIFUSOR TCI. Ce système ne peut fonctionner qu'après reconnaissance des seringues préremplies électroniquement marquées contenant l'émulsion injectable de Diprivan 1% ou 2%. Le système DIPRIFUSOR TCI adaptera automatiquement la vitesse de perfusion pour obtenir la concentration de Diprivan choisie par l'opérateur. Les utilisateurs doivent être familiarisés au mode d'emploi de la pompe à perfusion, à l'administration de Diprivan au moyen du système TCI et à l'utilisation correcte du système d'identification des seringues. Toutes ces informations sont expliquées dans le mode d'emploi du DIPRIFUSOR, qui est disponible chez AstraZeneca.

Le système DIPRIFUSOR TCI permet deux modes de perfusion contrôlée et ciblée : concentrations **sanguines** cibles et concentrations cibles **au site de l'effet (cerveau)**. Les modèles plus anciens ne permettaient que le mode des concentrations sanguines cibles.

L'administration de Diprivan au moyen du système DIPRIFUSOR TCI se limite aux adultes pour l'induction et le maintien d'une anesthésie générale ainsi que pour la sédation consciente au cours d'interventions chirurgicales et diagnostiques. Son utilisation est déconseillée pour la sédation en unité de soins intensifs, et n'est pas non plus indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 16 ans.

Le système offre la possibilité de maîtriser l'induction et l'intensité de l'anesthésie ou de la sédation, en déterminant et en adaptant les concentrations sanguines cibles (prédites) ou les concentrations cibles au site de l'effet du propofol. L'utilisation du mode des concentrations cibles au site de l'effet permet une induction plus rapide de la sédation ou de l'anesthésie que l'utilisation du mode des concentrations sanguines cibles.

Le système DIPRIFUSOR TCI part du principe que les concentrations cibles initiales du patient sont nulles. Pour cette raison, il peut s'avérer nécessaire de choisir une concentration cible initiale plus faible lorsqu'on débute l'utilisation du système DIPRIFUSOR TCI chez les patients ayant récemment reçu du propofol. Pour cette même raison, il est déconseillé de redémarrer immédiatement le système DIPRIFUSOR TCI après l'avoir arrêté.

Si le système DIPRIFUSOR TCI a été utilisé pour l'anesthésie, on peut continuer à l'utiliser pendant la période postopératoire pour obtenir une sédation pendant les soins intensifs, avec le choix adéquat des concentrations cibles.

Vous trouverez ci-dessous les directives relatives aux concentrations cibles de propofol. Vu l'existence d'une variabilité entre les patients au niveau de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique du propofol, tant chez les patients avec prémédication que chez ceux sans prémédication, la concentration cible de propofol doit être ajustée en fonction de la réponse du patient afin d'obtenir l'intensité requise d'anesthésie ou de sédation.

Induction et maintien de l'anesthésie générale

Chez les patients âgés de moins de 55 ans, il est habituellement possible d'induire l'anesthésie avec des concentrations **sanguines** cibles de propofol comprises entre 4 et 8 microgrammes/ml ou avec des concentrations cibles au **site de l'effet** comprises entre 2,5 et 4 microgrammes/ml. Une concentration sanguine cible initiale de 4 microgrammes/ml ou une concentration cible initiale au site de l'effet de 2,5 microgrammes/ml est recommandée chez les patients ayant reçu une prémédication et chez les patients n'ayant reçu aucune prémédication, une concentration sanguine cible initiale de 6 microgrammes/ml ou une concentration cible initiale au site de l'effet de 4 microgrammes/ml est recommandée. Avec les concentrations sanguines cibles, le temps d'induction est généralement compris entre 60 et 120 secondes. Des concentrations sanguines cibles plus élevées donneront lieu à une induction plus rapide de l'anesthésie, mais pourront s'accompagner d'une dépression hémodynamique et respiratoire plus prononcée. Lorsqu'on utilise des concentrations cibles au site de l'effet, il est inutile et déconseillé d'utiliser des valeurs cibles plus élevées pour obtenir une induction plus rapide de l'anesthésie.

