

MENTIONS OBLIGATOIRES

DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml, émulsion injectable ou pour perfusion.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml d'émulsion contient 10 mg de propofol.

Chaque ampoule de 20 ml contient 200 mg de propofol.

Chaque flacon de 50 ml contient 500 mg de propofol.

Chaque flacon de 100 ml contient 1000 mg de propofol.

Excipients à effet notable :

1 ml d'émulsion contient :

Huile de soja raffinée 100 mg

Sodium max. 0,06 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion injectable ou pour perfusion.

Emulsion blanche huile-dans-eau.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide pour :

- l'induction et entretien de l'anesthésie générale chez les adultes et les enfants de plus de 1 mois,
- la sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez les adultes et les enfants de plus de 1 mois ;
- la sédation des patients ventilés âgés de plus de 16 ans en unité de soins intensifs.

Posologie et mode d'administration

PROPOFOL FRESENIUS doit être uniquement administré au sein d'un établissement hospitalier ou dans des centres de jour équipés de façon adéquate, par des médecins anesthésistes-réanimateurs.

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

Lors de la sédation au cours des interventions chirurgicales ou de procédures diagnostiques, PROPOFOL FRESENIUS ne doit pas être administré par la personne qui effectue l'acte chirurgical ou diagnostique.

La dose d'émulsion de PROPOFOL FRESENIUS sera ajustée au cas par cas, en fonction de la réponse du patient et des prémédications utilisées.

Des agents analgésiques complémentaires sont généralement nécessaires en association au PROPOFOL FRESENIUS.

Posologie

Anesthésie générale chez l'adulte

Induction de l'anesthésie

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

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

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

Entretien de l'anesthésie

L'entretien de l'anesthésie peut se faire soit par perfusion continue soit par des injections répétées en bolus de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml.

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

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

Pour l'entretien de l'anesthésie par des injections répétées en bolus, il faudra utiliser des doses de 25 à 50 mg de propofol (c'est-à-dire 2,5 à 5 ml de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml) selon les exigences cliniques.

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

Anesthésie générale chez l'enfant de plus de 1 mois

Induction de l'anesthésie

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

La dose doit être ajustée en fonction de l'âge et/ou du poids corporel. La plupart des patients âgés de plus de 8 ans nécessiteront environ 2,5 mg de PROPOFOL FRESENIUS par kg de poids corporel pour l'induction de l'anesthésie. Chez les enfants plus jeunes, notamment entre l'âge de 1 mois et 3 ans, la dose requise peut être plus élevée (2,5 – 4 mg/kg) de poids corporel).

Entretien de l'anesthésie

L'anesthésie peut être entretenue en administrant PROPOFOL FRESENIUS en perfusion ou en bolus répété, pour maintenir la profondeur d'anesthésie requise. Le débit d'administration requis varie considérablement entre les patients mais des débits de l'ordre de 9 à 15 mg/kg/h donnent habituellement une anesthésie suffisante. Chez les enfants plus jeunes, notamment entre l'âge de 1 mois et 3 ans, des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Des doses inférieures sont recommandées pour les patients ASA de grade III et IV (voir aussi rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Sédation chez l'adulte au cours de procédures diagnostiques et chirurgicales

Pour obtenir la sédation au cours d'interventions chirurgicales et de procédures diagnostiques, les doses et la vitesse d'administration doivent être adaptées en fonction de la réponse clinique. Chez la plupart des patients la dose de propofol nécessaire pour le début de la sédation est de 0,5 à 1 mg/kg de poids corporel pendant 1 à 5 minutes. L'entretien de la sédation peut être obtenu en ajustant la dose de PROPOFOL FRESENIUS perfusé en fonction de la profondeur de sédation souhaitée. Chez la plupart des patients la dose de propofol se situe entre 1,5 à 4,5 mg/kg de poids corporel/h. Un bolus supplémentaire de 10 à 20 mg (1 à 2 ml de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml) pourra être administré s'il est nécessaire d'augmenter rapidement la profondeur de la sédation.

Chez les patients de plus de 55 ans et chez les patients ASA de grade III et IV, il peut être nécessaire de réduire la dose et la dose de la vitesse de perfusion de PROPOFOL FRESENIUS.

