Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]PROPOFOL INJECTABLE

Propofol en émulsion injectable

Pour administration par voie intraveineuse, 10 mg / mL

Norme du fabricant

Anesthésique général

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date d'approbation :
2025-12-19

Numéro de contrôle : 301681

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Généralités	2024-07

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 5

4 Posologie et administration 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.3 Reconstitution 12

4.4 Administration 12

5 Surdose 13

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 14

7 Mises en garde et précautions 14

7.1 Populations particulières 18

7.1.1 Grossesse 18

7.1.2 Allaitement 18

7.1.3 Enfants et adolescents 18

7.1.4 Personnes âgées 18

8 Effets indésirables 19

8.1 Aperçu des effets indésirables 19
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 20
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 23
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 24

9 Interactions médicamenteuses 25
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 25
9.3 Interactions médicament-comportement 25
9.4 Interactions médicament-médicament 25
9.5 Interactions médicament-aliment 26
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 26
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 26

10 Pharmacologie clinique 26
10.1 Mode d'action 26
10.2 Pharmacodynamie 26
10.3 Pharmacocinétique 27

11 Conservation, stabilité et mise au rebut 29

12 Instructions particularités de manipulation du produit 29

Partie 2 : Renseignements scientifiques 30

13 Renseignements pharmaceutiques 30

14 Études cliniques 30

16 Toxicologie non clinique 30

17 Monographies de référence 34

Renseignements destinés aux patient e·s 35

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Le Propofol injectable (propofol en émulsion injectable) est indiqué pour :

- l'induction et le maintien de l'anesthésie générale;
- la sédation consciente pour les interventions chirurgicales ou diagnostiques;
- la sédation aux soins intensifs.

Le Propofol injectable est un anesthésique général à action brève que l'on administre par voie intraveineuse pour l'induction et le maintien de l'anesthésie, comme élément d'une technique d'anesthésie équilibrée, y compris l'anesthésie intraveineuse totale, lors d'interventions chirurgicales chez des patients hospitalisés ou non.

Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse comme indiqué, le Propofol injectable peut servir à l'induction et au maintien de la sédation conjointement avec une anesthésie locale/régionale chez les patients adultes soumis à une intervention chirurgicale. Le Propofol injectable peut aussi être utilisé aux fins de sédation lors des démarches diagnostiques chez les adultes (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités).

Dans les unités de soins intensifs (USI), le Propofol injectable ne devrait être administré qu'aux patients adultes soumis à une intubation et à une ventilation assistée pour assurer une sédation continue et un contrôle des réactions de stress. Dans ce milieu, le Propofol injectable ne doit être administré que par un personnel qualifié en anesthésie générale ou en médecine de soins intensifs, ou sous la supervision d'un membre de ce personnel.

1.1 Pédiatrie

Enfants (3 à 18 ans) :

Le Propofol injectable est indiqué comme anesthésique uniquement chez les enfants de 3 ans et plus.

Il n'est pas indiqué d'utiliser le Propofol injectable aux fins de sédation ou lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques chez les enfants de moins de 18 ans, car l'efficacité et l'innocuité du produit n'ont pas été établies dans cette population de patients. (Voir 7.1.3 Enfants et adolescents et 4 Posologie et administration.).

(Voir 2 Contre-indications.).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (> 55 ans) : Il faut administrer aux patients âgés des doses réduites de propofol en fonction de leur âge et de leur état physique (voir 7.1.4 Personnes âgées et 4 Posologie et administration).

2 Contre-indications

Le Propofol injectable est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité ou une allergie à ce médicament, aux émulsions lipidiques ou à tout autre ingrédient de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux (y compris les œufs ou les produits à base d'œufs, ainsi que le soja ou les produits contenant du soja), ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- Pour la sédation des enfants de 18 ans et moins qui reçoivent des soins intensifs (voir 4 Posologie et administration).
- Lorsque la sédation ou l'anesthésie générale sont contre-indiquées.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Aux fins d'anesthésie générale ou de sédation lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques, le Propofol injectable doit être administré uniquement par un personnel qualifié en anesthésie générale. Son administration ne doit pas être effectuée par le personnel chargé de l'intervention chirurgicale ou diagnostique. Le patient doit être sous surveillance constante, et le personnel doit avoir à sa portée les ressources adéquates pour le maintien des voies respiratoires, la ventilation assistée, l'oxygénation et le rétablissement de la circulation.

Aux fins de sédation des patients adultes soumis à une intubation et à une ventilation assistée dans les USI, le Propofol injectable doit être administré uniquement par un personnel qualifié en anesthésie générale ou en médecine de soins intensifs.

Comme pour les autres anesthésiques généraux, l'administration de Propofol injectable en l'absence de soins respiratoires peut entraîner des complications respiratoires mortelles.

Il faut toujours avoir recours à des techniques aseptiques rigoureuses pour manipuler le Propofol injectable, car c'est un produit parentéral à usage unique qui ne contient aucun agent de conservation antimicrobien et qui est destiné à un seul patient. Le véhicule qui le compose permet la croissance rapide des microorganismes. Si l'on n'utilise pas des techniques de manipulation aseptiques, on risque une contamination microbienne avec fièvre/infection/sepsis susceptible de provoquer des maladies mortelles et le décès.

Inspecter visuellement le Propofol injectable à la recherche de particules, de séparation de l'émulsion et/ou de changement de couleur avant l'emploi. Ne pas utiliser si l'un de ces signes est observé. Si aucun signe de particules, de séparation de l'émulsion et/ou de changement de couleur n'est observé, agiter délicatement avant d'utiliser.

Personnaliser la dose et ajuster le débit d'administration selon l'effet désiré et en fonction des facteurs cliniques pertinents, y compris la préinduction et l'administration de médicaments en concomitance, l'âge, le classement ASA et le degré d'affaiblissement du patient. Chez les patients qui ont reçu une forte prémédication, il faut réduire les doses d'induction et de maintien.

Le Propofol injectable ne doit pas être administré dans le même cathéter intraveineux que du sang ou du plasma, étant donné que la compatibilité de ces produits n'a pas été établie. Lors des tests *in vitro*, on a observé la formation d'agrégats de l'élément globulaire de l'émulsion qui sert de véhicule avec le sang/plasma/sérum des animaux et des humains. L'importance clinique de ce fait est inconnue.

L'atracurium et le mivacurium, deux inhibiteurs neuromusculaires, ne doivent pas être administrés par la même tubulure intraveineuse que le Propofol injectable, sans rinçage préalable.

Il faut commencer à administrer le Propofol injectable en perfusion continue et modifier lentement le débit d'administration (> 5 min) afin de limiter l'hypotension et d'éviter le surdosage aigu.

Comme le véhicule de Propofol injectable est une émulsion oléoaqueuse, il faut surveiller les signes possibles de lipémie chez les patients et ajuster l'administration de Propofol injectable si les lipides ne sont pas éliminés correctement de l'organisme. Une réduction de la quantité de lipides administrés simultanément est indiquée pour compenser les lipides perfusés avec le Propofol injectable; 1 mL de Propofol injectable contient approximativement 0,1 g de lipides (1,1 kcal).

On doit s'assurer de réduire au minimum la douleur au moment de l'administration du propofol, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Il est possible d'atténuer la douleur locale transitoire pendant l'injection intraveineuse par l'administration préalable de lidocaïne intraveineuse (1 mL d'une solution à 1 %).

On a signalé que l'emploi concomitant de midazolam prolongeait l'anesthésie et réduisait le rythme respiratoire (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Induction de l'anesthésie générale

Comme avec la plupart des anesthésiques, les effets du Propofol injectable peuvent être potentialisés chez les patients à qui l'on a donné des sédatifs intraveineux ou des narcotiques en prémédication peu avant l'induction.

Adultes (< 55 ans) :

La plupart des adultes de moins de 55 ans et dans les classes ASA I et II auront probablement besoin de 2 à 2,5 mg/kg de Propofol injectable en induction sans prémédication ou avec des benzodiazépines orales ou des narcotiques intramusculaires en prémédication. Lors de l'induction, on recommande d'ajuster le Propofol injectable (environ 40 mg toutes les 10 secondes par bolus ou perfusion) en tenant compte de la réponse du patient jusqu'à l'apparition des signes cliniques d'anesthésie générale.

Personnes âgées, affaiblies et adultes de classe ASA III ou IV

Il importe de se familiariser et d'acquérir de l'expérience avec l'emploi intraveineux de Propofol injectable avant de l'administrer à des patients âgés ou affaiblis et/ou à des adultes dont l'état physique se situe dans la classe ASA III ou IV. Ces patients risquent d'être plus sensibles aux effets du Propofol injectable; il faut en conséquence réduire la posologie de Propofol injectable d'environ 50 % (20 mg aux 10 secondes) selon leur état et leur réponse clinique. Ne pas utiliser de bolus rapide car cela accroît les risques de dépression cardio-respiratoire indésirable, notamment l'hypotension, l'apnée, l'obstruction des voies respiratoires et/ou la désaturation du sang en oxygène (voir 7 Mises en garde et précautions et Tableau 1 : Guide posologique pour l'induction de l'anesthésie générale).

Anesthésie cardiaque :

Au cours d'une anesthésie cardiaque, éviter de faire une induction rapide par administration d'un bolus. Administrer lentement à raison de 20 mg toutes les 10 secondes environ jusqu'au début de l'induction (de 0,5 à 1,5 mg/kg).

Enfants (3 à 18 ans) :

Pour l'induction de l'anesthésie, la plupart des enfants âgés de plus de 8 ans ont besoin d'environ 2,5 mg/kg de Propofol injectable, tandis que ceux âgés de 3 à 8 ans peuvent avoir besoin d'une dose plus élevée. Toutefois, il importe d'ajuster la dose de Propofol injectable en l'administrant lentement jusqu'à l'apparition des signes cliniques annonçant le début de l'effet anesthésique. Il est recommandé de réduire la posologie chez les enfants des classes ASA III et IV.

Enfants (< 3 ans) :

Le Propofol injectable n'est toutefois pas indiqué pour l'induction de l'anesthésie chez les enfants de moins de 3 ans.

Tableau 1 : Guide posologique pour l'induction de l'anesthésie générale

La dose doit être personnalisée	
Adultes de < 55 ans	Les patients auront probablement besoin de 2 à 2,5 mg/kg (environ 40 mg toutes les 10 secondes jusqu'au début de l'anesthésie).
Personnes âgées, affaiblies et/ou de classe ASA III ou IV	Les patients auront probablement besoin de 1 à 1,5 mg/kg (environ 20 mg toutes les 10 secondes jusqu'au début de l'anesthésie) en surveillant soigneusement les effets pour ajuster la dose.
Anesthésie cardiaque	Les patients auront probablement besoin de 0,5 à 1,5 mg/kg (environ 20 mg toutes les 10 secondes jusqu'au début de l'anesthésie).
Neurochirurgie	Les patients auront probablement besoin de 1 à 2 mg/kg (environ 20 mg toutes les 10 secondes jusqu'au début de l'anesthésie).
Enfants de 3 à 8 ans et de 8 à 18 ans	Les enfants âgés de plus de 8 ans ont besoin d'environ 2,5 mg/kg. Les enfants de 3 à 8 ans peuvent avoir besoin de doses un peu plus élevées, mais qui devraient être ajustées lentement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. Il est recommandé de réduire la posologie chez les enfants des classes ASA III et IV.
Enfants de < 3 ans	Le Propofol injectable n'est pas indiqué pour l'induction de l'anesthésie chez les enfants de moins de 3 ans (voir 1.1 Pédiatrie et 7 Mises en garde et précautions).

