

MENTIONS OBLIGATOIRES

DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROPOFOL KABI 10 mg/mL, émulsion injectable/pour perfusion

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propofol 10,0 mg

Une ampoule de 20 mL contient 200 mg de propofol.

Un flacon de 20 mL contient 200 mg de propofol.

Un flacon de 50 mL contient 500 mg de propofol.

Un flacon de 100 mL contient 1000 mg de propofol.

Excipients à effet notoire : huile de soja raffinée (50 mg/mL), sodium (0,06 mg/mL).

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

FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion injectable ou pour perfusion.

Emulsion huile-dans-eau, blanche.

pH de l'émulsion : 7,5 – 8,5

Osmolalité de l'émulsion : 270 - 330 mosmol/Kg

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

ANESTHESIE

- Le propofol est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale.
- Le propofol peut être administré chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 mois.

SEDATION

Le propofol peut être utilisé :

- pour la sédation lors de gestes chirurgicaux ou de procédure diagnostique, seul ou associé à une anesthésie locale ou régionale, chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois ;
- pour la sédation des patients de plus de 16 ans ventilés en unité de réanimation chirurgicale ou médicale.

Posologie et mode d'administration

Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire.

Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extra-hospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé).

Agiter l'ampoule ou le flacon avant utilisation. Si l'on observe deux couches après agitation, ne pas utiliser le produit. Utiliser uniquement des préparations homogènes et des récipients non endommagés.

PROPOFOL KABI 10 mg/mL peut être administré en perfusion sous forme non diluée ou diluée (pour la dilution, voir la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation).

Pour la perfusion de propofol sous forme non diluée, il est recommandé de toujours utiliser des dispositifs tels que compte-gouttes, pousse-seringue électrique (intégrant le mode AIVOC) ou pompe volumétrique pour contrôler le débit de perfusion. 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.

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

Posologie

I) ANESTHESIE GENERALE

A) Induction

a) Chez l'adulte et le sujet âgé (de plus de 65 ans)

Chez les patients, prémédiqués ou non, il est recommandé d'administrer le produit à une vitesse d'environ 4 mL (40 mg) toutes les 10 secondes jusqu'à l'obtention de la narcose.

La plupart des patients de moins de 55 ans nécessiteront de 1,5 à 2,5 mg/kg de propofol. La dose totale nécessaire peut être réduite par un débit d'administration plus faible (20 à 50 mg/min, soit 1200 à 3000 mg/h).

Chez le sujet âgé, la dose requise pour l'induction de l'anesthésie doit être réduite. Cette dose doit être administrée lentement et titrée en fonction de la réponse.

Il est recommandé de ne pas dépasser 1,5 mg/kg après 75 ans.

b) Chez l'enfant de plus de 1 mois

Pour l'induction de l'anesthésie, la dose de PROPOFOL KABI 10 mg/mL doit être administrée lentement jusqu'à l'obtention des signes cliniques de narcose et titrée en fonction de la réponse. La posologie doit être ajustée en fonction du poids et de l'âge de l'enfant.

La plupart des patients âgés de plus de 8 ans nécessiteront environ 2,5 mg/kg de PROPOFOL KABI 10 mg/mL pour l'induction de l'anesthésie.

Chez les plus jeunes notamment entre 1 mois et 3 ans la dose nécessaire pourra être plus élevée (2,5 à 4 mg/kg).

c) Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV)

Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV), des vitesses d'administration moindres seront utilisées : approximativement 2 mL (20 mg) toutes les 10 secondes.

Chez les patients classés ASA IV, la dose d'induction doit être inférieure à 1,5 mg/kg (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Une réduction plus importante de la dose et de la vitesse d'administration devra intervenir chez les patients âgés classés ASA grade III ou IV.

B) Entretien

Il s'effectuera par l'administration de propofol à la demande, en fonction de la profondeur d'anesthésie désirée.

a) Chez l'adulte et le sujet âgé (de plus de 65 ans)

Chez l'adulte, la posologie moyenne varie d'un patient à l'autre mais est généralement de l'ordre de 0,1 à 0,2 mg/kg/min (6 à 12 mg/kg/h).