Sédation chez l'enfant de plus de 1 mois au cours de procédures diagnostiques et chirurgicales

Les doses et vitesses d'administration devront être ajustées selon la profondeur de sédation requise et de la réponse clinique. La plupart des patients pédiatriques nécessite 1 à 2 mg de propofol par kg de poids corporel pour la mise en place de la sédation. L'entretien de la sédation peut être accompli en titrant le PROPOFOL FRESENIUS en perfusion jusqu'au niveau désiré de sédation. La plupart des patients nécessite 1,5 à 9 mg/kg/h de propofol. Un bolus supplémentaire d'un maximum de 1 mg/kg de poids corporel pourra être administré s'il est nécessaire d'augmenter rapidement la profondeur de la sédation.

Pour les patients ASA de grade III ou IV, des doses inférieures peuvent être nécessaires.

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

Lors de l'utilisation en sédation chez les patients ventilés nécessitant des soins intensifs, il est recommandé d'administrer PROPOFOL FRESENIUS en perfusion continue. Il faudra ajuster la dose en fonction de la profondeur de la sédation souhaitée. Pour la plupart des patients une sédation suffisante est obtenue avec des doses allant de 0,3 à 4 mg de propofol par kg de poids et par heure. Un débit de perfusion supérieur à 4,0 mg de propofol par kg de poids corporel et par heure n'est pas recommandé (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

L'administration de propofol par un système TCI (*Target Controlled Infusion*) n'est pas conseillée pour la sédation en unité de soins intensifs.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml peut être utilisé en perfusion, sous forme non diluée ou diluée dans une solution de glucose à 5% m/v pour perfusion intraveineuse ou dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% m/v pour perfusion intraveineuse uniquement. Utiliser uniquement des flacons de perfusion en verre.

Pour la perfusion de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml sous forme non diluée, il est recommandé de toujours utiliser des dispositifs tels que burettes graduées, compte-gouttes, pousse-seringue électrique ou pompe volumétrique pour contrôler le débit de perfusion.

Agiter les ampoules/flacons avant l'emploi. N'utiliser que des préparations homogènes et des récipients non endommagés.

Avant l'utilisation, nettoyer le col de l'ampoule ou la membrane en caoutchouc du flacon par pulvérisation d'alcool ou à l'aide d'une compresse trempée dans l'alcool. Après usage, les récipients ouverts doivent être éliminés.

PROPOFOL FRESENIUS est une émulsion qui contient des lipides sans conservateur antimicrobien, elle est donc susceptible de favoriser le développement de micro-organismes.

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

Pendant toute la durée de la perfusion, il faut maintenir impérativement les conditions d'asepsie pour PROPOFOL FRESENIUS et le matériel de perfusion. Si on doit administrer en même temps d'autres médicaments ou liquides dans la tubulure de perfusion de PROPOFOL FRESENIUS, il faut les injecter près de la canule en utilisant un site d'adjonction Y ou une valve à trois voies.

PROPOFOL FRESENIUS ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour la perfusion ou l'injection. Cependant l'administration de solution de glucose 5% m/v, de chlorure de sodium 0,9% m/v ou de solution de chlorure de sodium 0,18% m/v et de glucose 4% m/v est possible par l'intermédiaire de connecteurs adaptés au niveau de la canule.

Ne jamais administrer PROPOFOL FRESENIUS au travers d'un filtre antimicrobien.

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

Perfusion de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml non dilué

Comme toujours dans le cas des émulsions lipidiques, une même perfusion de propofol ne doit pas durer plus de 12 heures. Au bout de 12 heures, il faut jeter ou remplacer le matériel de perfusion et le réservoir de propofol.

Perfusion de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml dilué

Lorsque le PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml est administré dilué, il est recommandé de toujours utiliser des burettes graduées, des compte-gouttes ou des pompes volumétriques pour contrôler les vitesses de perfusion et éviter le risque de perfusion incontrôlée accidentelle de volumes importants de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml dilué. Il faudra tenir compte de ce risque quand on décide de la dilution maximale de propofol dans la burette.

La dilution maximale ne doit pas excéder 1 volume de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml pour 4 volumes de solution de glucose 5% m/v ou de solution de chlorure de sodium à 0,9% m/v (concentration minimale de 2 mg de propofol par ml). Le mélange doit être préparé conformément aux règles de l'asepsie (dument contrôlées et validées) immédiatement avant l'administration et doit être administré dans les 6 heures suivant la préparation.

Il ne faut pas mélanger PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml avec d'autres solutions pour perfusion ou injection. Cependant la co-administration d'une solution de glucose à 5% m/v, de chlorure de sodium à 0,9% m/v ou de chlorure de sodium 0,18% m/v et glucose 4% m/v avec du PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml est autorisée par l'intermédiaire d'une tubulure en Y située près du site d'injection.