MAINTIEN DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Le maintien de l'anesthésie se fait par perfusion ou administration de bolus intermittents par voie intraveineuse de Propofol injectable. La réponse clinique du patient permet de déterminer le débit de perfusion ou la quantité et la fréquence des injections fractionnées.

Pour contrôler le débit de perfusion du Propofol injectable, il faut se servir de compte-gouttes, de pousse-seringues ou de pompes volumétriques.

Perfusion continue

L'administration de 0,1 à 0,2 mg/kg/min (6 à 12 mg/kg/h) de Propofol injectable par perfusion à débit variable avec 60 à 70 % de protoxyde d'azote et d'oxygène procure une anesthésie aux patients soumis à une chirurgie générale. La perfusion de maintien du Propofol injectable doit commencer immédiatement après la dose d'induction pour fournir une anesthésie satisfaisante ou continue pendant la phase d'induction. Au cours de la période initiale qui suit l'induction, il faut habituellement recourir à des débits plus élevés de perfusion (0,15 à 0,2 mg/kg/min; 9 à 12 mg/kg/h) pendant les 10 à 15 premières minutes. Par la suite, on devrait réduire le débit de perfusion de 30 à 50 % au cours de la première demi-heure de maintien. On peut réagir à toute modification des signes vitaux (augmentation du pouls, de la tension artérielle, transpiration et/ou larmoiement) indicatrice de réaction au stimulus chirurgical ou de diminution de l'anesthésie en administrant des bolus fractionnés de 25 mg (2,5 mL) à 50 mg (5 mL) de Propofol injectable et/ou en augmentant le débit de perfusion. Si les modifications des signes vitaux ne sont pas sous contrôle au bout de 5 minutes, il faut recourir à d'autres moyens pour y arriver, tels que l'administration de narcotiques, de barbituriques, de vasodilatateurs ou par l'inhalation de gaz.

Pour les interventions chirurgicales mineures (ou superficielles), on peut combiner de 60 à 70 % de protoxyde d'azote à une perfusion à débit variable de Propofol injectable pour obtenir une anesthésie satisfaisante. Lors d'interventions chirurgicales plus stimulantes (p. ex. abdominale), il faut penser à ajouter des analgésiques intraveineux pour atteindre un profil satisfaisant pendant l'anesthésie et au réveil. En l'absence d'apport complémentaire de protoxyde d'azote, il faut augmenter les débits d'administration de Propofol injectable et/ou d'opioïdes afin d'assurer une anesthésie adéquate.

Il faut toujours ajuster les débits de perfusion à la baisse en l'absence de signes cliniques d'anesthésie légère, jusqu'à l'obtention d'une faible réponse au stimulus opératoire, afin d'éviter d'administrer le Propofol injectable à un débit plus élevé que nécessaire sur le plan clinique. En règle générale, pendant la phase de maintien, on devrait s'en tenir à des débits variant entre 0,05 et 0,1 mg/kg/min pour permettre une anesthésie adéquate et un réveil optimal.

Au cours d'une *anesthésie cardiaque*, quand le Propofol injectable est utilisé comme produit principal, les débits de perfusion pour le maintien de l'anesthésie ne doivent pas être inférieurs à 0,1 mg/kg/min, et il faut y ajouter une dose analgésique d'opioïde en administration continue. Lorsqu'un opioïde est utilisé comme produit principal, les débits d'administration de Propofol injectable pour le maintien de l'anesthésie ne doivent pas être inférieurs à 0,05 mg/kg/min. Des doses plus fortes de Propofol injectable permettent de diminuer les doses d'opioïdes nécessaires.

Chez les *enfants (>3 ans)*, le débit d'administration moyen varie considérablement, mais un débit de 0,1 à 0,25 mg/kg/min (6 à 15 mg/kg/h) devrait permettre d'obtenir une anesthésie satisfaisante. Par la suite, le débit de perfusion peut être réduit en fonction de la réponse du patient et de l'administration concomitante d'autres médicaments.

Bolus intermittents

En cas de chirurgie générale, on peut administrer des doses fractionnées de 25 mg (2,5 mL) à 50 mg (5 mL) de Propofol injectable avec du protoxyde d'azote. Les injections fractionnées se donnent quand des modifications des signes vitaux indiquent une réponse au stimulus chirurgical ou un affaiblissement de l'anesthésie.

Le Propofol injectable a été utilisé avec un grand nombre d'agents courants en anesthésie, notamment l'atropine, la scopolamine, le glycopyrrolate, le diazépam, les myorelaxants dépolarisants ou non dépolarisants, et les analgésiques narcotiques, ainsi qu'avec des anesthésiques locaux ou inhalés. Aucune incompatibilité pharmacologique n'a été observée.

Il peut être nécessaire d'administrer des doses plus faibles de Propofol injectable lorsque ce dernier est utilisé comme traitement d'appoint à l'anesthésie régionale.

Tableau 2 : Guide posologique pour le maintien de l'anesthésie générale

Perfusion : Perfusion à débit variable ajustée jusqu'à l'obtention de l'effet clinique désiré.	
Adultes de < 55 ans	En général, de 0,1 à 0,2 mg/kg/min (6 à 12 mg/kg/h)
Personnes âgées, affaiblies et/ou de classe ASA III ou IV	En général, de 0,05 à 0,1 mg/kg/min (3 à 6 mg/kg/h)
Anesthésie cardiaque	La plupart des patients ont besoin : • De Propofol injectable comme produit principal avec un opioïde comme deuxième produit – de 0,1 à 0,15 mg/kg/min (6 à 9 mg/kg/h) • Une faible dose de Propofol injectable avec un opioïde comme produit principal – de 0,05 à 0,1 mg/kg/min (3 à 6 mg/kg/h)
Neurochirurgie	En général, de 0,1 à 0,2 mg/kg/min (6 à 12 mg/kg/h)
Enfants de 3 à 18 ans	En général, de 0,1 à 0,25 mg/kg/min (6 à 15 mg/kg/h)

Bolus intermittents : Doses fractionnées de 25 à 50 mg, selon les besoins.

Sédation à des fins chirurgicales ou diagnostiques

Pendant la sédation, il faut surveiller les effets cardio-respiratoires du Propofol injectable. Il y a des risques d'hypotension, d'apnée, d'obstruction des voies respiratoires et/ou de désaturation du sang en oxygène, particulièrement après injection d'un bolus rapide. Pour induire la sédation, il est préférable d'utiliser des techniques de perfusion lente ou d'injection lente plutôt que d'administrer un bolus rapide et, pour maintenir la sédation, une perfusion à débit variable est préférable à l'administration de bolus intermittents afin de minimiser les effets cardio-respiratoires indésirables. Chez les patients âgés,

affaiblis et de classe ASA III ou IV, la sédation ne doit pas être induite par administration (unique ou répétée) d'un bolus rapide (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités).

Adultes

Lorsque le Propofol injectable est administré aux fins de sédation, on doit personnaliser les débits d'administration et les ajuster en fonction de la réponse clinique. Pour la plupart des patients, les débits d'administration de Propofol injectable seront d'environ 25 à 30 % des débits utilisés pour le maintien de l'anesthésie générale.

Pour induire la sédation, les techniques d'injection lente ou de perfusion lente sont préférables à l'administration d'un bolus rapide. Pour maintenir la sédation, une perfusion à débit variable est préférable à l'administration de bolus intermittents.

Induction de la sédation

Injection lente : la plupart des patients adultes auront généralement besoin de 0,5 à 1 mg/kg administré en 3 à 5 minutes et ajusté en fonction de la réponse clinique.

Chez les patients âgés, affaiblis, hypovolémiques et de classe ASA III ou IV, il faut réduire la dose de Propofol injectable à environ 70 à 80 % de la dose adulte et l'administrer en 3 à 5 minutes.

Perfusion : pour induire la sédation, administrer une perfusion de Propofol injectable à un débit de 0,066 à 0,1 mg/kg/min (4 à 6 mg/kg/h) et l'ajuster selon le degré de sédation désiré tout en surveillant de près la fonction respiratoire.

Maintien de la sédation

Les patients auront généralement besoin de débit de maintien de 0,025 à 0,075 mg/kg/min (1,5 à 4,5 mg/kg/h) pendant les 10 à 15 premières minutes de maintien de la sédation.

Il faut toujours ajuster les débits de perfusion à la baisse en l'absence de signes cliniques de sédation légère jusqu'à l'obtention d'une faible réponse au stimulus pour éviter d'administrer le Propofol injectable à un débit plus élevé que nécessaire sur le plan clinique.

Outre la perfusion, il peut être nécessaire d'administrer des bolus de 10 à 15 mg si l'on a besoin d'augmenter rapidement la profondeur de la sédation.

Chez les patients âgés, affaiblis, hypovolémiques et de classe ASA III ou IV, il faut réduire le débit d'administration et la dose de Propofol injectable à environ 70 à 80 % de la dose adulte en tenant compte de leur état, de leur réponse et des modifications des signes vitaux. On ne doit pas administrer de bolus rapides (uniques ou répétés) aux fins de sédation à ces patients (voir 7 Mises en garde et précautions).

Tableau 3 : Guide posologique pour la sédation à des fins chirurgicales ou diagnostiques

Personnaliser la dose et le débit d'administration et ajuster en fonction de l'effet clinique désiré.	
Adultes de < 55 ans	Les patients auront probablement besoin de 0,5 à 1 mg/kg administré en 3 à 5 minutes pour l'induction de la sédation, suivi de 0,025 à 0,075 mg/kg/min (1,5 à 4,5 mg/kg/h) pour le maintien de la sédation.
Patients âgés, affaiblis, hypovolémiques et/ou de classe ASA III ou IV	Il peut être nécessaire de réduire la dose et le débit d'administration d'environ 20 à 30 % chez ces

	patients (on trouvera des détails dans la section précédente).
Enfants de < 18 ans	Il n'est pas indiqué d'utiliser le Propofol injectable à des fins de sédation chez les enfants de moins de 18 ans, lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques, car l'efficacité et l'innocuité du produit n'ont pas été établies dans ces cas (voir 1.1 Pédiatrie et 2 Contre-indications).

Induction et maintien de la sédation dans les USI chez les patients adultes soumis à une intubation et à une ventilation assistée

On doit personnaliser le Propofol injectable en fonction de l'état et de la réponse du patient, du taux de lipides dans le sang et des signes vitaux.

Adultes

Pour les patients adultes dans les unités de soins intensifs (USI) soumis à une intubation et à une ventilation assistée, on doit induire la sédation lentement avec une perfusion continue afin de l'ajuster en fonction des effets cliniques désirés et de minimiser l'hypotension. Lorsque cela est indiqué, il faut commencer l'induction de la sédation à 0,005 mg/kg/min (0,3 mg/kg/h). On doit augmenter graduellement le débit de perfusion de 0,005 à 0,01 mg/kg/min (0,3 à 0,6 mg/kg/h) à la fois jusqu'à l'obtention du niveau de sédation désiré. Il faut attendre au moins 5 minutes entre les ajustements pour permettre au produit d'atteindre son effet maximal.

La plupart des patients adultes ont besoin d'un débit de maintien entre 0,005 et 0,05 mg/kg/min (0,3 à 3 mg/kg/h). L'administration du Propofol injectable pour la sédation d'adultes en USI ne devrait pas dépasser 4 mg/kg/heure. Il faut réduire la dose de Propofol injectable chez les patients qui ont reçu de fortes doses de narcotiques. Comme pour les autres sédatifs, la posologie varie d'un patient à l'autre et peut évoluer avec le temps. (Voir Tableau 4 : Guide posologique pour l'induction et le maintien de la sédation dans les USI chez les patients adultes soumis à une intubation et à une ventilation assistée).