Lors de l'utilisation en injections répétées, on injectera à la demande 25 mg (2,5 mL) à 50 mg (5 mL) de propofol.

En complément à la perfusion, l'administration de bolus de 25 mg (2,5 mL) à 50 mg (5,0 mL) de propofol pourra être réalisée si l'on désire augmenter rapidement la profondeur de l'anesthésie.

Chez le sujet de plus de 55 ans la posologie sera généralement moindre. Chez le sujet âgé la vitesse de perfusion ou la concentration cible devront également être réduites.

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

b) Chez l'enfant de plus de 1 mois

L'anesthésie peut être maintenue par l'administration de PROPOFOL KABI 10 mg/mL en perfusion continue ou par injections répétées en bolus de façon à ajuster la profondeur désirée de l'anesthésie. Les posologies moyennes d'administration varient considérablement selon le sujet mais elles sont comprises généralement entre 9 et 15 mg/kg/h pour obtenir une anesthésie satisfaisante.

Chez les enfants plus jeunes, notamment entre 1 mois et 3 ans, les doses nécessaires peuvent être plus élevées.

Des doses plus faibles sont recommandées pour le sujet ASA III et IV (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

c) Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV)

Chez le sujet ASA grade III ou IV, la posologie sera généralement moindre.

Une réduction plus importante de la dose et de la vitesse d'administration devra intervenir chez les patients âgés classés ASA grade III ou IV.

II) SEDATION

II A) SEDATION EN SOINS INTENSIFS

L'utilisation de propofol pour la sédation en Unité de Soins Intensifs des enfants de moins de 16 ans est contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications).

Lors de l'utilisation en sédation chez les patients nécessitant des soins intensifs, il est recommandé d'administrer le propofol en perfusion continue.

La posologie doit être adaptée en fonction de la profondeur requise de sédation. Pour la plupart des patients une sédation suffisante est obtenue avec des doses allant de 1 mg/kg/h à 4 mg/kg/h (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Chez le sujet âgé, la dose et la vitesse de perfusion ou la concentration cible devront être réduites. Si le patient reçoit de façon concomitante d'autres lipides intraveineux, une réduction des quantités administrées doit être réalisée afin de prendre en compte les quantités de lipides apportées par PROPOFOL KABI ; 1 mL de PROPOFOL KABI 10 mg/mL (10 mg de propofol) contient 0,1 g de lipides.

II B) SEDATION ANESTHESIQUE POUR LES ACTES DE COURTE DUREE ET EN COMPLEMENT D'ANESTHESIE LOCO-REGIONALE

Chez l'adulte

Lors de l'utilisation en sédation anesthésique pour acte diagnostique et/ou thérapeutique, ou en complément d'anesthésie loco-régionale, il est recommandé d'administrer le propofol en injection lente ou en perfusion pour l'initiation et en perfusion continue pour l'entretien.

Chez les sujets jeunes et en bon état général, la dose initiale sera de 0,5 à 1 mg/kg en injection lente ou en perfusion sur une période de 1 à 5 minutes. L'entretien se fera par une perfusion à la dose de 1 à 4,5 mg/kg/h avec ajustement en fonction de l'effet clinique recherché.

Chez les patients âgés et/ou grade ASA III et ASA IV, la posologie initiale ne devra pas dépasser 0,5 mg/kg en injection lente ou en perfusion sur une période de 1 à 5 minutes suivi de la perfusion de 1,5 mg/kg/h à ajuster en fonction de l'effet clinique recherché.

Chez l'enfant de plus de 1 mois

Les doses et la vitesse d'administration doivent être ajustées en fonction de la profondeur de sédation requise et de la réponse clinique. Chez la plupart des patients pédiatriques, la dose nécessaire pour le début de la sédation se situe entre 1 et 2 mg/kg de propofol.

