ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROPOFOL LIPURO 2 % (20 mg/ml), émulsion injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propofol ..... 20 mg

Pour 1 ml d'émulsion injectable ou pour perfusion.

Un flacon de 50 ml contient 1000 mg de propofol.

Excipients à effet notoire :

1 ml d'émulsion injectable ou pour perfusion contient :

- Huile de soja : 50 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion injectable ou pour perfusion.

Emulsion blanche à aspect laiteux, huile dans l'eau.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PROPOFOL LIPURO 2 % (20 mg/ml) est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour :

- l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans,
- la sédation des patients ventilés âgés de plus de 16 ans en unité de soins intensifs,
- la sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Instructions générales

PROPOFOL LIPURO doit être uniquement administré au sein d'un établissement hospitalier ou dans des centres de jour équipés de façon adéquate et par des médecins anesthésistes réanimateurs. Les fonctions circulatoire et respiratoire doivent être surveillées de façon constante (par ex. ECG, oxymètre de pouls) et tout le matériel nécessaire pour le maintien de la perméabilité des voies respiratoires, pour la ventilation artificielle et les autres équipements de réanimation doivent être aisément accessibles à tout moment. Lors de la sédation au cours des interventions chirurgicales ou de procédures diagnostiques, PROPOFOL LIPURO ne doit pas être administré par la personne qui effectue l'acte chirurgical ou diagnostique.

D'autres agents analgésiques sont généralement nécessaires en association au PROPOFOL LIPURO.

Posologie

PROPOFOL LIPURO est administré par voie intraveineuse. La posologie administrée est ajustée individuellement selon la réponse clinique.

Anesthésie générale chez l'adulte

Induction de l'anesthésie :

Pour l'induction de l'anesthésie, la dose de PROPOFOL LIPURO doit être titrée (20 - 40 mg de propofol toutes les 10 secondes) en fonction de la réponse du patient jusqu'à l'obtention des signes cliniques de narcose.

La plupart des patients adultes âgés de moins de 55 ans nécessiteront de 1,5 à 2,5 mg de propofol par kg de poids corporel.

Chez les patients de plus de 55 ans et chez les patients ASA grade III et IV et en particulier ceux atteints d'insuffisance cardiaque, les doses nécessaires seront moindres et la dose totale de PROPOFOL LIPURO pourra être réduite à 1 mg de propofol par kg de poids corporel au minimum. Chez ces patients, des vitesses d'administration plus lentes devront être utilisées (environ 1 ml, c'est-à-dire 20 mg toutes les 10 secondes).

Entretien

L'entretien de l'anesthésie peut être fait par l'administration de PROPOFOL LIPURO par perfusion continue. Les doses sont généralement comprises entre 4 et 12 mg/kg/h.

Chez les patients âgés, les patients en mauvais état général, les patients ASA grade III et IV, les patients hypovolémiques et les patients présentant une hypoprotéinémie, les doses peuvent être réduites en fonction de l'état clinique du patient et de la technique d'anesthésie employée.

Anesthésie générale chez l'enfant de plus de 3 ans

Induction

Pour l'induction de l'anesthésie, la dose de PROPOFOL LIPURO doit être titrée lentement, en fonction de la réponse du patient jusqu'à l'obtention des signes cliniques de narcose.

La posologie doit être ajustée en fonction de l'âge et du poids de l'enfant.

La plupart des patients âgés de plus de 8 ans nécessiteront environ 2,5 mg/kg de propofol pour l'induction de l'anesthésie.

Entretien

L'anesthésie peut être entretenue en administrant Propofol Lipuro en perfusion pour maintenir la profondeur d'anesthésie requise. La vitesse d'administration requise varie considérablement entre les patients mais des débits de l'ordre de 9 à 15 mg/kg/h donnent habituellement une anesthésie satisfaisante.

Pour les patients ASA grade III ou IV, des doses inférieures sont recommandées (voir rubrique 4.4).

Sédation chez les adultes sous assistance respiratoire en unité de soins intensifs

Lors de l'utilisation en sédation chez les patients nécessitant des soins intensifs, il est recommandé d'administrer le propofol en perfusion continue. La vitesse de perfusion doit être adaptée en fonction de la profondeur requise pour la sédation.