N'administrer des bolus intermittents de 10 à 20 mg que pour accroître rapidement la profondeur de la sédation chez les patients qui ne présentent pas de risque d'hypotension. Il ne faut pas utiliser de bolus rapide, car cela augmente les risques d'hypotension. Les risques d'hypotension sont aggravés chez les patients qui présentent une fonction myocardique altérée, une déplétion du volume intravasculaire ou un tonus vasculaire anormalement bas (p. ex. un sepsis).

Enfants de moins de 18 ans

Le propofol est contre-indiqué pour la sédation chez les enfants de 18 ans et moins qui reçoivent des soins intensifs.

Tableau 4 : Guide posologique pour l'induction et le maintien de la sédation dans les USI chez les patients adultes soumis à une intubation et à une ventilation assistée

La dose et le débit de perfusion doivent être personnalisés :	
Adultes	• Pour l'induction, la plupart des patients ont besoin d'une perfusion de 0,005 mg/kg/min (0,3 mg/kg/h) pendant au moins 5 minutes. On peut rajouter des doses supplémentaires de 0,005 à 0,01 mg/kg/min (0,3 à 0,6 mg/kg/h) administrées en 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention de l'effet de sédation désiré. L'administration de Propofol injectable pour la sédation d'adultes en USI ne devrait pas dépasser 4 mg/kg/heure. • Pour le maintien, la plupart des patients ont besoin de 0,005 à 0,05 mg/kg/min (0,3 à 3 mg/kg/h). • L'administration prolongée de Propofol injectable aux patients qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été évaluée.

4.3 Reconstitution

Dilution avant l'administration

Si l'on veut diluer le Propofol injectable avant de l'administrer, on ne peut le diluer que dans une solution injectable de dextrose à 5 %, USP, et jamais à une concentration inférieure à 2 mg/mL puisqu'il s'agit d'une émulsion. Les dilutions doivent être effectuées de manière aseptique immédiatement avant l'administration et ne doivent pas être utilisées plus de 6 heures après leur préparation. Une fois dilué, le Propofol injectable s'est montré plus stable en contact avec le verre qu'avec le plastique (95 % de sa puissance après 2 heures de perfusion dans des tubulures en plastique).

Mélange préalable avec l'alfentanil

Le Propofol injectable peut être mélangé au préalable avec une solution d'alfentanil renfermant 500 mcg/mL d'alfentanil dans un rapport de 20:1 à 50:1 v/v. Les mélanges doivent être préparés selon une technique stérile et utilisés dans les 6 heures suivant la préparation.

On peut mélanger au préalable le Propofol injectable et l'alfentanil. Il ne faut pas mélanger le Propofol injectable à d'autres agents thérapeutiques avant son administration.

L'atracurium et le mivacurium, deux inhibiteurs neuromusculaires, ne doivent pas être administrés par la même tubulure intraveineuse que le Propofol injectable, sans rinçage préalable.

4.4 Administration

Techniques de manipulation

Inspecter visuellement tout médicament parentéral à la recherche de particules et de changement de couleur avant l'administration quand la solution et le contenant le permettent. Éviter le gel.

Inspecter visuellement le Propofol injectable à la recherche de particules, de séparation de l'émulsion et/ou de changement de couleur avant l'emploi. Ne pas utiliser si l'un de ces signes est observé. Si aucun signe de particules, de séparation de l'émulsion et/ou de changement de couleur n'est observé, agiter délicatement avant d'utiliser.

Toujours avoir recours à des techniques aseptiques lors de la manipulation du produit. Le Propofol injectable ne contient aucun agent antimicrobien, et le véhicule qui le compose permet la croissance des microorganismes. Aspirer le Propofol injectable en respectant l'asepsie à l'aide d'une seringue stérile ou d'un dispositif d'administration intraveineuse immédiatement après avoir brisé le sceau de la fiole. L'administration doit être effectuée sans délai. L'asepsie du Propofol injectable et du matériel de perfusion doit être maintenue pendant toute la durée de la perfusion. Tout médicament ou liquide ajouté à la tubulure de perfusion doit être administré à proximité du point d'introduction de la canule. Le Propofol injectable ne doit pas être administré à l'aide d'un filtre microbiologique.

Le Propofol injectable est réservé à un usage unique et est destiné à un seul patient. Dans le cas d'une fiole utilisée pour la perfusion, il faut jeter le contenant de Propofol injectable et la tubulure de perfusion ou les remplacer en respectant les normes établies à la fin de l'intervention ou après 12 heures, selon l'éventualité qui se présente la première. (Pour utiliser le Propofol injectable **dilué**, voir 4.3 Reconstitution).

Ajout à un cathéter intraveineux déjà installé

La compatibilité du Propofol injectable lors de son administration concomitante avec du sang/sérum/plasma n'a pas encore été établie (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités). On a déterminé que le Propofol injectable est compatible avec les solutés intraveineux suivants dans un cathéter intraveineux déjà en fonction :

- soluté de dextrose injectable à 5 %, USP
- soluté de lactate de Ringer, USP
- soluté de lactate de Ringer et de dextrose à 5 %
- soluté de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,45 %, USP
- soluté de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,2 %, USP

Comme le Propofol injectable est exempt d'agents bactériostatiques ou de conservation, toute portion inutilisée de Propofol injectable ou de solution contenant du Propofol injectable doit être jetée à la fin de l'intervention chirurgicale.

5 Surdose

À ce jour, on ne possède pas de renseignements précis sur le traitement d'urgence en cas de surdosage. En cas de surdosage accidentel, il faut interrompre immédiatement l'administration de Propofol injectable. Le surdosage provoquera probablement une dépression cardio-respiratoire, que l'on pourra traiter avec de l'oxygène par ventilation artificielle. En cas de dépression cardiovasculaire, il peut s'avérer nécessaire de repositionner le patient en surélevant ses jambes, d'augmenter le débit de perfusion de liquides intraveineux et, dans les cas graves, d'administrer des solutions de remplissage vasculaire et/ou des vasopresseurs.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 5 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Émulsion 10 mg / mL (1 % p / v)	Acide oléique, eau pour injection, glycérol, huile de soja, hydroxyde de sodium, phospholipides d'œuf purifiés et triglycérides à chaîne moyenne.

Composition

Le Propofol injectable est une émulsion blanche oléoaqueuse. Chaque mL contient 10 mg de propofol pour administration intraveineuse et, en plus de l'ingrédient actif propofol, le produit contient les éléments suivants : huile de soja (50 mg/mL), triglycérides à chaîne moyenne (50 mg/mL), glycérol (22,5 mg/mL), phospholipides d'œuf purifiés (12 mg/mL), acide oléique (0,4 mg/mL) pour l'ajustement du pH et comme coémulsionnant, et eau pour injection avec de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH. C'est un produit isotonique dont le pH se situe entre 6 et 8,5.

Formes posologiques et conditionnement

Le Propofol injectable, sous forme de propofol à 1 % p/v, est présenté en fioles de verre de 20 mL et en flacons de verre de 50 mL et de 100 mL pour une seule perfusion. Chaque fiole et chaque flacon contiennent 10 mg/mL de propofol.

Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

On a signalé de très rares cas d'acidose métabolique, de rhabdomyolyse, d'hyperkaliémie, d'anomalies de type Brugada dans le tracé de l'ECG (sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme, similaire à celui noté en présence du syndrome de Brugada) et d'insuffisance cardiaque, dont l'issue a été fatale dans certains cas, chez des patients gravement malades recevant du propofol pour la sédation dans les USI (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). On réfère à l'association d'événements en tant que syndrome de perfusion du propofol (SPP). Les facteurs de risque qui semblent les plus importants dans l'apparition de ces événements sont les suivants : baisse de l'apport en oxygène aux tissus, lésion neurologique grave et/ou sepsis, fortes doses de l'un ou de plusieurs des agents pharmacologiques suivants : vasoconstricteurs, stéroïdes, inotropes et/ou propofol.

Tous les sédatifs et les agents thérapeutiques utilisés dans les USI (y compris le propofol) doivent être ajustés de façon à maintenir une oxygénation et des paramètres hémodynamiques optimaux.

On doit effectuer un suivi postopératoire approprié des patients après une exposition au propofol en émulsion injectable dans le but d'identifier tout effet indésirable potentiel.

Appareil cardiovasculaire

Une très grande prudence s'impose lorsqu'on administre le Propofol injectable à des patients atteints d'insuffisance ventriculaire gauche parce que le Propofol injectable peut exercer un effet inotrope négatif.

Une très grande prudence s'impose lorsqu'on administre le Propofol injectable à des patients hypotendus, hypovolémiques ou en état de choc parce que le Propofol injectable peut causer une hypotension artérielle excessive.

Le propofol en émulsion injectable n'a aucune activité vagolytique et a été associé à des manifestations de bradycardie (parfois graves) et de pause cardiaque (asystole). L'administration intraveineuse d'un agent anticholinergique avant l'induction ou pendant le maintien de l'anesthésie devrait être envisagée, particulièrement dans les situations où le tonus vagal est susceptible d'être prédominant ou lorsque le Propofol injectable est administré conjointement avec d'autres agents susceptibles d'entraîner une bradycardie.

Il faut surveiller les patients pour détecter les premiers signes d'hypotension et/ou de dépression cardiovasculaire appréciables, qui peuvent être graves. Ces effets répondent à l'interruption du Propofol injectable, à l'administration de liquides intraveineuse et/ou de vasopresseurs.

Anesthésie cardiaque

Le propofol en émulsion injectable a été évalué chez 328 patients ayant subi un pontage aortocoronarien. De ce nombre, 85 % d'entre eux étaient des hommes (moyenne d'âge 61 ans, de 32 à 83 ans) et 15 % étaient des femmes (moyenne d'âge 65 ans, de 42 à 86 ans). La majorité des patients ayant subi un pontage aortocoronarien avaient une bonne fonction du ventricule gauche. L'expérience est restreinte chez ceux dont la fonction du ventricule gauche était déficiente, ainsi que chez ceux qui présentaient une maladie cardiaque congénitale ou une valvulopathie significative sur le plan hémodynamique.

Il y a lieu de ralentir le débit d'administration chez les patients ayant reçu une prémédication, les personnes âgées, les patients dont l'équilibre hydrique vient de changer, ou ceux qui présentent un état hémodynamique instable. Tout déficit liquidien doit être corrigé avant d'administrer le Propofol injectable. Lorsque l'augmentation de l'apport hydrique risque d'être contre-indiquée, d'autres mesures, comme surélever les membres inférieurs ou recourir à des vasopresseurs, peuvent s'avérer utiles pour compenser l'hypotension associée à l'induction de l'anesthésie avec le Propofol injectable.

Dépendance, tolérance et risque d'abus

On a fait état de cas d'abus de propofol à des fins récréatives et à d'autres fins inappropriées, qui se sont soldés par des décès et d'autres lésions. Des cas d'auto-administration de propofol en émulsion injectable par des professionnels de la santé ont aussi été signalés, qui ont donné lieu à des décès et d'autres lésions.

Conduite et utilisation de machines

Les patients qui reçoivent le Propofol injectable en clinique externe ne doivent pas s'engager dans des activités dangereuses exigeant une vigilance complète, comme la conduite de véhicules et l'utilisation de machines jusqu'à ce que les effets du Propofol injectable se soient complètement résorbés.