L'entretien de la sédation peut être obtenu par une perfusion titrée de PROPOFOL KABI selon le niveau de sédation désiré. La plupart des sujets nécessitent une dose de 1,5 à 9 mg/kg/h de propofol. Un bolus supplémentaire de 1 mg/kg au maximum pourra être administré s'il est nécessaire d'augmenter rapidement la profondeur de la sédation.

Chez les patients ASA grades III et IV des doses plus faibles peuvent être nécessaires.

III- RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Induction

Le propofol peut être administré dans la partie terminale de la tubulure d'une perfusion de glucosé isotonique 5%, de sérum physiologique 0,9 % ou d'un mélange glucosé 4% et salé 0,18% (voir rubrique Incompatibilités).

Administration prolongée (entretien de l'anesthésie générale et/ou sédation)

Des analgésiques sont généralement nécessaires en association avec ce médicament.

Ce produit a été utilisé en association avec des anesthésies spinales et épidurales de même qu'avec la plupart des produits utilisés en anesthésie : prémédications, myorelaxants, anesthésiques par inhalation et analgésiques. Aucune incompatibilité pharmacologique n'a été rencontrée. Dans ces conditions, des posologies plus faibles de propofol sont nécessaires.

Si PROPOFOL KABI est administré pur, un pousse seringue électrique ou une pompe volumétrique à débit contrôlé doit être utilisé.

Si PROPOFOL KABI doit être dilué lors de l'utilisation en perfusion (entretien de l'anesthésie ou sédation), il est recommandé d'utiliser du glucosé isotonique 5% ou de chlorure de sodium 0,9 mg/mL (0,9%).

Les dilutions ne doivent pas excéder 1 avec 4 (soit, pas moins de 2 mg de propofol par mL).

En pratique :

- Chaque ampoule/flacon de 20 mL ne doit donc pas être dilué dans plus de 80 mL d'une solution de glucosé isotonique 5% ou de chlorure de sodium 0,9 mg/mL (0,9%).
- Chaque flacon de 50 mL ne doit donc pas être dilué dans plus de 200 mL d'une solution de glucosé isotonique 5% ou de chlorure de sodium 0,9 mg/mL (0,9%).
- Chaque flacon de 100 mL ne doit donc pas être dilué dans plus de 400 mL d'une solution de glucosé isotonique 5% ou de chlorure de sodium 0,9 mg/mL (0,9%).
- Cette dilution doit être préparée en respectant des conditions rigoureuses d'asepsie.
- Elle doit être réalisée immédiatement avant l'administration et utilisée dans les 6 heures qui suivent cette préparation.
- La perfusion peut être réalisée avec différentes techniques mais une tubulure standard utilisée seule n'évitera pas le risque de perfusion accidentelle et incontrôlée de grands

volumes de propofol dilué. Une burette, un compteur de gouttes ou une pompe volumétrique à débit contrôlé doivent être utilisés.

- Le risque d'une perfusion incontrôlée doit être pris en compte pour décider de la quantité maximale de propofol dans la burette.

Contre-indications

Hypersensibilité au propofol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients.

PROPOFOL KABI contient de l'huile de soja et ne doit pas être utilisé chez les patients allergiques au soja ou aux arachides.

Le propofol est contre indiqué chez les patients de moins de 16 ans pour la sédation en Unité de Soins Intensifs (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

L'utilisation de propofol chez la femme qui allaite n'est pas recommandée.

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).

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

L'utilisation du propofol en émulsion injectable pour la sédation en Unités de Soins intensifs a été associée à un ensemble de troubles métaboliques et de défaillances organiques pouvant entraîner la mort.