Pour atténuer la douleur au site d'injection, la lidocaïne peut être injectée immédiatement avant l'utilisation de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ou peut être mélangée juste avant l'utilisation avec de la lidocaïne injectable sans conservateur conformément aux règles de l'asepsie (à raison de 20 volumes de PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml avec 1 volume de solution injectable de lidocaïne à 1%). Le mélange doit être administré dans les 6 heures suivant la préparation.

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

Le propofol peut aussi être administré par un système TCI (*Target Controlled Infusion*). Compte tenu des différents algorithmes disponibles sur le marché pour les recommandations de posologie, se référer aux instructions d'utilisation de la notice du fabricant du système.

Durée d'administration

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

Contre-indications

PROPOFOL FRESENIUS est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au propofol ou à l'un des excipients listés à la rubrique « Liste des excipients ».

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

Le propofol ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 16 ans pour la sédation en soins intensifs (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

Comme avec tous les autres agents sédatifs, lorsque le propofol est utilisé pour la sédation pendant des interventions opératoires, des mouvements involontaires du patient peuvent se produire. Pendant les interventions qui nécessitent l'immobilité, ces mouvements peuvent être dangereux pour le site opératoire.

Il est nécessaire d'observer une période suffisante avant la sortie du patient pour s'assurer de sa complète récupération après utilisation de propofol. L'utilisation de propofol a pu être très rarement associée au

développement d'une période d'inconscience post-opératoire, qui peut être accompagnée d'une augmentation du tonus musculaire. Elle peut être ou ne pas être précédée d'une période d'éveil. Bien que le réveil soit spontané, un patient inconscient doit faire l'objet de soins appropriés.

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

- Se faire accompagner quand il quitte le lieu de l'administration ;
- Prévoir un délai avant de reprendre des tâches hautement qualifiées ou dangereuses comme la conduite ;
- Ne pas utiliser d'autres agents susceptibles d'induire une sédation (par ex. les benzodiazépines, les opiacés, l'alcool.)

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

Populations particulières

Insuffisance cardiaque, circulatoire ou respiratoire et hypovolémie

Comme avec les autres agents anesthésiques intraveineux, une grande prudence s'impose chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale ou hépatique ou chez les patients hypovolémiques ou affaiblis.

La clairance du propofol dépend du flux sanguin ; par conséquent, un traitement concomitant qui réduit le débit cardiaque réduira également la clairance du propofol.

L'insuffisance cardiaque, circulatoire ou respiratoire et l'hypovolémie doivent être compensées avant l'administration de propofol.

Le propofol ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance cardiaque à un stade avancé ou une autre affection myocardique sévère, sauf avec une extrême prudence et une surveillance accrue.

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

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

Patients épileptiques

Lorsque le propofol est administré à un patient épileptique, il peut exister un risque de convulsions. Chez le patient épileptique, des crises épileptiformes retardées peuvent survenir, le délai d'apparition de ces crises allant de quelques heures à plusieurs jours.

Avant l'anesthésie d'un patient épileptique, il faut vérifier qu'il a reçu son traitement antiépileptique. Bien que plusieurs études aient démontré une efficacité dans le traitement de l'état de mal épileptique, l'administration de propofol à un patient épileptique peut également augmenter le risque de convulsions.

L'administration de propofol n'est pas recommandée avec un traitement électroconvulsif.

Patients présentant des troubles du métabolisme des lipides

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

Patients présentant une pression intracrânienne élevée

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

Population pédiatrique

L'utilisation de propofol n'est pas recommandée chez les nouveau-nés car cette population de patients n'a pas été totalement étudiée. Les données pharmacocinétiques (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques ») montrent que la clairance est considérablement réduite chez les nouveau-nés avec une très grande variabilité

inter-individuelle. Un surdosage relatif pourrait survenir en administrant des doses recommandées aux enfants plus âgés entraînant une dépression cardio-vasculaire grave.

PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml n'est pas recommandé pour une anesthésie générale chez les enfants âgés de moins de 1 mois.

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

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

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

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

Les prescripteurs doivent être attentifs à ces événements chez les patients présentant les facteurs de risque ci-dessus et doivent envisager une diminution de la posologie de propofol ou l'interruption de l'administration au premier signe d'apparition de ces symptômes. Tous les sédatifs et les agents thérapeutiques utilisés dans les unités de soins intensifs (USI), doivent être titrés afin de maintenir un apport optimal en oxygène et les paramètres hémodynamiques. Les patients à pression intracrânienne élevée devront recevoir un traitement approprié pour maintenir la pression d'irrigation cérébrale lors de ces modifications de traitement.