Système endocrinien et métabolisme

Le Propofol injectable ne doit pas être utilisé pour la sédation des patients des unités de soins intensifs (USI) qui présentent une grave lipidémie ou des troubles graves du métabolisme des lipides parce que le véhicule du Propofol injectable est une émulsion lipidique. Par conséquent, les restrictions qui s'appliquent aux émulsions lipidiques doivent également être envisagées lorsqu'on utilise le Propofol injectable dans les USI. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre le Propofol injectable dans les cas suivants : altération du métabolisme des lipides comme en cas d'insuffisance rénale, diabète sucré non compensé, pancréatite, altération de la fonction hépatique, hypothyroïdisme (si hypertriglycéridémie) et sepsie. Lorsqu'administré aux patients présentant ces états de santé, on doit obligatoirement surveiller étroitement les concentrations sériques des triglycérides : l'élimination des lipides doit être vérifiée sur une base quotidienne et la posologie ajustée selon la capacité du patient à éliminer les lipides. En cas d'insuffisance avérée ou soupçonnée, la fonction hépatique doit être surveillée de près.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'administration prolongée de propofol en émulsion injectable aux patients qui présentent une insuffisance hépatique n'a pas été évaluée.

Système immunitaire

L'utilisation de propofol en émulsion injectable a été associée à des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes fatales et menaçant le pronostic vital.

Système nerveux

Anesthésie neurochirurgicale

Lors de l'utilisation du Propofol injectable chez des patients qui présentent une augmentation de la pression intracrânienne ou des troubles de la circulation cérébrale, il faut éviter toute diminution importante de la tension artérielle moyenne en raison de la diminution de la pression d'irrigation cérébrale qui peut en résulter. Si l'on soupçonne une augmentation de la pression intracrânienne, une hyperventilation et une hypocapnie doivent accompagner l'administration de Propofol injectable (voir 4 Posologie et administration).

Épilepsie

Comme diverses manifestations de convulsions ont déjà été signalées pendant une anesthésie induite par le propofol en émulsion injectable, l'administration de ce produit à des patients épileptiques doit faire l'objet de précautions spéciales.

Fonction visuelle

Les rapports préliminaires sur les patients qui ont une pression intraoculaire normale indiquent que l'anesthésie au propofol entraîne une diminution de la pression intraoculaire que l'on peut relier à une diminution concomitante de la résistance vasculaire systémique.

Considérations périopératoires

Comme pour les autres sédatifs, la posologie du Propofol injectable varie beaucoup d'un patient à l'autre et elle peut évoluer avec le temps.

Les patients qui reçoivent des doses importantes de narcotiques pendant une intervention chirurgicale peuvent n'avoir besoin que de très faibles doses de Propofol injectable pour une sédation appropriée.

Lorsque le Propofol injectable est administré comme sédatif lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques, les patients doivent être surveillés continuellement par un personnel autre que celui qui est chargé de l'intervention chirurgicale ou diagnostique. Il faut garder à portée de la main des suppléments d'oxygène, qui seront administrés si cela est cliniquement indiqué, et il faut contrôler la saturation du sang en oxygène chez tous les patients. Il faut surveiller les patients continuellement pour détecter dès que possible tout signe d'hypotension, d'apnée, d'obstruction des voies respiratoires et/ou de désaturation du sang en oxygène. Ces effets cardio-respiratoires ont davantage de chances d'apparaître à la suite de l'administration d'un bolus rapide de mise en charge (induction) ou de bolus supplémentaires de maintien, particulièrement chez les patients âgés, affaiblis et de classe ASA III ou IV.

Il faut surveiller étroitement les patients pour détecter les premiers signes d'hypotension importante et/ou de bradycardie. Le cas échéant, on peut augmenter le débit de perfusion intraveineuse de liquides, surélever les membres inférieurs, se servir de vasopresseurs ou administrer un anticholinergique (p. ex. atropine) ou une solution de remplissage vasculaire. L'apnée survient souvent au moment de l'induction et peut durer plus de 60 secondes. Il peut être nécessaire d'assister la respiration. Comme le Propofol injectable est une émulsion lipidique, la prudence s'impose en présence de troubles du métabolisme lipidique, tels que l'hyperlipoprotéinémie, l'hyperlipidémie diabétique et la pancréatite.

Comme pour les autres sédatifs, lorsqu'on utilise le Propofol injectable pour la sédation pendant les interventions chirurgicales, le patient peut faire des mouvements involontaires. Durant les interventions nécessitant l'immobilité complète, ces mouvements pourraient poser un danger au niveau du champ opératoire.

Il faut éviter d'interrompre brusquement la perfusion de Propofol injectable avant le sevrage car, du fait de la clairance rapide du Propofol injectable, cela peut provoquer un réveil rapide avec les réactions associées d'anxiété, d'agitation et de résistance à la ventilation assistée. Il faut ajuster les perfusions de Propofol injectable de façon à maintenir un faible niveau de sédation pendant tout le processus de sevrage.

Comme le Propofol injectable est rarement employé seul, il faut prendre le temps nécessaire pour évaluer le patient à son réveil et s'assurer qu'il se remet bien de l'anesthésie générale ou de la sédation avant de le laisser quitter la salle de réveil ou retourner à la maison. Dans de très rares cas, il arrive que le Propofol injectable soit associé à une perte de connaissance postopératoire, phénomène qui peut s'accompagner d'une augmentation du tonus musculaire. Cette période peut ou non être précédée d'une période de réveil. Bien que le rétablissement survienne spontanément, on doit tout de même prodiguer les soins qui conviennent à un patient inconscient.

Syndrome de perfusion du propofol

L'utilisation intraveineuse de propofol en émulsion injectable pour perfusion à des fins de sédation chez des adultes et des enfants en USI a été associée à un ensemble de perturbations métaboliques et de défaillances viscérales, appelé syndrome de perfusion du propofol, qui a entraîné la mort.

Ce syndrome est caractérisé par une acidose métabolique grave, une hyperkaliémie, une lipémie, une rhabdomyolyse, une hépatomégalie, ainsi que par une insuffisance cardiaque et rénale. Le syndrome est le plus souvent associé à des perfusions prolongées à forte dose (> 5 mg/kg/h pendant > 48 h), mais a également été rapporté après des perfusions de doses élevées sur de courtes périodes durant une anesthésie chirurgicale. Les facteurs de risque qui semblent les plus importants dans l'apparition de ces événements sont les suivants : baisse de l'apport en oxygène aux tissus, lésion neurologique grave

et/ou sepsis, fortes doses de l'un ou de plusieurs des agents pharmacologiques suivants : vasoconstricteurs, stéroïdes, inotropes et/ou propofol.

Fonction rénale

L'administration prolongée de propofol en émulsion injectable aux patients qui présentent une insuffisance rénale n'a pas été évaluée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Le Propofol injectable ne doit pas être employé pendant la grossesse, sauf s'il est absolument nécessaire. On s'est toutefois servi de propofol en émulsion injectable lors d'interruptions de grossesses au cours du premier trimestre.

Le Propofol injectable ne doit pas être utilisé en obstétrique, y compris dans les cas d'accouchement par césarienne, parce que le Propofol injectable traverse le placenta et peut être associé à une dépression néonatale. Les études sur les animaux ont démontré une toxicité reproductive. Voir 16 Toxicologie non clinique, Toxicologie pour la reproduction et le développement.

7.1.2 Allaitement

Le Propofol injectable n'est pas recommandé pour les femmes qui allaitent, car des rapports préliminaires indiquent que le produit passe dans le lait maternel, et les effets de l'absorption orale de petites quantités de propofol en émulsion injectable demeurent inconnus.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (≤ 18 ans) : En l'absence d'une expérience clinique suffisante, l'emploi de Propofol injectable n'est pas recommandé pour l'anesthésie chez les enfants de moins de 3 ans (voir 1.1 Pédiatrie et 4 Posologie et administration).

Le Propofol injectable n'est pas recommandé pour la sédation ou pendant les interventions chirurgicales/diagnostiques chez les enfants de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients (voir 1.1 Pédiatrie).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 55 ans) : Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets de Propofol injectable; il faut donc réduire la posologie de Propofol injectable chez ces patients selon leur état de santé et réponse clinique (voir 10.3 Pharmacocinétique et 4 Posologie et administration).

Patients âgés, affaiblis et de classe ASA III ou IV

Une très grande prudence s'impose lorsqu'on administre le Propofol injectable à des patients âgés, affaiblis ou de classe ASA III ou IV. Chez les patients âgés, affaiblis et de classe ASA III ou IV, il faut éviter l'administration (unique ou répétée) d'un bolus rapide pendant l'anesthésie générale ou la sédation afin de minimiser les risques de dépression cardio-respiratoire, notamment l'hypotension, l'apnée, l'obstruction des voies respiratoires et/ou la désaturation du sang en oxygène.

L'âge est intimement lié à la diminution de la tension artérielle. Chez les patients âgés, la fréquence et l'ampleur de l'hypotension sont plus grandes que chez les patients plus jeunes. Des doses d'induction et un débit de maintien plus faibles sont donc requis chez les patients âgés (voir 4 Posologie et administration). Il faut porter une attention toute particulière aux patients âgés atteints d'artériosclérose coronarienne ou cérébrale grave; une diminution de la pression de perfusion peut empêcher l'apport suffisant de sang au cœur et au cerveau.

On ne possède pas encore de données suffisantes sur les effets cardiovasculaires du propofol utilisé pour l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie ou de la sédation chez les patients âgés, hypotendus, affaiblis ou autres patients de classe ASA III ou IV. L'information, quoique limitée, laisse entendre que ces patients pourraient avoir des réactions cardiovasculaires plus marquées. On recommande donc des doses d'induction et un débit de maintien plus faibles si l'on décide d'utiliser le propofol auprès de tels patients.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Anesthésie et sédation lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques

Au cours de l'induction de l'anesthésie lors des études cliniques, la majorité des patients ont présenté de l'hypotension et de l'apnée. La fréquence d'apnée variait considérablement, allant de 30 à 100 % des patients selon la prémédication, le débit d'administration et la dose (voir 10 Pharmacologie clinique). Les chutes de tensions artérielles systolique et diastolique allaient de 10 à 28 %, mais elles étaient plus importantes chez les personnes âgées et les patients de classe ASA III ou IV.

Des manifestations d'excitation sont survenues chez jusqu'à 14 % des patients adultes et chez 33 à 90 % des enfants; elles consistaient surtout en mouvements locomoteurs involontaires et en spasmes et soubresauts des mains, bras, pieds ou jambes. On a observé, quoique rarement, des mouvements épileptiformes, entre autres des convulsions et l'opisthotonos, mais on n'a pu établir de lien de cause à effet avec le propofol en émulsion injectable. Dans de rares cas, les patients ont présenté une sensation d'euphorie.

Des rougeurs et des éruptions sont apparues chez 10 à 25 % des enfants. Une douleur localisée au site de l'injection intraveineuse de propofol en émulsion injectable est survenue dans 28 % des cas lorsque l'on se servait des veines du dos de la main et dans 5 % des cas lorsque l'injection était pratiquée dans les plus grosses veines de l'avant-bras et du pli du bras. Le propofol en émulsion injectable a augmenté de façon importante les concentrations de glucose plasmatique, mais on n'a observé aucun autre changement hématologique ou biochimique important.