Chez les patients de plus de 55 ans et chez les patients présentant un stade ASA 3 et 4 (l'utilisation du mode des concentrations au site de l'effet est déconseillée chez les patients présentant un stade ASA 4), des concentrations cibles initiales plus faibles doivent être utilisées. Pour le mode des concentrations au site de l'effet, une valeur cible initiale de 0,5 à 1,0 microgramme/ml doit être utilisée. Pour les deux modes de concentrations cibles, la valeur cible peut être augmentée par paliers de 0,5 à 1,0 microgramme/ml, à intervalles de 1 minute pour obtenir une induction progressive de l'anesthésie.

De manière générale, une analgésie supplémentaire sera requise et le degré de réduction possible des concentrations cibles en vue du maintien de l'anesthésie dépendra de la quantité d'analgésiques administrés simultanément. Des concentrations sanguines cibles de propofol comprises entre 3 et 6 microgrammes/ml et des concentrations cibles au site de l'effet comprises entre 2,5 et 4 microgrammes/ml sont généralement suffisantes pour l'induction et le maintien de l'anesthésie. Lorsqu'on n'utilise aucune analgésie supplémentaire, des valeurs cibles plus élevées des concentrations au site de l'effet, comprises entre 5 et 6 microgrammes/ml, peuvent s'avérer nécessaires pour faciliter une laryngoscopie ou pour supprimer les réactions aux stimuli douloureux.

Pour les deux modes de concentrations cibles, la concentration prédite de propofol (sanguine ou au site de l'effet) au réveil est habituellement comprise entre 1,0 et 2,0 microgrammes/ml et dépend de la quantité d'analgésiques administrés pendant le maintien de l'anesthésie. Lorsqu'on diminue les concentrations cibles, le système DIPRIFUSOR interrompra temporairement la perfusion pour faire diminuer les concentrations et atteindre plus rapidement la nouvelle valeur cible.

Sédation consciente au cours des procédures chirurgicales et diagnostiques

La concentration cible fixée doit être ajustée en fonction de la réponse du patient en vue d'obtenir l'intensité de sédation consciente requise.

Une concentration **sanguine** cible initiale de propofol comprise entre 0,5 et 2,5 microgrammes/ml sera généralement nécessaire. Des concentrations sanguines cibles initiales proches de la limite supérieure de l'intervalle des valeurs recommandées permettront d'obtenir une induction plus rapide de la sédation consciente. Chez les patients âgés et les patients présentant un stade ASA 3 et 4, il faut utiliser des concentrations sanguines cibles initiales proches de la limite supérieure de l'intervalle des valeurs recommandées.

Chez les patients jeunes et en bonne santé, une valeur cible au **site de l'effet** de 1,5 à 2,0 microgrammes/ml permet habituellement d'obtenir une sédation satisfaisante, plus rapidement atteinte qu'avec l'utilisation du mode des concentrations sanguines. Lorsqu'on utilise des concentrations cibles au site de l'effet, il est inutile et déconseillé d'utiliser des valeurs cibles plus élevées pour obtenir une induction plus rapide de la sédation. Les données probantes sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du mode des concentrations au site de l'effet pour obtenir une sédation consciente chez des patients âgés ou des patients présentant un stade ASA 3 ou 4.

4.3 Contre-indications

Diprivan est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Diprivan contient de l'huile de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament.

Diprivan est contre-indiqué pour la sédation en Soins Intensifs d'enfants de 16 ans et plus jeunes (voir rubrique 4.4).

Diprivan est contre-indiqué pendant la grossesse, l'allaitement ou en obstétrique (excepté pour un avortement).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration de Diprivan doit être effectuée par des spécialistes (par des anesthésistes ou des médecins formés pour le traitement de patients en Soins Intensifs). Les patients doivent être surveillés constamment et le matériel nécessaire pour assurer une intubation, une ventilation artificielle, une administration d'oxygène et une ressuscitation circulatoire doit être immédiatement disponible. Diprivan ne peut pas être administré par le médecin chargé de l'intervention chirurgicale ou du diagnostic.

L'abus de et la dépendance au Diprivan, principalement par des professionnels des soins de santé, a été signalée. Comme avec d'autres anesthésiques généraux, l'administration de Diprivan sans prise en charge respiratoire peut entraîner des complications respiratoires fatales.

Lorsque Diprivan est administré pour la sédation consciente lors de procédures chirurgicales et diagnostiques, les patients doivent être continuellement surveillés quant à des signes précoces d'hypotension, d'obstruction des voies aériennes et de désaturation en oxygène.