Pour la plupart des patients une sédation suffisante est obtenue avec des doses allant de 0,3 mg/kg/h à 4 mg/kg/h de propofol (voir rubrique 4.4).

Le propofol est contre-indiqué pour la sédation des patients de 16 ans et moins en soins intensifs (voir rubrique 4.3).

L'administration de propofol par un système Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration (AIVOC) n'est pas recommandée pour la sédation en unité de soins intensifs.

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

Pour obtenir la sédation au cours d'interventions chirurgicales ou 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 nécessaire pour le début de la sédation est de 0,5 à 1 mg/kg de propofol pendant 1 à 5 minutes.

L'entretien de la sédation peut être obtenu en ajustant la dose de PROPOFOL LIPURO perfusé en fonction de la profondeur de sédation souhaitée. Chez la plupart des patients, la dose se situe entre 1,5 et 4,5 mg/kg/h.

Chez les patients de plus de 55 ans et chez les patients ASA grade III et IV, la dose de PROPOFOL LIPURO peut être réduite et la vitesse de perfusion diminuée.

Selon la dose de propofol nécessaire, PROPOFOL LIPURO 1 % (10 mg/ml) peut être utilisé.

Sédation chez l'enfant de plus de 3 ans au cours de procédures diagnostiques ou 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/kg de poids corporel de propofol pour la mise en place de la sédation. L'entretien de la sédation peut être accompli en titrant le propofol en perfusion jusqu'au niveau désiré de sédation. La plupart des patients nécessite 1,5 à 9 mg/kg/h de propofol.

Pour les patients ASA grade III ou IV, des doses inférieures sont recommandées.

Mode d'administration

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

PROPOFOL LIPURO est administré par injection ou perfusion continue, non dilué. Agiter le récipient avant utilisation.

Avant utilisation, le bouchon en caoutchouc du flacon doit être nettoyé avec de l'alcool à usage médical (vaporisé ou sur compresse). Après usage, les récipients ouverts doivent être éliminés.

PROPOFOL LIPURO ne contient aucun conservateur antimicrobien et est susceptible de favoriser la croissance microbienne. Par conséquent, PROPOFOL LIPURO doit être prélevé et administré de façon aseptique à l'aide d'une seringue stérile ou d'un dispositif pour perfusion immédiatement après avoir descellé le flacon. L'administration doit être effectuée immédiatement. Maintenir des conditions d'asepsie en manipulant PROPOFOL LIPURO et le matériel à perfusion tout au long de la période d'administration.

Tout médicament ou liquide ajouté à la perfusion de PROPOFOL LIPURO devra être administré le plus près possible de la veine. Si des sets pour perfusion avec filtres doivent être utilisés, ils doivent être perméables aux lipides.

Le contenu d'un flacon de PROPOFOL LIPURO et toute seringue contenant PROPOFOL LIPURO sont à usage unique et réservés à un seul patient. Toute fraction de produit restant après usage doit être jetée.

Lorsque PROPOFOL LIPURO est administré en perfusion continue, il est recommandé de toujours utiliser des burettes graduées, compte-gouttes, pousse-seringues ou pompes à perfusion volumétrique pour contrôler les vitesses de perfusion. En accord avec les règles établies d'utilisation parentérale des émulsions lipidiques, la durée de perfusion continue d'un même système de perfusion de PROPOFOL LIPURO ne doit pas dépasser 12 heures. La ligne de perfusion et le réservoir de PROPOFOL LIPURO doivent être éliminés et remplacés après 12 heures au plus tard. Toute quantité de PROPOFOL LIPURO restant après la fin de la perfusion ou le changement du matériel de perfusion doit être éliminée.

Pour diminuer les douleurs lors de l'injection initiale pour l'induction de l'anesthésie générale, PROPOFOL LIPURO peut être mélangé avec de la lidocaïne avant l'injection.

Avant d'administrer les myorelaxants atracurium ou mivacurium à la suite de PROPOFOL LIPURO par la même ligne de perfusion intraveineuse, il est recommandé de rincer la ligne au préalable.

Le propofol peut être administré en mode AIVOC (Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration). 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.