Chez certains patients, les événements suivants, dont l'association est caractéristique du syndrome de perfusion du propofol, ont été rapportés : acidose métabolique, rhabdomyolyse, hyperkaliémie, hépatomégalie, insuffisance rénale, hyperlipidémie, arythmie cardiaque, syndrome de Brugada (ECG de type sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme), insuffisance cardiaque d'évolution rapide ne répondant généralement pas à un traitement par un agent inotrope. Ces effets ont été le plus souvent observés chez des patients présentant de graves lésions à la tête et chez des enfants atteints d'infections des voies respiratoires ayant reçu des doses supérieures à celles conseillées chez les adultes, pour la sédation en Unité de Soins Intensifs. Les facteurs de risques qui paraissent les plus importants dans la survenue de ces événements sont les suivants : diminution de l'apport tissulaire en oxygène, lésion neurologique grave et/ou sepsis, fortes doses d'un ou de plusieurs des agents pharmacologiques suivants - vasoconstricteurs, stéroïdes, inotropes et/ou propofol (généralement à des doses supérieures à 4 mg/kg/h durant plus de 48 h).

Dans la mesure du possible, il est rappelé aux prescripteurs de ne pas dépasser la dose de 4 mg/kg/h.

Les prescripteurs doivent être attentifs à ces événements indésirables chez les patients ayant les facteurs de risque décrits ci-dessus et doivent arrêter immédiatement l'utilisation du propofol dès l'apparition des signes décrits précédemment. Tous les sédatifs et agents thérapeutiques utilisés en Unité de Soins Intensifs doivent être titrés pour assurer une délivrance optimale de l'oxygène et le maintien des paramètres hémodynamiques. Les patients présentant une pression intracrânienne élevée devront recevoir un traitement approprié pour assurer le maintien de la pression de perfusion cérébrale lors des modifications du traitement.

Des cas d'abus et de pharmacodépendance au propofol ont été rapportés notamment chez les professionnels de santé. Comme pour d'autres anesthésiques généraux, l'administration

de propofol sans contrôle des voies aériennes peut entraîner des complications respiratoires fatales.

On observe lors de l'induction une chute de la pression artérielle qui peut être plus marquée qu'avec les anesthésiques usuels notamment chez les sujets de plus de 60 ans. Cette chute de la pression artérielle est d'autant plus marquée dans le cas d'une association avec des morphiniques intraveineux.

On observe fréquemment une apnée transitoire.

Comme avec d'autres anesthésiques intraveineux, il y aura lieu d'être prudent chez les patients présentant une défaillance cardiaque, respiratoire, rénale ou hépatique, ainsi qu'en cas d'hypovolémie ou d'altération sévère de l'état général.

La clairance du propofol est dépendante du débit sanguin ; en conséquence, l'administration concomitante de médicaments ralentissant le débit cardiaque diminuera également la clairance du propofol.

L'utilisation du propofol est déconseillée chez les patients classés ASA IV compte tenu des effets déresseurs cardio-vasculaires.

Epilepsie : s'assurer qu'avant l'anesthésie, tout patient épileptique a bien reçu son traitement anti comitial habituel. L'administration de propofol à des patients épileptiques connus peut augmenter le risque de survenue de crises convulsives.

Très rarement, l'utilisation de PROPOFOL KABI peut s'accompagner en post-opératoire d'un retard de réveil ou d'une phase de ré-endormissement pouvant elle-même s'accompagner d'une élévation du tonus musculaire. Bien que la récupération soit spontanée, une surveillance et une prise en charge adéquates de ces patients devront être mises en œuvre pour permettre une récupération complète après l'utilisation de propofol.

Les effets du propofol disparaissent généralement au bout de 12 heures.

Il est nécessaire de prendre en compte la nature du geste réalisé, les traitements concomitants, l'âge et l'état du patient dans le cadre de recommandations concernant :

- la nécessité de se faire accompagner lors du départ du lieu où l'administration du propofol a été réalisée ;
- le délai nécessaire avant la reprise d'activités spécialisées ou à risque telle que la conduite de véhicule ;
- l'utilisation d'autres agents pouvant entraîner une sédation (ex. benzodiazépines, opiacés, alcool).

Population pédiatrique

L'utilisation du propofol n'est pas recommandée chez les nouveau-nés en induction ou en entretien de l'anesthésie car cette catégorie de population n'a pas été complètement étudiée. Les données pharmacocinétiques indiquent que la clairance est considérablement réduite chez les nouveau-nés avec une variabilité inter-individuelle très élevée. Un surdosage relatif pourrait survenir lors de l'administration des doses recommandées pour les enfants plus âgés et provoquer une dépression cardiovasculaire sévère.