Lorsque Diprivan est utilisé pour sédation lors d'une intervention chirurgicale, des mouvements involontaires peuvent se produire comme avec d'autres sédatifs. Ces mouvements risquent de léser l'endroit à opérer lorsque l'immobilité est nécessaire pour réaliser l'opération.

Avant d'autoriser le patient à quitter l'hôpital, il faut prévoir un temps suffisant afin de permettre le rétablissement complet après l'utilisation de Diprivan. Dans des cas très rares, l'usage de Diprivan peut s'accompagner de l'instauration d'une période d'inconscience postopératoire, pouvant aller de pair avec une croissance du tonus musculaire. Ceci peut être précédé ou non d'une période de vigilance.

Bien que le rétablissement soit spontané, il faut surveiller attentivement un patient inconscient.

La dégradation causée par le Diprivan n'est généralement pas détectable au-delà de 12 heures. Les effets du Diprivan, la procédure, les médicaments concomitants, l'âge et l'état du patient doivent entrer en ligne de compte pour les conseils donnés aux patients sur les points suivants :

Il est recommandé au patient d'être accompagné lorsqu'il quitte le lieu où le médicament lui a été administré

Le moment où il peut reprendre des activités dangereuses ou qui demandent des compétences particulières, telles que la conduite d'un véhicule

La prise d'autres substances susceptibles d'avoir des effets sédatifs (par exemple benzodiazépines, opiacés, alcool).

Tout comme pour d'autres anesthésiques administrés par voie intraveineuse, la prudence est de rigueur pour des patients présentant une insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale ou hépatique, pour des patients hypovolémiques et pour des patients affaiblis.

La clairance du propofol est dépendante du flux sanguin, c'est pourquoi une médication concomitante qui réduit le débit cardiaque diminuera également la clairance du propofol.

Diprivan ne possède pas d'activité vagolytique et son utilisation a été mentionnée dans des rapports relatifs à des cas d'asystolie et de bradycardie pouvant être occasionnellement assez sévères.

Dans les situations où un tonus vagal peut dominer ou lorsque Diprivan est utilisé conjointement à d'autres médicaments pouvant donner lieu à une bradycardie, l'administration intraveineuse d'un anticholinergique préalablement à l'induction ou au maintien de l'anesthésie devrait être envisagée.

Lorsque Diprivan est administré à un patient épileptique, il y a risque de convulsions.

Les soins qui s'imposent doivent être dispensés aux patients présentant des altérations du métabolisme lipidique et dans toutes autres circonstances où les émulsions lipidiques doivent être administrées avec précaution.

Les bénéfices et risques de la procédure proposée doivent être pris en compte avant de procéder à une administration répétée ou prolongée (>3 heures) de propofol chez les jeunes enfants (< 3 ans) et chez les femmes enceintes parce que les études précliniques ont montré une neurotoxicité (voir rubrique 5.3).

Les données cliniques n'ont révélé aucun effet neurologique à long terme après une exposition unique à l'anesthésie d'environ 1 heure. Dans cette population, les interventions chirurgicales ou procédures ne doivent pas être retardées ni évitées lorsqu'elles sont médicalement nécessaires, mais on peut envisager de retarder les interventions non urgentes chez les jeunes enfants lorsque cela s'avère médicalement approprié.

Population pédiatrique

L'utilisation de Diprivan n'est pas recommandée chez les enfants nouveau-nés (< 1 mois), étant donné le manque de données disponibles dans 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 individus. Un surdosage relatif peut survenir lors de l'administration des doses recommandées pour les enfants plus âgés et provoquer une dépression cardiovasculaire sévère.

Diprivan 2% n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 3 ans en raison de la difficulté à obtenir une dose adaptée chez les petits enfants par l'utilisation de très faibles volumes.

Diprivan ne doit pas être utilisé chez les enfants de 16 ans et moins pour la sédation en Soins Intensifs, étant donné que la sécurité et l'efficacité du propofol pour la sédation dans ce groupe d'âge n'ont pas été démontrées (voir rubrique 4.3).

Recommandations pour la prise en charge en unité de soins intensifs

L'utilisation du propofol émulsion pour perfusion pour la sédation en Soins Intensifs a été associée à un ensemble de troubles métaboliques et de défaillances du système d'organes pouvant entraîner la mort.