Il est rappelé aux médecins prescripteurs de ne pas dépasser la dose de 4 mg/kg/h.

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

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

Précautions supplémentaires

Les patients présentant une maladie mitochondriale doivent être traités avec prudence. Les troubles de ces patients peuvent s'aggraver au cours d'une anesthésie, d'une intervention chirurgicale et d'un séjour en USI. Un maintien en normothermie, un apport de glucides et une hydratation adéquate sont recommandés chez ces patients. Les premières manifestations d'une poussée de maladie mitochondriale et du « syndrome de perfusion du propofol » peuvent être similaires.

PROPOFOL FRESENIUS ne contient aucun conservateur antimicrobien et peut donner lieu à une croissance de micro-organismes.

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

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

Douleur au site d'injection

Pour atténuer la douleur au site d'injection pendant l'induction de l'anesthésie par PROPOFOL FRESENIUS, on peut administrer une solution de lidocaïne avant l'émulsion de propofol (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »).

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

Ce médicament contenant moins d'1 mmol (23 mg) de sodium pour 100 ml, il est donc essentiellement « sans sodium ».

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

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

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

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

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

Il faut prendre en considération le fait que l'utilisation concomitante de propofol et de médicaments de prémédication, d'anesthésiques volatils ou d'analgésiques peut potentialiser l'anesthésie et les effets indésirables cardiovasculaires. L'utilisation concomitante de médicaments dépresseurs du système nerveux central (par exemple alcool, anesthésiques généraux, analgésiques narcotiques) peut provoquer une majoration de leurs effets sédatifs. L'administration concomitante de PROPOFOL FRESENIUS et de médicaments dépresseurs du système nerveux central utilisés par voie parentérale peut provoquer une dépression respiratoire ou cardiovasculaire grave.

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

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

Chez des patients traités par de la ciclosporine, une leuco-encéphalopathie a été rapportée après administration d'émulsions lipidiques telles que celles utilisées dans PROPOFOL FRESENIUS.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité du propofol pendant la grossesse n'a pas été établie. Son utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité clairement établie.

Le propofol franchit la barrière placentaire et peut provoquer une dépression néonatale. Le propofol peut cependant être utilisé lors d'un avortement provoqué.

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

Allaitement

Les études chez la femme allaitant ont montré que le propofol est excrété en faibles quantités dans le lait. Par conséquent, pendant les 24 heures suivant l'administration de propofol, les mères doivent interrompre l'allaitement. Le lait produit pendant cette période doit être jeté.

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

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

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

Le trouble induit par le propofol n'est en général pas détectable au-delà de 12 heures (voir la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Effets indésirables

L'induction et l'entretien de l'anesthésie ou de la sédation avec le propofol sont en général aisés avec des signes minimes d'excitation. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles pour un agent anesthésique/sédatif, comme l'hypotension. La nature, la gravité et l'incidence des événements indésirables observés chez les patients recevant du propofol peuvent être liées à l'état des patients et aux procédures opératoires ou thérapeutiques mises en œuvre :

Tableau des effets indésirables

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

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

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

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

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

(4) Peut être minimisée en utilisant de plus grosses veines de l'avant-bras et de la fosse antécubitale. Avec le propofol 10 mg/ml, la douleur locale peut aussi être minimisée par la co-administration de lidocaïne.

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

Surdosage

Un surdosage accidentel est susceptible de provoquer une dépression cardiorespiratoire.

La dépression respiratoire doit être traitée par ventilation artificielle avec de l'oxygène. La dépression cardiovasculaire sera traitée par mise en position déclive et, si sévère, par remplissage vasculaire et agents vasopresseurs.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANESTHESIQUES GENERAUX, code ATC : N01AX10.

Le propofol (2,6-diisopropylphénol) est un anesthésique général d'action rapide. En fonction de la vitesse d'injection, le temps nécessaire pour l'induction de l'anesthésie est compris entre 30 et 40 secondes. La durée d'action après administration d'un bolus unique est courte et dure 4 à 6 minutes en fonction du métabolisme et de l'élimination.

Avec le schéma posologique recommandé pour l'entretien, aucune accumulation cliniquement significative de propofol après injections répétées de bolus ou après perfusion n'a été observée. La reprise de la conscience est rapide.

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

Des études limitées sur la durée de l'anesthésie basée sur le propofol chez l'enfant indiquent que la sécurité et l'efficacité sont inchangées jusqu'à une durée de 4 heures. La littérature indique que l'utilisation chez l'enfant pour des procédures prolongées est sans changement dans la sécurité ou l'efficacité.