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

PROPOFOL KABI ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 16 ans pour la sédation en soins intensifs, étant donné que la sécurité et l'efficacité, pour la sédation dans ce groupe d'âge, n'ont pas été démontrées (voir rubrique Contre-indications).

Autres recommandations

Etant donné la nature lipidique de l'émulsion de ce produit, il sera nécessaire d'en tenir compte chez les patients hyperlipidémiques et chez ceux pour lesquels ces émulsions doivent être administrées avec précaution.

Il est recommandé de surveiller le taux sanguin de lipides lorsque PROPOFOL KABI est administré à des patients considérés comme étant à risque de surcharge lipidique.

Si le suivi indique que les lipides sont insuffisamment éliminés de l'organisme, l'administration de PROPOFOL KABI devra être ajustée de façon appropriée.

Si le patient reçoit de façon concomitante d'autres lipides intraveineux, une réduction des quantités administrées doit être réalisée afin de prendre en compte les quantités de lipides apportées par PROPOFOL KABI ; 1 mL de PROPOFOL KABI 10 mg/mL (10 mg de propofol) contient 0,1 g de lipides.

Quelques cas de bradycardies, parfois sévères, et d'asystolies ont été rapportés. L'administration d'atropine doit être envisagée avant l'induction ou pendant l'entretien de l'anesthésie, notamment dans les situations où le tonus vagal est prédominant ou lorsque le propofol est associé à des médicaments susceptibles d'induire une bradycardie.

Des précautions particulières doivent être prises lors du traitement de patients atteints de maladies mitochondriales. Ces patients peuvent être sujets à des exacerbations de leur maladie lors de l'anesthésie, de la chirurgie ou des soins en unités de soins intensifs. Le maintien d'une normothermie, l'apport de glucides et une bonne hydratation sont recommandés pour ces patients. L'apparition rapide d'exacerbation de la maladie mitochondriale et du « syndrome de perfusion de propofol » peuvent être similaires.

PROPOFOL KABI ne possède pas de conservateur antimicrobien et est véhiculé dans une émulsion lipidique susceptible de favoriser la croissance microbienne en cas de non-respect strict des règles d'asepsie. PROPOFOL KABI doit être utilisé immédiatement après ouverture du récipient.

Les règles d'asepsie s'appliquent pendant toute la durée d'utilisation, aussi bien au PROPOFOL KABI (mode de prélèvement et d'administration), qu'au matériel de perfusion (seringue et ligne de perfusion stériles).

PROPOFOL KABI et tout soluté administré sur la ligne de perfusion doit être injecté le plus près possible de la veine. PROPOFOL KABI ne doit pas être administré au travers d'un filtre antimicrobien.

PROPOFOL KABI et tout matériel de perfusion ou contenant le médicament sont à usage unique et réservés à un seul patient.

En accord avec les règles établies d'utilisation des émulsions lipidiques, une même perfusion de PROPOFOL KABI ne devra pas excéder 12 heures. A la fin de toute perfusion ou au plus tard après 12 heures d'utilisation, le réservoir contenant PROPOFOL KABI et le matériel de perfusion doivent être jetés et remplacés chaque fois que nécessaire.

Douleur au site d'injection

Pour atténuer la douleur au site d'injection pendant l'induction de l'anesthésie par PROPOFOL KABI, on peut administrer une solution de lidocaïne avant l'émulsion de propofol (voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation).

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

PROPOFOL KABI contient du **sodium** et de l'**huile de soja** :

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

- Ce médicament contient de l'huile de soja et peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (urticaire, choc anaphylactique).

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

L'alfentanil potentialise très fortement l'effet hypnotique du propofol. Les doses d'induction et d'entretien doivent donc être diminuées en conséquence.

Des hypotensions profondes ont été rapportées suite à l'administration de propofol lors de l'induction anesthésique chez des patients traités par 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.