Ont été signalées des combinaisons des éléments suivants : 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. L'association de ces événements correspond à ce que l'on appelle le syndrome de perfusion du propofol (SPP).. Ces cas ont été observés la plupart du temps chez des patients ayant des blessures graves à la tête et chez des enfants ayant des infections des voies respiratoires qui avaient reçu des dosages supérieurs à la dose recommandée chez les adultes pour la sédation en 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; dosage élevé de l'un ou plusieurs des agents pharmacologiques suivants : vasoconstricteurs, stéroïdes, inotropes et/ou propofol (habituellement à une dose supérieure à 4 mg/kg/h durant plus de 48heures).

Les prescripteurs doivent être attentifs à ces événements indésirables chez les patients ayant les facteurs de risque décrits ci-dessus et doivent arrêter immédiatement l'administration du propofol dès l'apparition des signes décrits ci-dessus. Tous les agents sédatifs et thérapeutiques utilisés en unités de soins intensifs (USI), y compris le Diprivan, doivent être dosés de manière à maintenir un apport en oxygène et des paramètres hémodynamiques optimaux. Les patients présentant une pression intracrânienne (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.

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

Il est recommandé de suivre le niveau des lipides dans le sang lorsqu'on administre Diprivan à des patients si l'on pense qu'ils présentent un risque spécifique de surcharge lipidique.

L'administration de Diprivan doit être adaptée lorsqu'on voit que les lipides sont insuffisamment éliminés du corps. Lorsqu'on administre simultanément au patient d'autres lipides par voie intraveineuse, leur quantité doit être adaptée pour tenir compte de la quantité de lipides que reçoit le patient perfusé avec Diprivan ; 1 ml de Diprivan contient environ 0,1 g de lipides.

L'utilisation répétée de Diprivan ne conduit pratiquement pas à une accoutumance.

Mesures préventives supplémentaires

Des précautions doivent être prises lors du traitement chez les patients ayant une maladie mitochondriale. Ces patients peuvent être sensibles aux exacerbations de leur trouble quand ils sont sous anesthésie, chirurgie et 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 signes d'une exacerbation de la maladie mitochondriale et le « syndrome de perfusion du propofol » peuvent être similaires.

Diprivan ne contient aucun agent conservateur antimicrobien et permet de ce fait la croissance de micro-organismes.

Diprivan contient 0.005% w/v d'édétate disodique (EDTA) comme inhibiteur microbien. L'EDTA (qui réfère uniquement à Diprivan) forme des complexes avec des ions métalliques, notamment le zinc, et réduit les taux de croissance microbienne. La nécessité d'un apport supplémentaire de zinc devrait être pris en considération lors d'une administration prolongée de Diprivan, principalement chez les patients prédisposés à une déficience en zinc, p.ex. patients souffrant de brûlures, de diarrhée et/ou atteints d'une septicémie majeure.

Après ouverture ou après rupture du scellement de la seringue préremplie, Diprivan doit être injecté de façon ASEPTIQUE dans une seringue stérile ou avec un set d'administration stérile. L'administration

doit commencer aussitôt. Pendant la perfusion, l'asepsie doit être maintenue aussi bien pour le Diprivan que pour le matériel de perfusion.

Les médicaments ou les liquides qui sont ajoutés à la ligne de Diprivan doivent être administrés à proximité immédiate de la canule. Diprivan ne peut être administré via un filtre microbiologique.

Chaque conditionnement individuel de Diprivan est à usage unique pour un seul patient.

Conformément aux directives en vigueur pour les autres émulsions lipidiques, une perfusion unique de Diprivan ne peut excéder les 12 heures.

A la fin de la procédure ou après 12 heures, au plus tard, le réservoir de Diprivan ainsi que la ligne de perfusion doivent être retirés et éventuellement remplacés.

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

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

Diprivan a été utilisé en association avec une anesthésie rachidienne et périurale et conjointement avec les prémédications habituelles, les curarimimétiques, les anesthésiques d'inhalation et les analgésiques.

Aucune incompatibilité pharmacologique n'a été rencontrée. Des doses plus faibles de Diprivan peuvent être requises lorsque l'anesthésie générale ou la sédation sont utilisées comme complément à des techniques anesthésiques régionales.