Durée d'administration

PROPOFOL LIPURO peut être administré pendant une durée maximale de 7 jours.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, au soja, à l'arachide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

PROPOFOL LIPURO ne doit pas être utilisé chez les patients de 16 ans et moins pour la sédation en soins intensifs. L'innocuité et l'efficacité chez les patients de 16 ans et moins n'ont pas été démontrées (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Une utilisation abusive et une dépendance au propofol, surtout par des professionnels de la santé, ont été rapportées. Comme pour tous les autres anesthésiques généraux, l'administration de propofol sans prise en charge des voies respiratoires peut se traduire par 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 adéquate avant la sortie du patient pour s'assurer de sa complète récupération après utilisation de propofol. L'utilisation de propofol a pu être très rarement associée au développement d'une période d'inconscience post-opératoire, qui peut être accompagnée d'une augmentation du tonus musculaire. Elle peut être ou ne pas être précédée d'une période d'éveil. Bien que le réveil soit spontané, un patient inconscient doit faire l'objet de soins appropriés.

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

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

Comme avec tous 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 (voir également rubrique 4.2).

La clairance du propofol est dépendante du flux sanguin, par conséquent, une médication concomitante qui réduit le débit cardiaque réduira aussi la clairance du propofol.

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.

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

Effective

Des soins appropriés doivent être appliqués aux patients atteints de troubles du métabolisme lipidique ou d'autres maladies pour lesquelles les émulsions lipidiques doivent être utilisées avec précautions.

Chez les patients présentant une hypoprotéinémie, le risque d'événements indésirables peut être accru en raison de la part élevée de propofol non lié. Une réduction de la dose est recommandée chez ces patients (voir également rubrique 4.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de PROPOFOL LIPURO n'est pas recommandée chez les nouveau-nés du fait que cette population de patients n'a pas été totalement étudiée. Les données pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2) indiquent 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 LIPURO 2 % (20 mg/ml) n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans du fait de la difficulté à ajuster de faibles volumes.

Propofol ne doit pas être utilisé pour la sédation en unité de soins intensifs chez les enfants âgés de moins de 16 ans car l'innocuité et l'efficacité pour ces groupes d'âge n'ont pas été démontrées (voir la rubrique 4.3).

Recommandations concernant la prise en charge en unité de soins intensifs

L'utilisation pour la sédation en unité de soins intensifs de propofol a été associée à de nombreuses perturbations métaboliques et à des défaillances de plusieurs organes pouvant entraîner la mort.

Les combinaisons d'évènements suivantes : acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie hépatomégalie, insuffisance rénale, hyperlipidémie, arythmie cardiaque, ECG de type Brugada (sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme et onde T négative) et insuffisance cardiaque d'évolution rapide ne répondant pas en général, aux traitements inotropes ont été rapportés chez des adultes. Les combinaisons de ces évènements sont appelées **syndrome de perfusion du propofol**. Ces évènements ont principalement été rapportés chez des patients ayant de graves blessures à la tête et des enfants atteints d'infections des voies respiratoires, ayant reçu des doses supérieures à celles conseillées chez l'adulte, pour la sédation en unité de soins intensifs.

Les principaux facteurs de risque de développement de ces évènements 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 pendant plus de 48 heures).

Les prescripteurs doivent être attentifs à ces évènements indésirables chez les patients ayant les facteurs de risques décrits ci-dessus et doivent arrêter immédiatement l'utilisation du propofol dès l'apparition des signes décrits précédemment. Tous les sédatifs et les agents thérapeutiques utilisés dans les unités de soins intensifs 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 soins appropriés doivent être appliqués aux patients atteints de troubles du métabolisme lipidique ou d'autres maladies pour lesquelles les émulsions lipidiques doivent être utilisées avec précautions.

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 monitorage 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 la quantité de lipides perfusés faisant part de la formulation de propofol ; 1,0 ml de PROPOFOL LIPURO contient 0,1 g de lipide.

Précautions supplémentaires

Il convient d'être prudent lors du traitement des patients atteints de maladie mitochondriale. Les troubles de ces patients peuvent être exacerbés en cours d'anesthésie, de chirurgie ou en unité de soins intensifs.

Le maintien de la normothermie, un apport en glucides et une bonne hydratation sont recommandés chez ces patients. Les signes précoces d'aggravation de la maladie mitochondriale et le syndrome de perfusion du propofol peuvent être similaires.