Une diminution des doses de propofol s'est avérée nécessaire chez les patients sous midazolam. L'administration concomitante de propofol et de midazolam peut augmenter la sédation et la dépression respiratoire. En cas d'utilisation concomitante, une diminution de la dose de propofol doit être envisagée.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du propofol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le propofol pendant la grossesse (sauf bien entendu en cas d'interruption de grossesse) sauf en cas de nécessité absolue.

Le propofol traverse le placenta et peut provoquer une dépression néonatale.

Allaitement

L'utilisation de propofol chez la femme qui allaite n'est pas recommandée. Des études ont montré que de petites quantités de propofol sont excrétées dans le lait des femmes allaitant. Par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter pendant les 24 heures qui suivent une administration de propofol. Le lait produit durant cette période devra être jeté.

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

PROPOFOL KABI a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La conduite automobile ou l'utilisation des machines est contre-indiquée durant la journée de l'anesthésie au propofol.

Si d'autres médicaments ont été associés, la conduite peut être déconseillée durant une période plus longue.

Les effets du propofol disparaissent généralement au bout de 12 heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables imputables au propofol sont présentés ci-après par classe organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies telles que : très rare ($\leq 1/10\ 000$), rare ($\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$), fréquent ($\geq 1/100, \leq 1/10$), très fréquent ($\geq 1/10$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Très rare	Choc anaphylactique pouvant inclure un œdème de Quincke, un bronchospasme et un érythème, accompagnés d'une hypotension artérielle sévère.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Acidose métabolique ⁽⁸⁾ , hyperkaliémie ⁽⁸⁾ , hyperlipidémie ⁽⁸⁾ .
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Humeur euphorique ⁽⁹⁾ , abus ⁽⁹⁾ et pharmacodépendance au propofol.
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées au réveil.
	Rare	Mouvements de type épileptiforme incluant opisthotonos et crises convulsives au cours de l'induction, de l'entretien ainsi que du réveil.
	Très rare	Une phase non vigile peut être aussi observée.
	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Mouvements involontaires.
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie ⁽⁵⁾ .
	Rare	Asystolie ⁽⁵⁾ .
	Très rare	Œdème pulmonaire.
	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Insuffisance cardiaque. Arythmie cardiaque ⁽⁸⁾ , ⁽¹⁰⁾ .
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension pouvant être sévère ^{(2)a} .
	Peu fréquent	Thrombopénie ⁽³⁾ .
	Très rare	Complications veineuses locales au lieu d'injection du produit ⁽⁴⁾ .
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Apnée transitoire pendant l'injection.
	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Dépression respiratoire (dose dépendante).

Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées et vomissements au réveil.
	Très rare	Pancréatite.
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Hépatomégalie ⁽⁸⁾ , hépatite ⁽¹⁴⁾ , insuffisance hépatique aiguë ⁽¹⁴⁾ .
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare ⁽¹²⁾	Urticaire ⁽⁷⁾ .
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Rhabdomyolyse ⁽⁶⁾ ⁽⁸⁾ .
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Modification de la coloration des urines à la suite d'administration prolongée de propofol.
	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Insuffisance rénale ⁽⁸⁾ .
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Désinhibition sexuelle.
	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Priapisme.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au lieu d'injection ⁽¹⁾ .
	Très rare	Nécrose des tissus ⁽¹³⁾ suite à une administration extravasculaire accidentelle.
	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Douleur locale, gonflement suite à une administration extravasculaire accidentelle.
Investigations	Fréquence indéterminée ⁽¹²⁾	Syndrome de Brugada ⁽⁸⁾ , ⁽¹¹⁾ .
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très rare	Fièvre post-anesthésique.

⁽¹⁾ La douleur peut être largement atténuée en utilisant les grosses veines de l'avant-bras et du pli du coude. Chez l'enfant, la douleur est encore plus fréquente que chez l'adulte surtout lorsque l'injection est faite dans une petite veine de la main ou du poignet, elle est moindre dans une veine du pli du coude ou de l'avant-bras. Avec PROPOFOL KABI 10 mg/mL, la douleur locale peut être aussi minimisée par la co-administration de lidocaïne.