Propriétés pharmacocinétiques

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

Le propofol est activement distribué puis est rapidement éliminé du corps (clairance totale corporelle : 1,5 à 2 l/min). La clairance s'effectue par métabolisme, principalement dans le foie **où elle dépend du débit sanguin**, et aboutit à la formation de conjugués inactifs et en quinols correspondants, qui sont excrétés dans l'urine.

Après une dose unique de 3 mg/kg par voie intraveineuse, la clairance par kg de poids corporel du propofol a augmenté avec l'âge comme suit : la clairance moyenne était considérablement plus faible chez les nouveau-nés âgés < 1 mois (n=25) (20 ml/kg/min) comparé à des enfants plus âgés (n=36, tranche d'âge 4 mois à 7 ans).

De plus, la variabilité inter-individuelle était considérable chez les nouveau-nés (valeurs de 3,7 à 78 ml/kg/min). A cause de ces données limitées d'essai qui indiquent une variabilité large, aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ce groupe d'âge.

La clairance médiane du propofol chez les patients plus âgés après un bolus unique de 3 mg/kg était de 37,5 ml/min/kg (4 à 24 mois) (n=8), 38,7 ml/min/kg (11 à 43 mois) (n=6), 48 ml/min/kg (1 à 3 ans) (n=12), 28,2 ml/min/kg (4 à 7 ans) (n=10) par rapport à 23,6 ml/min/kg chez l'adulte (n=6).

Données de sécurité préclinique

Les données précliniques basées sur des études classiques de toxicité à doses répétées et de génotoxicité ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mené d'études de carcinogénicité. Les études de toxicité sur la reproduction ont mis en évidence des effets liés aux propriétés pharmacodynamiques du propofol uniquement à hautes doses. Aucun effet tératogène n'a été observé. Dans les études de tolérance locale, une injection intramusculaire a provoqué des atteintes tissulaires autour du site d'injection ; une injection paraveineuse ou sous-cutanée a induit des réactions histologiques caractérisées par une infiltration inflammatoire et une fibrose locale.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Huile de soja raffinée, lécithine d'œuf purifiée, glycérol, acide oléique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation ».

Durée de conservation

Le produit se conserve 3 ans dans son conditionnement d'origine.

Les systèmes d'administration de PROPOFOL FRESENIUS non dilué doivent être remplacés après douze heures.

Les dilutions de PROPOFOL FRESENIUS avec une solution de glucose à 5% m/v ou une solution de chlorure de sodium à 0,9% m/v, ou une solution de lidocaïne à 1% sans conservateurs (au moins 2 mg/ml de propofol),

doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie (dument contrôlées et validées) immédiatement avant l'administration et il faut administrer le produit dans les 6 heures suivant la dilution.

Le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture.

Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, dilution, première ouverture, voir la rubrique « Durée de conservation ».

Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ml en ampoule (verre incolore de type I), boîte de 5.

50 ml en flacon (verre incolore de type II) avec bouchon (bromobutyle), boîte de 10.

100 ml en flacon (verre incolore de type II) avec bouchon (bromobutyle), boîte de 10.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml ne doit pas être mélangé avant administration avec des solutions injectables ou pour perfusion autres que du glucose 5% m/v, du chlorure de sodium 0,9% m/v ou avec une solution de lidocaïne 1% sans conservateurs (Voir rubrique « Posologie et mode d'administration ».). La concentration finale de propofol ne doit pas être inférieure à 2 mg/ml.

Usage unique. Toute émulsion non utilisée doit être éliminée.

Agiter l'ampoule ou le flacon avant l'emploi.

Si l'on observe deux couches après agitation, ne pas utiliser le produit.

N'utiliser que des préparations bien homogènes et des récipients non endommagés.

Avant emploi, nettoyer le col de l'ampoule ou la membrane en caoutchouc avec un spray alcoolisé ou un tampon alcoolisé. Après usage, les récipients ouverts doivent être éliminés.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX

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

- 34009 560 999 3 1 : 20 ml en ampoule (verre type I), boîte de 5.
- 34009 561 001 6 3 : 50 ml en flacon (verre type II), boîte de 10.
- 34009 561 004 5 3 : 100 ml en flacon (verre type II), boîte de 10.

Agréés aux collectivités. Non remboursés Sec. Soc.

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la santé publique).

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

30 avril 1998, renouvelée le 26 mars 2012 (durée illimitée).

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

29 novembre 2016.