Lors des études cliniques sur la sédation, le profil d'effets indésirables associé au propofol en émulsion injectable était semblable à celui des effets observés pendant l'anesthésie. Les effets indésirables les

plus courants étaient l'hypotension, les nausées, les céphalées ainsi que de la douleur et/ou une sensation de chaleur au point d'injection. Les troubles respiratoires comprenaient l'obstruction des voies respiratoires supérieures, l'apnée, l'hypoventilation, la dyspnée et la toux.

Dans de rares cas, on a observé des manifestations cliniques d'anaphylaxie comprenant parfois un œdème de Quincke, un bronchospasme, de l'érythème et de l'hypotension après l'administration de propofol en émulsion injectable. De plus, dans de rares cas, les patients ont présenté une sensation d'euphorie.

Il arrive, dans de très rares cas, que le propofol en émulsion injectable soit associé à une perte de connaissance postopératoire, phénomène qui peut s'accompagner d'une augmentation du tonus musculaire. Cette période peut ou non être précédée d'une période de réveil.

Certains patients ont présenté de la fièvre postopératoire.

L'œdème pulmonaire est un effet secondaire possible associé à l'utilisation de Propofol injectable.

Tout comme dans le cas des autres anesthésiques, il peut se produire une désinhibition sexuelle pendant la période de réveil.

Sédation dans les unités de soins intensifs (USI) – Adultes

Les effets indésirables les plus fréquents lors de la sédation dans les USI étaient l'hypotension (31,5 %), l'hypoxie (6,3 %) et l'hyperlipidémie (5,5 %). Chez certains patients, l'hypotension était grave. D'autres effets jugés graves ont été observés dans des cas isolés et comprenaient la tachycardie ventriculaire, la diminution du débit cardiaque, la diminution de la capacité vitale et de la force inspiratoire, l'augmentation des triglycérides et l'agitation. Deux patients ayant un traumatisme crânien ont souffert d'insuffisance rénale avec augmentation grave de l'azote uréique dans le sang accompagnée, chez un patient, d'une hausse de la créatinine.

Quelques cas très rares de rhabdomyolyse ont été signalés à la suite de l'administration de propofol en émulsion injectable à des doses supérieures à 4 mg/kg/h en vue d'une sédation à l'USI.

On a rapporté, quoique très rarement, des cas de pancréatite à la suite de l'administration de propofol en émulsion injectable en vue de l'induction et du maintien de l'anesthésie et de la sédation à l'USI. On n'a toutefois pas établi clairement de lien de cause à effet.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Le Tableau suivant permet de comparer la fréquence globale des effets indésirables enregistrés dans le cadre d'études cliniques menées auprès de patients traités par propofol en émulsion injectable dans des USI et hors des USI lorsque la fréquence était supérieure à 1 %. Les principales différences comprennent une absence de troubles métaboliques/nutritionnels (hyperlipidémie) et respiratoires dans le groupe de patients non à l'USI et une absence de nausées, vomissements, céphalées, mouvements et troubles au point d'injection dans le groupe de patients à l'USI.

Tableau 6 : Effets indésirables observés avec le propofol en émulsion injectable chez les patients non à l'USI et à l'USI - Fréquence supérieure à 1 %

Système corporel	**Trouble**	**Non à l'USI**	**USI**
Nombre de patients		2588	127
Cardiovasculaire	Hypotension	7,38 %	31,5 %
	Bradycardie	2,82 %	3,94 %
	Hypertension	2,82 %	1,57 %
	Arythmie	1,24 %	0,79 %
	Tachycardie	0,81 %	3,15 %
	Troubles cardiovasculaires	0,23 %	2,36 %
	Hémorragie	0,23 %	1,57 %
	Fibrillation auriculaire	0,15 %	1,57 %
	Arrêt cardiaque	0,12 %	3,15 %
	Tachycardie ventriculaire	0,08 %	1,57 %
Digestif	Nausées	14,57 %	0 %
	Vomissements	8,31 %	0 %
	Crampes abdominales	1,24 %	0 %
Nerveux	Mouvements	4,44 %	0 %
	Céphalées	1,78 %	0 %
	Étourdissements	1,7 %	0 %
	Soubresauts	1,47 %	0 %
	Agitation	0,19 %	2,36 %
	Hypertension intracrânienne	0 %	3,94 %
Métabolisme/nutrition	Hyperlipidémie	0,08 %	5,51 %
	Acidose	0,04 %	1,57 %
	Hausse de la créatinine	0 %	2,36 %
	Hausse de l'azote uréique sanguin	0 %	1,57 %
	Hyperglycémie	0 %	1,57 %
	Hypernatrémie	0 %	1,57 %
	Hypokaliémie	0 %	1,57 %

Système corporel	**Trouble**	**Non à l'USI**	**USI**
Respiratoire	Dyspnée	0,43 %	1,57 %
	Hypoxie	0,08 %	6,3 %
	Acidose	0 %	1,57 %
	Pneumothorax	0 %	1,57 %
Autres	Point d'injection :		
	Douleur	8,11 %	0 %
	Brûlure/picotements	7,77 %	0 %
	Fièvre	1,89 %	2,36 %
	Hoquet	1,78 %	0 %
	Toux	1,55 %	0 %
	Éruptions cutanées	1,2 %	1,57 %
	Anémie	0,35 %	1,57 %
	Insuffisance rénale	0 %	1,57 %

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Le Propofol injectable est indiqué uniquement pour l'anesthésie chez les enfants de 3 ans et plus.

Généralement, le profil d'expériences indésirables provenant de rapports sur 506 patients âgés de 6 jours à 16 ans sous le propofol en émulsion injectable dans les études cliniques aux États-Unis et au Canada est semblable au profil établi avec le propofol en émulsion injectable chez les adultes pendant l'anesthésie.

Bien que non signalée en tant qu'effet indésirable dans les essais cliniques, l'apnée est fréquemment observée chez les patients pédiatriques.

Même si le propofol en émulsion injectable n'est pas indiqué pour la sédation ou lors de procédures chirurgicales/diagnostiques chez les enfants de moins de 18 ans, un essai clinique randomisé et contrôlé a évalué l'innocuité et l'efficacité de propofol en émulsion injectable par rapport à celles de sédatifs standards chez des enfants traités à l'USI. Dans cette étude, 327 enfants ont été randomisés pour recevoir soit le propofol émulsion injectable à 2 % (113 patients), soit le propofol en émulsion injectable (109 patients), soit un sédatif standard (lorazépam, hydrate de chloral, fentanyl, kétamine, morphine ou phénobarbital). L'administration de propofol en émulsion injectable a commencé à un débit de perfusion de 5,5 mg/kg/h, puis a été ajustée au besoin pour maintenir la sédation à un niveau standardisé. Les résultats de l'étude ont révélé une hausse du nombre de décès chez les patients sous le propofol en émulsion injectable par rapport à ceux qui recevaient les sédatifs standards. Au total, 25 patients sont décédés pendant l'étude ou la période de suivi de 28 jours : 12 (11 %) dans le groupe sous le propofol en émulsion injectable à 2 %, 9 (8 %) dans le groupe sous le propofol en émulsion injectable et 4 (4 %) dans le groupe sous sédatifs standards.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables signalés peu souvent au cours des essais cliniques (≤ 1 %) et rapportés pendant l'anesthésie ou la sédation lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques :

Appareil cardiovasculaire

Hypotension importante, contractions auriculaires précoces, contractions ventriculaires précoces, tachycardie, syncope, ECG anormal, bigéminie, œdème.

Appareil nerveux central

Confusion, étourdissements, paresthésie, somnolence, frissons, rêves anormaux, agitation, délire, euphorie, fatigue.

Appareil digestif

Hypersalivation, sécheresse de la bouche.

Système nerveux périphérique

Hypertonie, dystonie, rigidité, tremblements.

Point d'injection

Phlébite, thrombose, urticaire/démangeaisons, rougeurs/décoloration.

Appareil locomoteur

Myalgie.

Appareil respiratoire

Sensation de brûlure dans la gorge, tachypnée, dyspnée, obstruction des voies respiratoires supérieures, respiration sifflante, bronchospasme, laryngospasme, hypoventilation, hyperventilation, éternuements.

Organes des sens (oreilles et yeux)

Diplopie, amblyopie, acouphène.

Peau et tissus sous-cutanés

Rougeurs, éruptions cutanées (voir plus haut pour la fréquence chez les enfants), urticaire, prurit.

Appareil génito-urinaire

Rétention d'urine, coloration anormale de l'urine.

Effets indésirables signalés peu souvent (≤ 1 %) pendant la sédation à l'unité de soins intensifs :

Organisme entier

Sepsis, douleurs du tronc, faiblesse générale.

Appareil cardiovasculaire

Arythmie, extrasystole, bloc cardiaque, insuffisance cardiaque droite, bigéminie, fibrillation ventriculaire, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.

Système nerveux central

Convulsions, pensées anormales, acathisie, frissons, anxiété, confusion, hallucinations.

Appareil digestif

Iléus, hépatomégalie.

Système métabolique/nutritionnel

Augmentation de l'osmolalité.

Appareil respiratoire

Diminution de la fonction pulmonaire, arrêt respiratoire.

Appareil génito-urinaire

Urine verte, troubles de la miction, oligurie.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Syndrome de perfusion du propofol

Plusieurs publications ont détecté une association, chez l'adulte, entre de hauts débits de perfusion de propofol (supérieurs à 5 mg/kg/h) durant plus de 48 heures à l'USI et un ensemble potentiellement mortel de manifestations indésirables caractérisé par l'acidose métabolique, la rhabdomyolyse, l'hyperkaliémie et le collapsus cardiovasculaire (voir 7 Mises en garde et précautions).

La plupart des cas susmentionnés sont survenus chez des adultes ayant un traumatisme crânien. Ces patients avaient reçu des perfusions de propofol à un débit supérieur à 5 mg/kg/h dans le but de maîtriser l'hypertension intracrânienne. À l'heure actuelle, on ignore si des perfusions de propofol à haut débit favorisent la réduction de la pression intracrânienne. Une relation causale entre ces manifestations indésirables et le propofol ou son véhicule lipidique ne peut pas encore être établie.

Des cas analogues ont été signalés dans la littérature, d'abord en 1992, chez des enfants ayant reçu de fortes doses de propofol à l'USI. Depuis la publication de 1992, plusieurs rapports similaires ont été publiés, y compris un article résumant 18 cas d'enfants ayant reçu des perfusions de propofol et subi des manifestations indésirables graves, notamment le décès.

Toxicomanie

De rares cas d'auto-administration de propofol en émulsion injectable par des professionnels de la santé ont été signalés, y compris certains décès.

Priapisme

Des cas de priapisme ont été observés.

Troubles hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatite et insuffisance hépatique aiguë.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le propofol peut accroître les effets dépresseurs du SNC, les effets dépresseurs respiratoires ou les effets hypotenseurs d'autres médicaments.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'emploi concomitant de dépresseurs du système nerveux, comme l'alcool, intensifiera leurs effets sédatifs.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le propofol en émulsion injectable a été employé en rachianesthésie et en anesthésie péridurale avec un vaste éventail de prémédications, de myorelaxants, d'agents d'inhalation et d'analgésiques, de même qu'avec des anesthésiques locaux.

L'administration concomitante du Propofol injectable avec ceux-ci et d'autres agents ayant un effet dépresseur sur le système nerveux central comme l'alcool et les anesthésiques peut accentuer les effets sédatifs et anesthésiques du Propofol injectable ainsi que ses effets dépresseurs sur le système cardio-respiratoire. Pendant l'induction de l'anesthésie, une hypotension et une apnée transitoire peuvent survenir en fonction de la dose et de l'utilisation de prémédications et d'autres agents.