L'administration concomitante d'autres médicaments réprimant le SNC, tels qu'une prémédication, des médicaments administrés en inhalation et des analgésiques, peuvent renforcer les effets sédatifs, anesthésiants et de dépression cardiorespiratoire du propofol. Il est recommandé d'administrer le propofol après les opiacés, de manière à pouvoir ajuster soigneusement la dose de propofol en fonction de la réponse du patient. L'utilisation concomitante de benzodiazépines, de parasympatholytiques ou d'anesthésiques administrés en inhalation peut induire un prolongement de l'anesthésie et un ralentissement de la vitesse respiratoire. Il faut tenir compte du fait que l'utilisation concomitante de propofol et de médicaments administrés en prémédication, de médicaments administrés en inhalation et d'analgésiques, peut renforcer l'anesthésie et les effets indésirables cardiovasculaires.

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

L'administration concomitante avec la dexmédétomidine peut induire une potentialisation des effets. Il est possible que la dose de propofol requise pour la sédation doive être réduite en présence de dexmédétomidine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi du Diprivan pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Diprivan ne doit pas être administré aux femmes enceintes sauf si c'est absolument nécessaire. Diprivan traverse le placenta et peut provoquer une dépression néonatale. Diprivan peut cependant être utilisé lors d'un avortement provoqué.

Allaitement

Des études réalisées auprès de femmes qui allaitent ont montré que de petites quantités de Diprivan sont excrétées dans le lait maternel. Les femmes ne doivent donc pas allaiter pendant les 24 heures qui suivent l'administration de Diprivan. Le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

Fertilité

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

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

Les patients doivent être informés que l'accomplissement de tâches qui nécessitent des compétences, comme la conduite d'un véhicule ou le fonctionnement de machines après l'utilisation de Diprivan, peut être altéré pendant un certain temps.

Le trouble causé par Diprivan n'est généralement pas détectable au-delà de 12 heures (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

L'induction et le maintien de l'anesthésie ou de la sédation avec Diprivan sont généralement continus, avec des preuves minimales d'excitation. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles pour un agent anesthésique/sédatif, comme l'hypotension. La nature, la gravité et l'incidence des effets indésirables observés chez les patients recevant du Diprivan peuvent être mises en rapport avec la pathologie des patients et les procédures opératoires ou thérapeutiques suivies.

Tableau des réactions indésirables

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Système de classe d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système immunitaire:</i>	Très rare	Réaction anaphylactique – peut comprendre de l'angioedème, un bronchospasme, de l'érythème et de l'hypotension
	Fréquence indéterminée	choc anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i>	Fréquence indéterminée	Acidose métabolique (5), hyperkaliémie (5), hyperlipidémie (5)
<i>Affections psychiatriques:</i>	Fréquence indéterminée	Euphorie, usage abusif de médicament et dépendance au médicament(8)
<i>Affections du système nerveux:</i>	Fréquent	Céphalée pendant la phase de réveil
	Rare	Mouvements épileptiformes, notamment convulsions et opisthotonos pendant l'induction, le maintien et le réveil
	Très rare	Inconscience postopératoire

	Fréquence indéterminée	Mouvements involontaires
<i>Affections cardiaques:</i>	Fréquent	Bradycardie (1)
	Très rare	Œdème pulmonaire
	Fréquence indéterminée	Arythmie cardiaque (5), insuffisance cardiaque (5), (7)
<i>Affections vasculaires:</i>	Fréquent	Hypotension (2)
	Peu fréquent	Thrombose et phlébite
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	Fréquent	Apnée transitoire pendant l'induction
	Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire (dose-dépendante)
<i>Affections gastro-intestinales:</i>	Fréquent	Nausées et vomissements pendant la phase de réveil
	Très rare	Pancréatite
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Fréquence indéterminée	Hépatomégalie (5), Hépatite, insuffisance hépatique aiguë (12).
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques:</i>	Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse (3), (5)
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Très rare	Décoloration des urines à la suite d'une administration prolongée
	Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale (5)
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Très rare	Désinhibition sexuelle
	Fréquence indéterminée (9)	Priapisme
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration:</i>	Très fréquent	Douleur locale à l'induction (4)
	Fréquent	Symptômes de sevrage chez les enfants (10)
	Très rare	Nécrose des tissus (11) après une administration extravasculaire accidentelle
	Fréquence indéterminée	Douleur locale, gonflement, après une administration extravasculaire accidentelle
<i>Investigations</i>	Fréquence indéterminée	ECG de type Brugada (5), (6)
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:</i>	Très rare	Fièvre postopératoire

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

(2) Occasionnellement, l'hypotension peut nécessiter l'administration de liquides intraveineux et la diminution du débit d'administration du Diprivan.