⁽²⁾ (Voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

⁽³⁾ En administration réitérée, imputée au vecteur lipidique.

⁽⁴⁾ Les complications veineuses locales à l'injection sont exceptionnelles. Les extravasations accidentelles observées, de même que les études animales, n'ont montré qu'une réaction tissulaire minime. L'injection intra-artérielle chez l'animal n'a pas entraîné de complications tissulaires, localement et en aval.

⁽⁵⁾ Quelques cas de bradycardies, parfois sévères et d'asystolie ont été rapportés.

⁽⁶⁾ Lors de l'administration de propofol pour la sédation en unités de soins intensifs à des doses supérieures à 4 mg/kg/h.

⁽⁷⁾ En raison de la présence d'huile de soja raffinée, risque de survenue de réaction d'hypersensibilité.

⁽⁸⁾ Effets associés caractérisant le syndrome de perfusion du propofol pouvant survenir chez des patients gravement malades ayant des facteurs de risques multiples d'apparition de ces événements (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

⁽⁹⁾ Abus de propofol notamment chez les professionnels de santé.

⁽¹⁰⁾ Insuffisance cardiaque d'évolution rapide chez les adultes (dans certains cas avec issue fatale). Dans ces cas, l'insuffisance cardiaque ne répondait généralement pas au traitement par un agent inotrope.

⁽¹¹⁾ Syndrome de Brugada (ECG de type sus-décalage du segment ST avec aspect en dôme).

⁽¹²⁾ Fréquence indéterminée car ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles.

⁽¹³⁾ Des nécroses ont été rapportées lorsque la viabilité des tissus était altérée.

⁽¹⁴⁾ 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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

Surdosage

Un surdosage accidentel provoquerait vraisemblablement une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

La dépression respiratoire sera traitée par assistance respiratoire et oxygène. La dépression cardiovasculaire par mise en position déclive et, si elle est accentuée, par remplissage vasculaire et analeptiques cardiovasculaires.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

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

a) Le propofol (2, 6 diisopropylphénol) est un anesthésique général d'action rapide (délai d'environ 30 secondes), de courte durée et permettant un contrôle facile du niveau d'anesthésie et un réveil généralement rapide. Son mécanisme d'action est mal connu.

Toutefois, le propofol semble provoquer des effets sédatifs/anesthésiques par la modulation positive de la fonction inhibitrice du neurotransmetteur GABA activé par la fixation du récepteur GABA_A.

Une chute de la pression artérielle systolique et moyenne et de légères variations du rythme cardiaque sont généralement observées lors de l'administration de propofol pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie. Néanmoins, la fréquence de variations hémodynamiques indésirables au cours de l'entretien est faible.

Le propofol réduit le débit sanguin cérébral, la pression intracrânienne et le métabolisme cérébral. Cette réduction de la pression intracrânienne est plus importante chez les patients ayant une pression intracrânienne initialement élevée.

Le réveil suivant l'anesthésie est généralement rapide sans queue d'anesthésie.

Aux concentrations habituellement rencontrées au plan clinique, le propofol n'inhibe pas la synthèse des hormones corticosurréaliennes.

Des études limitées sur la durée d'anesthésie induite par le propofol chez l'enfant ont montré un maintien de la sécurité d'emploi et de l'efficacité pendant une durée pouvant atteindre 4 heures. Les données issues de la littérature sur son utilisation chez l'enfant décrivent une utilisation de ce médicament lors d'interventions prolongées avec un maintien de la sécurité d'emploi et de l'efficacité.

b) Agent de sédation : le propofol possède un effet hypnotique et peut être administré en association avec divers analgésiques et myorelaxants.