L'association de propofol et d'alfentanil risque d'accroître la sédation et les effets anesthésiques. De plus, l'alfentanil augmente les effets dépresseurs du propofol sur la tension artérielle systolique et la fréquence cardiaque. Lorsqu'administrés en concomitance, on doit envisager un ajustement de la dose de propofol ou d'alfentanil. Par ailleurs, en présence de propofol en émulsion injectable, les concentrations d'alfentanil étaient plus élevées que prévu selon la vitesse de perfusion. Toutefois, l'alfentanil n'a eu aucune incidence sur les paramètres pharmacocinétiques de propofol en émulsion injectable (voir 4.4 Posologie et administration, Administration).

La dose nécessaire de propofol pour la sédation et l'induction de l'anesthésie pourrait devoir être réduite en présence de dexmédétomidine. De plus, sur la base de la littérature et des analyses de cas, l'administration concomitante de dexmédétomidine et de propofol est associée à la pyrexie et l'hyperpyrexie.

Le propofol et le sévoflurane causent des effets additifs sur l'anesthésie, lorsque combinés. Or, lorsqu'ils sont utilisés en concomitance, on doit envisager un ajustement de la dose de propofol ou de sévoflurane.

Le besoin de réduire les doses de propofol a été observé chez les patients qui prennent du midazolam. L'administration concomitante de propofol et de midazolam risque d'entraîner une augmentation de la sédation et de la dépression respiratoire. Lors de l'utilisation concomitante, on devrait envisager une réduction de la dose de propofol. L'emploi concomitant réduit également la clairance du midazolam.

En présence d'un opioïde puissant (p. ex. le fentanyl), l'effet de diminution du propofol sur la tension artérielle augmente considérablement. Le fentanyl abaisse aussi la fréquence cardiaque, ce qui pourrait provoquer une diminution importante du débit cardiaque.

Chez les enfants, l'administration de fentanyl en concomitance avec le Propofol injectable peut entraîner une bradycardie grave.

La prémédication par les opioïdes – en présence d'hyoscine (scopolamine) – a affecté la fonction respiratoire (rythme respiratoire et volume par minute) de façon substantielle par rapport à la prémédication par l'atropine. La fonction respiratoire a été davantage déprimée lorsque ces prémédicaments étaient combinés au propofol que lorsqu'ils étaient combinés au thiopental. Une dépression respiratoire plus importante avec le propofol et les opioïdes a été observée lors de la période postopératoire.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions du propofol avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions du propofol avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les effets du propofol sur les tests de laboratoire n'ont pas été établis.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le propofol en émulsion injectable est un hypnotique intraveineux utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale ou de la sédation.

Le mode d'action, comme pour tous les anesthésiques généraux, n'est pas bien compris. Toutefois, on croit que le propofol produit ses effets sédatifs/anesthésiques par la modulation positive de la fonction inhibitrice du neurotransmetteur GABA par le biais des récepteurs $GABA_A$ commandés par le ligand.

L'injection intraveineuse d'une dose thérapeutique de propofol hypnotise rapidement et en douceur, habituellement en moins de 40 secondes après le début de l'injection (temps de circulation bras-cerveau), mais on a rapporté des périodes d'induction de plus de 60 secondes.

10.2 Pharmacodynamie

L'induction de l'anesthésie au propofol est reliée à la dose. Chez des patients de classe ASA I ou II qui n'avaient pas reçu de prémédication, le propofol a induit l'anesthésie chez 87 et 95 % des patients à des doses respectives de 2 et 2,5 mg/kg. Les patients âgés ont eu besoin de doses plus faibles; pour les patients de plus de 55 ans qui n'avaient pas reçu de prémédication, il a fallu en moyenne 1,66 mg/kg. La prémédication modifie beaucoup la dose requise; à 1,75 mg/kg, le propofol a induit l'anesthésie chez

65 % des patients sans prémédication et respectivement chez 85 et 100 % de ceux qui avaient reçu du diazépam ou une association de papavérétum et scopolamine (hyoscine) en prémédication.

Au cours de l'induction de l'anesthésie, les effets hémodynamiques du propofol varient. Si l'on maintient une ventilation spontanée, les principaux effets cardiovasculaires sont l'hypotension artérielle (la diminution pouvant parfois aller au-delà de 30 %) sans changement ou avec changement minime de la fréquence cardiaque et sans diminution notable du débit cardiaque. Si la ventilation est assistée ou contrôlée (ventilation à pression positive), l'ampleur et la fréquence de diminution du débit cardiaque augmentent. La chute maximale de tension artérielle survient au cours des quelques premières minutes de l'administration d'un bolus. La chute de la tension artérielle est plus marquée lorsque l'anesthésie est induite au propofol, comparée à l'anesthésie induite au thiopental ou au méthohexital. Les augmentations de la fréquence cardiaque sont habituellement moindres ou inexistantes après la dose d'induction au propofol, comparée à des doses équivalentes des deux autres agents.

Pendant le maintien de l'anesthésie au propofol, les tensions artérielles systolique et diastolique demeurent habituellement inférieures à ce qu'elles étaient avant l'anesthésie, quoique la profondeur de l'anesthésie, le débit de perfusion et les stimuli provoqués par l'intubation et/ou la chirurgie peuvent faire augmenter ou baisser la tension artérielle. La fréquence cardiaque peut aussi varier en fonction de ces facteurs, mais demeure habituellement inférieure aux niveaux préanesthésiques. (voir 7 Mises en garde et précautions et 4 Posologie et administration).

Le premier trouble respiratoire suivant un bolus de propofol est une chute importante du volume courant qui provoque l'apnée chez plusieurs patients. On n'a remarqué aucune toux ni hoquet et, à part cela, l'anesthésie se fait en douceur. On peut toutefois avoir des problèmes à faire inhaler des agents volatils à moins d'assister la respiration.

Chez les patients en santé qui n'ont pas eu de prémédication, la relation entre la dose et la réaction d'apnée suit une pente abrupte; 0 et 44 % des patients ont fait de l'apnée après avoir reçu respectivement 2 et 2,5 mg/kg de propofol. Le fentanyl a augmenté à la fois la fréquence et la survenue d'apnée, et l'épisode a duré plus de 60 secondes dans la majorité des cas.

Pendant le maintien, le propofol (0,1 à 0,2 mg/kg/min; 6 à 12 mg/kg/h) a causé une diminution de la ventilation habituellement associée à une augmentation de la pression de gaz carbonique, qui peut être importante selon le débit d'administration et les autres produits administrés en même temps (narcotiques, sédatifs, etc.). Le propofol n'a pas été évalué chez les patients atteints de dysfonctionnement respiratoire quelconque.

Les études cliniques et précliniques tendent à affirmer que le propofol est rarement associé à une élévation des taux plasmatiques d'histamine et n'entraîne pas de signes de libération d'histamine.

Les études cliniques et précliniques montrent que le propofol ne supprime pas la réponse surrénalienne à l'ACTH.

Le propofol est dépourvu d'activité analgésique ou antanalgésique.

10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du propofol se décrit à l'aide d'un modèle ouvert à trois (3) compartiments. Après un bolus unique, on assiste à une distribution rapide du sang aux tissus ($t_{½}\alpha$: 1,8 à 8,3 min), une clairance métabolique élevée ($t_{½}\beta$: 34 à 66 min) et une élimination finale lente des tissus mal irrigués ($t_{½}\gamma$: 184 à 480 min). Les échantillons pris après 12 et 24 heures dénotaient des valeurs respectives de $t_{½}\gamma$ de 502 et de 674 minutes.

Administré en perfusion d'une durée pouvant aller jusqu'à deux heures, le propofol semble avoir une pharmacocinétique indépendante de la dose (0,05 à 0,15 mg/kg/min; 3 à 9 mg/kg/h) et semblable à celle des bolus intraveineux. Les paramètres pharmacocinétiques sont linéaires aux débits de perfusion recommandés.

Le propofol se lie fortement aux protéines (97 à 99 %); la force du lien semble indépendante du sexe ou de l'âge.

Pharmacocinétique chez l'adulte à l'unité de soins intensifs (USI)

Pour la plupart des paramètres, la pharmacocinétique du propofol chez ces patients est semblable à celle des patients soumis à une anesthésie/sédation lors d'une courte intervention chirurgicale. Cependant, une perfusion prolongée allonge considérablement la demi-vie d'élimination terminale ($t_{½\gamma}$), ce qui dénote une distribution importante dans les tissus.

Distribution :

Le propofol se distribue dans de grands volumes comme on peut s'attendre de tout anesthésique très lipophile. Le volume du compartiment central (V_c) se situe entre 21 et 56 L (0,35 à 0,93 L/kg chez un patient de 60 kg) et le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{éé}$) se situe entre 171 et 364 L (2,85 à 6,07 L/kg). Les valeurs de volume de distribution au cours de la phase terminale (V_d) sont de deux à trois fois celles des valeurs $V_{éé}$ correspondantes.

Métabolisme :

La disparition de l'effet anesthésique ou sédatif du propofol après un seul bolus intraveineux ou une perfusion de maintien dépend de la redistribution importante du SNC aux autres tissus et de la clairance métabolique élevée, deux facteurs qui contribuent à diminuer sa concentration dans le sang. La concentration moyenne de propofol au moment du réveil est de 1 mcg/mL (écart : 0,74 à 2,2 mcg/mL). Le réveil de l'anesthésie ou de la sédation est rapide. Quand le propofol sert à la fois à l'induction (2 à 2,5 mg/kg) et au maintien (0,1 à 0,2 mg/kg/min) de l'anesthésie, la majorité des patients sont habituellement éveillés, capables de réagir à des commandes verbales et conscients de leur environnement au bout de 7 ou 8 minutes. La disparition des effets du propofol dépend surtout du métabolisme rapide et non de la demi-vie d'élimination terminale puisque les concentrations sanguines atteintes à cette étape n'ont pas d'importance clinique.

Excrétion :

Une étude chez six sujets a démontré que 72 et 88 % de la dose radiomarquée administrée a été retrouvée dans l'urine en 24 heures et 5 jours respectivement. Moins de 2 % de cette dose a été excrétée dans les selles. Il y avait moins de 0,3 % de médicament inchangé. Le propofol est surtout métabolisé par conjugaison dans le foie en métabolites inactifs qui sont excrétés par les reins. Environ 50 % de la dose administrée se transforme en glucuronide de propofol et le reste est constitué de conjugués du 1- et 4-glucuronide et 4-sulfate de 2,6-diisopropyl-1,4-quinol.

La clairance totale (Cl) du propofol de l'organisme varie entre 1,6 L/min et 2,3 L/min (0,026 à 0,038 L/min/kg chez un patient de 60 kg). Une telle clairance dépasse les estimations du débit sanguin hépatique, ce qui évoque un métabolisme extrahépatique.

Populations particulières et états pathologiques

- **Pédiatrie :** Des essais ont été effectués chez des enfants de classe ASA I âgés de 3 à 10 ans à qui on a administré un bolus unique de propofol, soit 2,5 mg/kg. On a remarqué une distribution rapide du sang aux tissus ($t_{½}\alpha$: 1,5 à 4,1 min), une clairance métabolique élevée ($t_{½}\beta$: 9,3 à 56,1 min) et une

élimination terminale lente ($t_{½}\gamma$: 209 à 735 min). Par ailleurs, le volume du compartiment central (V_c) se situait entre 0,53 et 0,72 L/kg, le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{éé}$) entre 2,1 et 10,9 L/kg et la clairance (Cl) entre 0,032 et 0,04 L/min/kg. Enfin, la concentration plasmatique moyenne de propofol au moment du réveil était de 2,3 mcg/mL.