- (3) De très rares cas de rhabdomyolyse ont été signalés, lorsque le Diprivan avait été administré à des doses supérieures à 4 mg/kg/h pour une sédation en USI.
- (4) Peut être diminuée par le choix d'une veine plus grosse de l'avant-bras ou de la fosse antécubitale. Avec Diprivan 1%, la douleur locale peut également être diminuée par l'administration concomitante de lidocaïne.
- (5) Des combinaisons de ces événements, appelées « syndrome de perfusion du propofol », peuvent être observées chez des 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) Abus de et dépendance au propofol, principalement parmi les professionnels de la santé.
- (9) Indéterminé car ne peut être estimé à partir des données cliniques disponibles.
- (10) Consécutifs à l'arrêt brutal de Diprivan en Soins Intensifs.
- (11) Des nécroses ont été rapportées là où la viabilité des tissus avait été altérée.
- (12) 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 le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.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

Lors d'un surdosage, il existe un danger de dépression cardiorespiratoire. La dépression respiratoire doit être traitée au moyen d'une ventilation artificielle à l'aide d'oxygène. Une dépression cardiovasculaire requiert l'abaissement de la tête du patient et, dans les cas graves, l'administration de substituts plasmatiques et de vasopresseurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésique général, code ATC: N01A X10.

Diprivan est un anesthésique général intraveineux à action brève avec un début d'action rapide.

Diprivan 1% se présente sous la forme d'une émulsion aqueuse, blanche, isotonique contenant 10 mg de propofol par ml. Diprivan 2% se présente sous la forme d'une émulsion aqueuse, blanche, isotonique contenant 20 mg de propofol par ml.

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

En général, on observe une réduction de la tension artérielle moyenne ainsi que de légères modifications de la fréquence cardiaque lors de l'utilisation de Diprivan dans l'induction et le maintien de l'anesthésie. Cependant, les paramètres hémodynamiques restent habituellement relativement stables lors du maintien de l'anesthésie et l'incidence de changements hémodynamiques défavorables est faible.

Efficacité et sécurité cliniques

Bien qu'une dépression respiratoire puisse survenir suite à l'administration de Diprivan, il n'y a du point de vue qualitatif aucune différence avec les effets rencontrés avec d'autres anesthésiques intraveineux. Dans la pratique clinique, ces effets sont rapidement contrôlables.

Diprivan 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 initialement élevée.

En général, on a observé moins de nausées et vomissements post-opératoires avec Diprivan qu'après l'utilisation d'anesthésiques par inhalation. Il a été prouvé que ceci serait lié à l'effet antiémétique du propofol.

Diprivan, aux concentrations attendues lors d'une utilisation clinique normale, n'induit pas d'inhibition de la synthèse des hormones surrénales.

Population pédiatrique

Des études limitées sur la durée d'action anesthésique du propofol chez les enfants indiquent que la sécurité d'emploi et l'efficacité restent inchangées pour une durée allant jusqu'à 4 heures. Des données de littérature confirment l'utilisation prolongée chez les enfants sans modification de sécurité d'emploi ou d'efficacité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration, le propofol est distribué rapidement dans l'organisme avec un temps de demi-vie de 1,8 à 8,3 minutes. Le propofol (2,6-diisopropylphénol) est métabolisé principalement dans le foie, où il est dépendant du flux sanguin, en dérivés conjugués du propofol et de l'analogie du quinol avec une clairance élevée de 1,5 à 2 l/min. La demi-vie d'élimination (phase bêta) est de 34 à 64 minutes. Ceci permet un contrôle aisé de la profondeur tout au long de l'anesthésie et favorise un réveil rapide et complet, accompagné d'une faible incidence de céphalées. Des métabolites inactifs sont éliminés par voie rénale.