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

Lorsque le propofol doit être aspiré, il doit être prélevé aseptiquement dans une seringue stérile ou un set d'administration immédiatement après rupture du joint d'étanchéité du flacon. L'administration doit commencer sans délai. L'asepsie doit être maintenue pour le propofol et le dispositif de perfusion tout au long de la période de perfusion.

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 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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 100 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Le propofol a été utilisé en association avec des anesthésies rachidiennes épidurales et avec les prémédications communément utilisées, les médicaments bloquants neuromusculaires, les médicaments anesthésiques par inhalation et les médicaments 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. L'administration simultanée d'autres dépresseurs du SNC, tels que des médicaments de prémédication, des médicaments inhalés ou des médicaments analgésiques, peut amplifier les effets sédatifs, les effets anesthésiques et les effets dépresseurs du propofol sur le système cardiorespiratoire. Une hypotension profonde a été rapportée suite à l'induction de l'anesthésie au propofol chez les patients traités par la rifampicine.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité du propofol pendant la grossesse n'a pas été établie.

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

Le propofol ne doit pas être administré aux femmes enceintes sauf en cas de nécessité absolue. Le propofol franchit la barrière placentaire et peut provoquer une dépression néonatale. Le propofol peut cependant être utilisé lors d'une interruption de grossesse.

Allaitement

Les études menées chez la femme allaitant montrent que le propofol est excrété en faibles quantités dans le lait maternel. 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.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

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

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

L'altération induite par le propofol n'est en général pas détectable au-delà de 12 heures (voir la rubrique 4.4).

4.8. Effets indésirables

L'induction et le maintien 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 pour le propofol 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 réactions médicamenteuses indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire :	Très rare (<1/10 000)	Anaphylaxie pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique - peut comporter angiœdème, bronchospasme, érythème et hypotension
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Fréquence indéterminée(9)	Acidose métabolique(5), hyperkaliémie(5), hyperlipidémie (5)
Affections psychiatriques :	Très rare (< 1/10 000)	Désinhibition sexuelle
	Fréquence indéterminée(9)	Humeur euphorique, abus de médicaments et pharmacodépendance(8)
Affections du système nerveux :	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Céphalées pendant la phase de réveil
	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mouvements épileptiformes, dont convulsions et opisthotonos pendant l'induction, le maintien et le réveil
	Très rare (< 1/10 000)	Inconscience postopératoire
	Fréquence indéterminée(9)	Mouvements involontaires
Affections cardiaques :	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Bradycardie(1)
	Très rare (< 1/10 000)	Œdème pulmonaire
	Fréquence indéterminée(9)	Arythmie cardiaque(5), arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque 5), (7)
Affections vasculaires :	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Hypotension(2)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Apnée transitoire pendant l'induction
	Fréquence indéterminée(9)	Dépression respiratoire (dose – dépendante)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales :	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Nausées et vomissements pendant la phase de réveil
	Très rare (< 1/10 000)	Pancréatite
Affections hépatobiliaires :	Fréquence indéterminée[9]	Hépatomégalie[5] Hépatite[12], insuffisance hépatique aigue[12]
Affections musculo-squelettiques et systémiques:	Fréquence indéterminée [9]	Rhabdomyolyse[3], [5]
Affections des organes de reproduction et du sein :	Fréquence indéterminée[9]	Priapisme
Affections du rein et des voies 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]
	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Thrombose au site d'injection et phlébite au site d'injection
	Très rare (< 1/10 000)	Nécrose tissulaire [10] suite à une administration extravasculaire accidentelle [11]
	Fréquence indéterminée [9]	Douleur locale, œdème et inflammation, suite à une administration extravasculaire accidentelle [11]
Investigations :	Fréquence indéterminée[9]	ECG de type Brugada[5], [6]
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention :	Très rare (< 1/10 000)	Fièvre postopératoire

[1] Les bradycardies graves sont rares. Il a été reçu des cas isolés d'évolution vers une asystolie.

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

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

[4] La douleur locale peut être minimisée en utilisant de plus grosses veines de l'avant-bras et de la fosse antécubitale. Avec PROPOFOL LIPURO 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 4.4.

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

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

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

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

(10) Une nécrose a été rapportée lorsque les tissus ont été endommagés.