- **Gériatrie :** La dose de propofol en émulsion injectable nécessaire pour parvenir à un résultat anesthésique défini (dose requise) diminue avec l'âge. Les patients âgés avaient une concentration plus élevée de propofol en émulsion injectable dans le sang après 2 minutes que les patients jeunes (6,07 *vs* 4,15 mcg/mL), probablement en raison du volume initial de distribution beaucoup plus faible (20 L *vs* 26 L). Les concentrations sanguines relativement élevées au cours des premières minutes peuvent prédisposer les patients âgés à des troubles cardio-respiratoires, comme l'hypotension, l'apnée, l'obstruction des voies respiratoires et/ou la désaturation du sang en oxygène. La clairance du propofol en émulsion injectable diminuait également, allant d'une moyenne ± écart type (ÉT) de 1,8 ± 0,4 L/min chez les jeunes patients (18 à 35 ans) à 1,4 ± 0,4 L/min chez les patients âgés (65 à 80 ans). Cette diminution de la clairance pourrait abaisser les doses de maintien de propofol et retarder le réveil si l'on se sert de perfusions mal ajustées. On a associé l'obésité à des volumes de distribution (399 L *vs* 153 L) et des taux de clairance (2,8 L/min *vs* 1,8 L/min) beaucoup plus élevés, mais il n'y avait pas de changement dans la demi-vie d'élimination.
- **Sexe :** La pharmacocinétique du propofol en émulsion injectable ne semble pas être modifiée par le sexe du patient.
- **Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique du propofol en émulsion injectable ne semble pas être modifiée par la présence de cirrhose chronique du foie. Les conséquences d'une insuffisance hépatique aiguë sur la pharmacocinétique du propofol en émulsion injectable n'ont pas été étudiées.
- **Insuffisance rénale :** Dans le cas d'insuffisance rénale, les données reposent sur un nombre très limité de cas. On a remarqué que les demi-vies avaient tendance à être plus longues, mais les différences entre ces cas et les témoins n'avaient pas d'importance statistique.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 2 °C et 25 °C; éviter le gel. Inspecter visuellement l'émulsion à la recherche de particules, de séparation de l'émulsion et/ou de changement de couleur avant l'emploi. Ne pas utiliser si l'un de ces signes est observé. Si aucun signe de particules, de séparation de l'émulsion et/ou de changement de couleur n'est observé, agiter délicatement avant d'utiliser. Toute portion inutilisée de Propofol injectable ou de solution contenant du Propofol injectable doit être jetée à la fin de l'intervention chirurgicale.

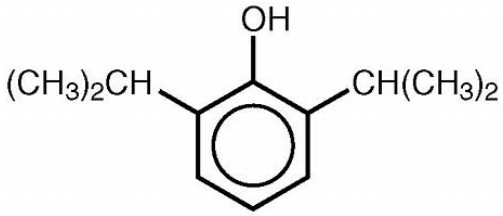
12 Instructions particularités de manipulation du produit

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour le Propofol injectable.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Propofol
Nom chimique :	2,6-diisopropylphénol ou 2,6-bis(1-méthyléthyl)phénol
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{12}H_{18}O$, 178,27 g/mol
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	Liquide incolore ou de couleur jaune très pâle. Très soluble dans le méthanol et l'éthanol, légèrement soluble dans le cyclohexane et dans l'alcool isopropylique, très légèrement soluble dans l'eau et miscible dans l'hexane. Son pK_a est de 11,1 dans l'eau et son point de fusion de 18 °C.
Norme pharmaceutique :	Norme du fabricant

14 Études cliniques

Les informations sur les essais cliniques ne sont pas disponibles.

16 Toxicologie non clinique

Toxicité générale :

Études faites sur des rats et des souris

On a donné à des rats et des souris de la souche Alderley Park albinos des doses orales ou intraveineuses graduées de propofol. À chaque dose, on s'est servi de six mâles et de six femelles. Le produit se présentait sous forme d'émulsion pour les études intraveineuses et de solution dans de l'huile de soja pour les études par voie orale. Aux doses utilisées, tous les animaux ont été anesthésiés. Plusieurs rats et souris, à la fois dans les études par voie intraveineuse et orale, ont repris conscience puis sont retombés sous l'effet de l'anesthésie avant de se réveiller complètement. Les valeurs DL_{50} et les observations apparaissent au Tableau 7 plus bas.

Tableau 7 : Valeurs de la DL50 et observations chez les rats et les souris

Espèce	Voie d'administration	DL_{50} mg/kg (limite de confiance 95 %)	Observations
Rats	Intraveineuse	42 (38 – 46)	La mort est survenue dans les 5 minutes qui ont suivi la dose.
	Orale	600 (540 – 660)	La majorité des rats sont morts entre 1 et 3 jours après l'administration de propofol. Après le réveil anesthésie, plusieurs rats ont manifesté une baisse d'activité, de l'horripilation, des tremblements et une posture voutée.
Souris	Intraveineuse	53 (46 – 60)	La mort est survenue dans les 2 minutes qui ont suivi la dose; causée par la détresse respiratoire.
	Orale	1230 (1010 – 1500)	La majorité des souris sont mortes 1 ou 2 jours après l'administration de propofol. Pendant l'anesthésie, la fréquence et la profondeur de la respiration ont diminué. Après le réveil anesthésie, plusieurs souris ont manifesté des problèmes de coordination locomotrice et des tremblements.

Étude de tolérance à dose unique chez le lapin

On a administré du propofol par voie intraveineuse à raison de 15 mg/kg à trois lapins et trois lapines de race hollandaise. Le produit a été administré à raison de 0,5 mg/kg/seconde. Tous les lapins ont été légèrement anesthésiés; 6 lapins sur 6 ont gardé leur réflexe pédal et 2 sur 6 ont gardé le réflexe palpébral. De 10 à 15 minutes après la dose, tous les lapins ont repris pleinement conscience sans aucun effet indésirable.

Toxicité à long terme

Étude de toxicité après un mois chez le rat

Cinq groupes de rats albinos ont reçu des doses quotidiennes pendant 28 jours. Les injections ont été faites par voie intraveineuse dans la veine de la queue. Le groupe I a reçu une solution salée, le groupe II le véhicule de l'émulsion et les groupes III, IV et V du propofol aux doses respectives de 5, 10 et 15 mg/kg/jour.

Le propofol a provoqué l'anesthésie en fonction de la dose; à 5 mg/kg, les rats n'étaient pas anesthésiés alors qu'à 15 mg/kg, l'anesthésie durait significativement plus longtemps qu'à 10 mg/kg. L'administration répétée a prolongé la durée de l'anesthésie et, au jour 26, la durée de l'anesthésie a été significativement plus longue qu'au jour 1.

Les rats mâles soumis à de fortes doses ont pris légèrement moins de poids que les rats témoins, mais la différence demeure significative (131 *vs* 150 g). Chez les rates, le gain pondéral a été légèrement moindre chez tous les animaux traités, mais l'effet n'était pas relié à la dose. Chez tous les rats traités au propofol, l'augmentation des volumes urinaires était significative au jour 26, mais non reliée à la dose.

Chez la rate, la masse rénale relative était significativement plus élevée dans tous les groupes traités au propofol et la différence était reliée à la dose.

Étude de toxicité après un mois chez le chien

Cinq groupes de chiens Beagle ont reçu des doses quotidiennes pendant 30 jours. Le groupe I a reçu une solution salée, le groupe II le véhicule de l'émulsion et les groupes III et IV du propofol aux doses respectives de 5 et 10 mg/kg/jour. Le groupe V a reçu 30 mg/kg 3 fois par semaine pour un total de 13 doses.

Chaque dose consistait en un bolus de 7,5 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,5 mg/kg/min pour un total de 22,5 mg/kg.

Chaque groupe était formé de 5 mâles et 5 femelles. De plus, on s'est servi de 3 chiens de chaque sexe pour évaluer le réveil dans les groupes à forte dose et le groupe témoin.

Le propofol a provoqué l'anesthésie en fonction de la dose. L'administration répétée a prolongé la durée de l'anesthésie et, au jour 28, la durée de l'anesthésie a été significativement plus longue qu'au jour 1.

Pendant les 30 jours du traitement, les valeurs d'hémoglobine, de globules rouges et d'hématocrite ont chuté en dessous de la normale chez quelques animaux. Au jour 30, on a noté des valeurs anormalement basses chez 3 chiens sur 10 dans les groupes III et IV. (Dans les deux groupes, les trois mêmes chiens étaient touchés.) Dans chacun des groupes II et V, 1 chien sur 16 affichait des changements semblables.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Fertilité et reproduction chez le rat

Trois groupes de 50 rates ont reçu par voie intraveineuse, soit le véhicule, soit le propofol à des doses de 10 ou 15 mg/kg/jour pendant deux semaines avant l'accouplement, durant la période de fertilité à des mâles non traités et jusqu'au jour 7 de la gestation. Habituellement les études sur la reproduction requièrent que le traitement se poursuive tout au long de la gestation et de l'allaitement; c'est pourquoi cette étude donne des renseignements sur les effets du propofol sur la fertilité, mais pas nécessairement sur la reproduction.

Environ la moitié des femelles de la génération F_0 ont été sacrifiées au jour 21 de la gestation. Les autres ont pu mettre bas et s'occuper de leurs petits jusqu'au sevrage au jour 22 de l'allaitement. Au moment du sevrage, on a choisi deux femelles et un mâle de chaque portée pour former la génération F_1. Ces animaux ont été gardés jusqu'à maturité sexuelle, puis accouplés. Comme pour la génération F_0, on a sacrifié environ la moitié des femelles au jour 21 de la gestation et les autres ont pu poursuivre la gestation, mettre bas et s'occuper de leurs petits jusqu'au sevrage, moment où les mères F_1 et leurs petits (la génération F_2) ont été sacrifiés.

L'administration de propofol a été associée aux changements suivants :

Dans la génération F_0, les rats traités au propofol ont pris significativement moins de poids que les témoins avant l'accouplement (9,7 g, -0,8 g et 1,7 g respectivement chez le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses). Toutefois, les gains pondéraux entre les jours 7 et 16, ou 1 à 21 de la gestation ont été semblables dans les trois groupes.

Le temps de gestation a diminué en fonction de la dose. Dans le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses, 9,5, 16 et 33 % respectivement des rates ont mis bas au jour 21 plutôt qu'au jour 22.

La survie des petits de la génération F_1 a été plus faible dans les groupes traités au propofol. Au jour 1, le nombre de petits vivants était semblable dans les trois groupes. À compter du jour 5, la survie des petits

dans les groupes traités au propofol était plus faible. Les données numériques au jour 22 étaient les suivantes : 73, 49 et 52 % des petits étaient vivants dans le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses, respectivement.

Les petits qui sont morts ont été soumis à une autopsie. On n'a observé aucune anomalie des tissus mous, mais une diminution de l'ossification vertébrale était évidente chez 13, 38 et 40 % des petits dans le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses, respectivement.

Les avortements spontanés (en % des fécondations) dans la génération F_1 étaient plus fréquents chez les rates nées de mères traitées à fortes doses (2,3, 1,2 et 15,6 % dans le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses, respectivement).