Dans la phase terminale du tracé pharmacocinétique, la décroissance des taux sanguins marque un ralentissement dû à une restitution plus lente du propofol à partir d'un compartiment profond, probablement représenté par le tissu adipeux. En phase terminale (phase gamma), la demi-vie est d'environ 300 minutes. Cette phase n'a par ailleurs aucune influence sur la vitesse de récupération dans la pratique clinique. Aux doses d'entretien normales (4-12 mg/kg/h), en perfusion continue pour l'anesthésie, on n'a observé aucune accumulation significative du propofol au cours d'interventions durant au moins 5 heures. On n'observe pas d'élévation des taux plasmatiques d'histamine après administration de propofol.

Après une dose unique de 3 mg/kg administré en intraveineux, la clairance du propofol par rapport au poids du corps augmentait avec l'âge comme suit: la clairance médiane était considérablement plus faible chez les nouveau-nés de moins de 1 mois (n=25) (20 ml/kg/min) comparativement aux enfants plus âgés (n=36, intervalle de 4 mois à 7 ans). De plus, la variabilité inter-individuelle était considérable chez les nouveau-nés (intervalle 3,7-78 ml/kg/min). Aucune recommandation de doses ne peut être

fournie chez ce groupe de patients en raison des résultats d'études limitées indiquant une grande variabilité.

La clairance médiane du propofol chez les enfants plus âgés après dose unique de 3 mg/kg en bolus 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) comparativement à celle des adultes qui est de 23,6 ml/min/kg (n=6).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données publiées chez l'animal (y compris les primates) à des doses permettant d'obtenir 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 cellulaire dans le cerveau en développement, cette perte pouvant être associée à des déficits cognitifs prolongés. L'importance clinique de ces résultats non cliniques n'est pas connue.

Les études publiées chez l'animal (y compris chez les primates) ont mis en évidence que l'utilisation d'agents anesthésiques, à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée, 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 de ces observations non-cliniques pour une utilisation chez l'homme n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol
Phosphatide d'œuf purifié
Hydroxyde sodique
Huile de soja
Eau pour injectables
Edétate disodique

6.2 Incompatibilités

Il est conseillé de ne pas mélanger au préalable Diprivan 1% avec d'autres médicaments ou liquides de perfusion à l'exception du glucose 5% (avec un rapport de dilution ne dépassant pas 1 sur 5 c.-a.-d. 2 mg propofol par ml), de lidocaïne 1% et d'alfentanil dans des seringues en plastique (voir aussi rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration - d) Informations supplémentaires concernant le mode d'administration).

Les paralytiques neuromusculaires atracurium et mivacurium ne peuvent être administrés par la même ligne de perfusion sans que l'on ait rincé celle-ci au préalable.

Il est conseillé de ne pas mélanger au préalable Diprivan 2% avec d'autres médicaments ou liquides pour perfusion.

6.3 Durée de conservation

Diprivan 1% seringues préremplies (20 ml) : 2 ans.
Diprivan 1% seringues préremplies (50 ml) : 3 ans.
Diprivan 2% seringues préremplies : 2 ans.
Après dilution, à utiliser dans les 6 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre 2°C et 25°C.
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Diprivan 1%

Seringue préremplie en verre de 50 ml
Agiter avant l'emploi.

Diprivan 2%

Seringue préremplie en verre de 10 et de 50 ml
Agiter avant l'emploi.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Agitez les seringues avant l'emploi. Après ouverture, le contenu non utilisé doit être jeté. Diprivan et le set de perfusion doivent être conservés dans un endroit stérile.

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

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

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlande

8. NUMEROS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Diprivan 1%

	Belgique	
seringue préremplie en verre de 50 ml	BE169872	

Luxembourg
2009020216
numéro national : 0211375

Diprivan 2%

	Belgique	
seringue préremplie en verre de 10 ml	BE173013	
seringue préremplie en verre de 50 ml	BE173022	

Luxembourg
2009020217
numéro national : 0219651
2009020217
numéro national : 0219664

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

Date de première autorisation :

Diprivan 1%

- seringue préremplie en verre de 50 ml 12 juin 1995

Diprivan 2%

- seringue préremplie en verre de 10 ml 25 janvier 1996
- seringue préremplie en verre de 50 ml 25 janvier 1996

Date de dernier renouvellement: 17 octobre 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2025.