(11) Le traitement est symptomatique et peut inclure une immobilisation et, si possible, une élévation du membre affecté, un refroidissement, une étroite observation et la consultation d'un chirurgien, si nécessaire.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Symptômes

Un surdosage accidentel est susceptible de provoquer une dépression cardiorespiratoire.

Traitement

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : autres anesthésiques généraux. Code ATC : N01AX10.

Mécanisme d'action, effet pharmacodynamique

Après injection intraveineuse de PROPOFOL LIPURO, l'apparition de l'effet hypnotique est 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 reprise de la conscience est rapide.

Une bradycardie et une hypotension peuvent être observées occasionnellement pendant l'induction de l'anesthésie, probablement en raison du manque d'activité vagolytique. L'état cardio-circulatoire se normalise généralement pendant le maintien de l'anesthésie.

Population pédiatrique

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. Des preuves littéraires de l'utilisation chez l'enfant documentent l'utilisation pour des procédures prolongées sans changement dans la sécurité ou l'efficacité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration intraveineuse, le propofol est lié pour environ 98 % aux protéines plasmatiques.

Distribution

Après administration par bolus intraveineux, la concentration sanguine initiale de propofol décroît rapidement en raison de sa rapide distribution dans les différents compartiments (phase-α). La demi-vie de distribution a été calculée à 2 - 4 minutes.

Pendant l'élimination, la diminution des concentrations sanguines est plus lente. La demi-vie d'élimination durant la phase-β est comprise entre 30 et 60 minutes. Par la suite, un troisième compartiment profond apparaît, représentant la redistribution du propofol à partir de tissus faiblement vascularisés.

Le volume central de distribution est compris entre 0,2 - 0,79 l/kg de poids corporel et le volume de distribution à l'état d'équilibre est compris entre 1,8 - 5,3 l/kg de poids corporel.

Biotransformation

Le propofol est principalement métabolisé dans le foie pour former des glucuronides de propofol et des glucuronoconjugués et sulfoconjugués et leurs quinols correspondants. Tous les métabolites sont inactifs.

Elimination

Le propofol est rapidement éliminé du corps (clairance totale d'environ 2 l/min). La clairance s'effectue par métabolisme, principalement dans le foie où elle dépend du débit sanguin. La clairance est supérieure chez les patients pédiatriques en comparaison à chez l'adulte. Environ 88 % d'une dose administrée sont excrétés sous la forme de métabolites dans les urines. Seuls 0,3 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Population pédiatrique

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 de moins de 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 – 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).

5.3. 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 publiées qui ont été effectuées chez l'animal (y compris les primates) à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée indiquent que l'utilisation d'agents anesthésiques pendant la période de croissance rapide du cerveau ou pendant la synaptogenèse donne lieu à une perte cellulaire dans le cerveau en développement, laquelle peut être associée à des troubles cognitifs durables. La signification clinique de ces résultats d'études précliniques n'est pas connue. 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Huile de soja raffinée, triglycérides à chaîne moyenne, glycérol, phospholipides d'œuf pour préparations injectables, oléate de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture du récipient : 2 ans.

Après descellage du flacon : à utiliser immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 ml en flacon (verre type II), boîte de 1 ou 10.

Les flacons sont fermés avec un bouchon en élastomère bromobutyl et une capsule en aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

Agiter le flacon avant utilisation.

Pour usage unique chez un seul patient : Toute portion du contenu restant après la première utilisation doit être éliminée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

PROPOFOL LIPURO 2 % ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments injectables.

Cependant, une administration de PROPOFOL LIPURO en même temps qu'une solution pour perfusion de glucose 50 mg/ml (glucose à 5 %) ou de chlorure de sodium 9 mg/ml (chlorure de sodium à 0,9 %), ou d'une solution de chlorure de sodium 1,8 mg/ml (chlorure de sodium à 0,18 %) et de glucose 40 mg/ml (glucose à 4 %) est possible par l'intermédiaire d'une tubulure en Y située près du site d'injection.

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

B BRAUN MELSUNGEN AG
CARL-BRAUN STRASSE 1
34212 MELSUNGEN
ALLEMAGNE

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

- 34009 570 527 7 5 : 50 ml en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 570 528 3 6 : 50 ml en flacon (verre) ; boîte de 10.

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

Date de première autorisation : 08/03/2007

Date de dernier renouvellement : 23/11/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/09/2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

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).

Effective