Étude tératologique chez le rat

Quatre groupes comprenant chacun 40 rates fécondées ont reçu par voie intraveineuse soit le véhicule, soit du propofol à raison de 5, 10 ou 15 mg/kg/jour du jour 6 au jour 15 de la gestation. On a sacrifié les rates au jour 20 de la gestation et recherché chez les petits les anomalies internes et squelettiques.

Le gain pondéral maternel entre les jours 6 et 15 était significativement moindre chez les rates traitées au propofol que chez les témoins. La fréquence d'anomalies de l'ossification crânienne était plus élevée chez les fœtus issus de mères traitées à fortes doses que chez les témoins (19,9 % *vs* 11 %).

Chez les rates sacrifiées au jour 15 de la gestation 10 minutes après la dernière dose de propofol, on a retrouvé le produit dans le sang maternel, le liquide amniotique et l'embryon. La concentration du médicament était directement proportionnelle à l'augmentation des doses.

L'étude a démontré que le propofol n'est pas tératogène chez le rat aux doses évaluées.

Étude tératologique chez le lapin

Quatre groupes comprenant chacun 22 lapines fécondées ont reçu par voie intraveineuse, soit le véhicule, soit du propofol à raison de 5, 10 ou 15 mg/kg/jour du jour 6 au jour 18 de la gestation. On a sacrifié les lapines au jour 28 de la gestation.

Le gain pondéral maternel entre les jours 6 et 18 était moindre chez les lapines traitées au propofol que chez les témoins. L'ossification incomplète des sternèbres était en fonction de la dose et plus fréquente chez les fœtus issus de mères traitées au propofol que chez les témoins.

On a retrouvé du propofol dans le sang maternel, le liquide amniotique et les tissus embryonnaires. La concentration du médicament augmentait proportionnellement à la dose.

L'étude a démontré que le propofol n'est pas tératogène chez le lapin aux doses évaluées.

Étude périnatale et postnatale chez le rat

Trois groupes comprenant chacun 22 rates ont reçu par voie intraveineuse, soit le véhicule, soit du propofol à raison de 10 à 15 mg/kg/jour du jour 16 de la gestation au jour 22 de l'allaitement. On a complété l'étude sur 18, 16 et 12 rates dans le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses, respectivement. Dans le groupe à forte dose, quatre femelles sont mortes pendant l'injection, possiblement de détresse respiratoire. De plus, les mères étaient sacrifiées si leur portée mourait.
Le gain pondéral maternel au cours de la dernière semaine de gestation a été significativement moindre chez les rates qui recevaient de fortes doses que dans le groupe témoin (47,1 *vs* 60,3 g). La survie des portées au jour 22 était légèrement moins élevée, mais reliée à la dose; les pourcentages de portées à survivre se chiffraient respectivement à 65, 61 et 53 % dans le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses.

Le propofol n’a pas modifié le temps de gestation, le gain pondéral maternel pendant l’allaitement ni le gain pondéral et les étapes du développement des portées.

Les études chez les rongeurs démontrent que l’emploi d’anesthésiques pendant la période de croissance cérébrale rapide ou de synaptogenèse se solde par une perte généralisée de cellules neuronales et oligodendrocytes dans le cerveau en développement et des altérations de la morphologie synaptique et de la neurogenèse. D’après les comparaisons entre les espèces, on croit que la fenêtre de vulnérabilité à ces changements est en corrélation avec les expositions entre le troisième trimestre et les premiers mois de vie, mais que celle-ci peut se prolonger sur environ 3 ans chez l’être humain.

Chez les primates, trois heures d’exposition à un schéma anesthésique ayant produit un léger niveau d’anesthésie chirurgicale n’ont eu aucune incidence sur la perte de cellules neuronales; par contre, des schémas thérapeutiques de cinq heures ou plus ont augmenté la perte de cellules neuronales. Les données chez les rongeurs et les primates suggèrent que les pertes de cellules neuronales et oligodendrocytes sont associées aux déficits subtils, mais prolongés, de l’apprentissage et de la mémoire. Voir 7.1 Populations particulières.

17 Monographies de référence

[Pr]DIPRIVAN® 1 % (propofol), émulsion, 10 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 295642, Monographie de produit, Aspen Pharmacare Canada Inc., 28 juillet 2025.

Renseignements destinés aux patient e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]PROPOFOL INJECTABLE

Propofol en émulsion injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra le **Propofol injectable.** Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet du **Propofol injectable**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert le Propofol injectable :

Le Propofol injectable est utilisé :

- chez les adultes et les enfants de 3 ans et plus pendant une chirurgie ou d'autres interventions ou procédures médicales pour rendre le patient inconscient (endormi);
- chez les adultes de l'Unité des soins intensifs (USI) et dans d'autres contextes médicaux pour maintenir les patients sous sédation (un état de calme très relaxe, de somnolence ou de sommeil).

Comment fonctionne le Propofol injectable :

Le Propofol injectable appartient à un groupe de médicaments appelés anesthésiques généraux. Ces types de médicaments agissent en causant une perte de sensation et de conscience qui ressemble à un profond sommeil.

Les ingrédients du Propofol injectable sont :

Ingrédient médicinal : Propofol

Ingrédients non médicinaux : acide oléique, eau pour injection, glycérol, huile de soja, hydroxyde de sodium, phospholipides d'œuf purifiés et triglycérides à chaîne moyenne.

Le Propofol injectable se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Émulsion, 10 mg/mL

N'utilisez pas le Propofol injectable dans les cas suivants :

- Aux fins de sédation chez les enfants de moins de18 ans, lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques ou à l'unité de soins intensifs (USI).
- Si vous avez déjà reçu le Propofol injectable et que vous avez eu une réaction allergique ou si vous savez que vous êtes allergique au propofol ou à l'un des ingrédients non médicinaux (y compris les œufs ou les produits à base d'œufs, ainsi que le soja ou les produits contenant du soja) dans le Propofol injectable (voir Les ingrédients du Propofol injectable sont :).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser le Propofol injectable, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou en avez eus dans le passé.

- Les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance.
- Si vous avez d'autres problèmes de santé, tels que des problèmes
  - de cœur,
  - de pancréas,
  - de la glande thyroïde,
  - de respiration,
  - de rein ou de foie,

  ou si vous ne vous sentez pas bien depuis un certain temps.
- Si vous avez déjà fait une crise d'épilepsie ou une crise convulsive.
- Si l'on vous a dit que vous aviez un taux élevé de lipides dans le sang ou que votre organisme avait de la difficulté à décomposer les lipides adéquatement.
- Si vous êtes diabétique.
- Si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir ou si vous allaitez.

Autres mises en garde :

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Le Propofol injectable peut temporairement nuire à votre capacité à conduire un véhicule ou à opérer des machines ou des outils. Vous ne devriez pas conduire ni utiliser des machines jusqu'à ce que l'effet de Propofol injectable se soit complètement dissipé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits suivants pourraient interagir avec :

- Alfentanil (utilisé pour traiter la douleur lors de l'induction et/ou du maintien de l'anesthésie générale).
- Dexmédétomidine (utilisé pour induire la sédation (un état très détendu de calme, de somnolence ou de sommeil)
- Sévoflurane (utilisé pour induire et maintenir l'anesthésie générale)
- Midazolam (utilisé pour induire la sédation [un état très détendu de calme, de somnolence ou de sommeil] et pour soulager l'anxiété et les tensions musculaires).
- Opioïdes, comme le fentanyl (utilisé pour traiter la douleur intense).
- D'autres médicaments qui ont un effet sur le système nerveux, la respiration et la tension artérielle.
- Il faut éviter de consommer de l'alcool avant l'administration du Propofol injectable et pendant au moins 8 heures après avoir reçu cet agent.

Comment utiliser le Propofol injectable :

Le Propofol injectable vous sera administré par votre anesthésiologiste ou par le médecin spécialiste des soins intensifs.

Dose habituelle :

La dose administrée est choisie par le professionnel de la santé en fonction de la procédure médicale médecin en fonction des besoins cliniques et de votre état physique.

Lors de l'administration de Propofol injectable

Le Propofol injectable vous sera administré en injection dans une veine, habituellement au dos de la main ou dans l'avant-bras. Votre anesthésiologiste pourrait utiliser une aiguille. Pour de longues opérations et pour usage aux soins intensifs, une pompe électrique pourrait être utilisée pour contrôler la vitesse de l'injection.

Votre anesthésiologiste ou le médecin spécialiste des soins intensifs surveillera de près la quantité de Propofol injectable qui vous est administrée. Cette quantité sera ajustée en fonction du degré de sommeil ou de sédation visé par l'anesthésiologiste ou le médecin spécialiste des soins intensifs. Celui-ci prendra également en compte votre âge et votre forme physique, et ajustera la quantité en conséquence.

Plusieurs médicaments différents peuvent être nécessaires pour vous maintenir endormi ou sous sédation et exempt de douleur, vous permettre de bien respirer et maintenir votre tension artérielle stable. Votre anesthésiologiste ou le médecin spécialiste des soins intensifs décidera de quels médicaments vous avez besoin le moment venu.

Si le Propofol injectable est utilisé pour de longues périodes en soins intensifs, certains patients devront recevoir des suppléments de zinc (un minéral).

Après avoir reçu le Propofol injectable

Vous pourriez ressentir de la douleur dans le bras dans lequel on a administré le Propofol injectable; c'est normal.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop du Propofol injectable, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au Propofol injectable?

En prenant le Propofol injectable, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Lors de l'utilisation du PROPOFOL INJECTABLE			
Très courant			
Sensation de douleur autour du point d'injection	✓		
Courant			
Chute de la tension artérielle		✓	
Battements de cœur plus lents		✓	
Changements du schéma respiratoire		✓	
Rare			
Contractions musculaires et tremblements		✓	
Sentiment d'euphorie (sensation de joie)		✓	
Très rare			
Réactions allergiques : enflure du visage, urticaire, éruption cutanée et démangeaisons, y compris choc anaphylactique et réaction anaphylactoïde			✓
Liquide dans les poumons : grave essoufflement, difficulté à respirer et respiration sifflante, surtout lorsque couché			✓
Inconnu			
Décoloration de l'urine		✓	
Dégradation des cellules musculaires (rhabdomyolyse) : douleur musculaire, faiblesse musculaire et urine foncée			✓
Après l'utilisation du PROPOFOL INJECTABLE			
Courant			
Nausée et vomissements	✓		

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Maux de tête	✓		
Peu courant			
Rougeur ou sensibilité au point d'administration du Propofol injectable	✓		
Rare			
Contractions musculaires et tremblements		✓	
Sentiment d'euphorie (sensation de joie)		✓	
Très rare			
Inflammation du pancréas (pancréatite) : longues périodes de douleur au niveau de la région de l'estomac et/ou de l'intestin pouvant se propager au dos. Vous pourriez également vomir.		✓	
Liquide dans les poumons : grave essoufflement, difficulté à respirer et respiration sifflante, surtout lorsque couché		✓	
Sensation de chaleur, augmentation de la température corporelle, fièvre ou rougeur de la peau		✓	
Une sensation d'excitation sexuelle ou d'érection pénienne de longue durée		✓	
Évanouissement ou perte de conscience		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Inconnu			
Hépatite (inflammation du foie), insuffisance hépatique aiguë (les symptômes peuvent inclure le jaunissement de la peau et des yeux, démangeaisons, urine de couleur foncée, douleur d'estomac et sensibilité du foie au toucher (douleur sous le devant des côtes du côté droit), parfois accompagnée de perte d'appétit)		✓	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver le Propofol injectable entre 2 °C et 25 °C; éviter le gel.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur le Propofol injectable :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date d'approbation : 2025-12-19