Propriétés pharmacocinétiques

La décroissance plasmatique du propofol se fait en 3 phases, ce qui correspond en fait, à 3 demi-vies :

- chez l'adulte (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 3,0 mg/kg

*T ½ alpha	2,8 min
*T ½ bêta	31 min
*T ½ gamma	355 min

- chez l'enfant (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 2,5 mg/kg

*T ½ alpha	4,1 min
*T ½ bêta	56 min
*T ½ gamma	735 min

- chez le nourrisson (valeurs moyennes) avec une posologie de propofol = 4,0 mg/kg

*T ½ alpha	4,1 min
*T ½ bêta	25 min
*T ½ gamma	320 min

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES

	Vol de distribution (L)	Clairance plasmatique (L/min)	T1/2 gamma (min)
ANESTHESIE			
Nourrisson	0,95 l/kg	0,049 l/kg	320
Enfant	0,72 l/kg	0,03 l/kg	735
Adulte	18,9	1,77	355
SEDATION REANIMATION			
Adulte		2,27	1353

Le propofol se distribue largement dans l'organisme et s'élimine rapidement (clairance totale : 1,5 à 2 litres/min). L'élimination s'effectue par métabolisme essentiellement au niveau du foie où elle est dépendante du débit sanguin hépatique. Le propofol est transformé en conjugués inactifs et en dérivés quinoliniques correspondants qui sont excrétés dans l'urine.

Après une dose unique intraveineuse de 3 mg/kg, la clairance du propofol par kg de poids corporel augmente avec l'âge comme suit :

la clairance médiane a été considérablement diminuée chez le nouveau-né âgé de moins de 1 mois (n = 25) (20 mL/kg/min) comparativement à des enfants plus âgés (n = 36, fourchette

d'âge entre 4 mois et 7 ans). De plus, la variabilité interindividuelle est considérable chez les nouveau-nés (3,7-7,8 mL/kg/min). Les données limitées de cet essai clinique montrant une grande variabilité interindividuelle, aucune recommandation de dose ne peut être donnée dans cette catégorie d'âge.

La clairance médiane du propofol chez les enfants plus âgés après une dose unique de 3 mg/kg en bolus a été de :

- 37,5 mL/min/kg (4-24 mois) (n = 8),
- 38,7 mL/min/kg (11-43 mois) (n = 6),
- 48 mL/min/kg (1-3 ans) (n = 12),
- 28,2 mL/min/kg (4-7 ans) (n = 10),

comparativement à celle des adultes qui est de 23,6 mL/min/kg (n = 6).

Pour les interventions d'une durée supérieure à 1 heure, il peut apparaître un risque d'accumulation, avec prolongation des effets sédatif et anesthésique. Les taux sanguins de propofol peuvent être plus élevés en présence de fentanyl.

Données de sécurité préclinique

Des études publiées chez l'animal (y compris chez les primates) ont mis en évidence que l'utilisation d'agents anesthésiques, à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée, pendant la période de croissance cérébrale rapide ou de synaptogenèse, entraîne une perte de cellules dans le cerveau en développement pouvant être associée à des déficiences cognitives prolongées. La pertinence de ces observations non-cliniques pour une utilisation chez l'homme n'est pas connue.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

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

Incompatibilités

L'atracurium et le mivacurium ne doivent pas être administrés sur la même ligne de perfusion que PROPOFOL KABI sans nettoyage et rinçage de celle-ci au préalable.

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

3 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement. Comme pour toutes les émulsions lipidiques, les systèmes d'administration de PROPOFOL KABI non dilué doivent être remplacés après douze heures.

Après dilution : le produit doit être utilisé immédiatement. L'administration doit être terminée dans les 6 heures qui suivent la dilution.

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 10.

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

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

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

PROPOFOL KABI 10 mg/mL ne doit pas être mélangé avant administration avec des solutions injectables ou pour perfusion autres que des solutions injectables de glucose 50 mg/mL (5%) ou de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) ou de lidocaïne 10 mg/mL (1%) sans conservateurs.

La dilution maximale ne doit pas excéder 1 volume de PROPOFOL KABI avec 4 volumes de solution injectable de glucose 50 mg/mL (5%) m/v ou de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) (Concentration minimale finale 2 mg de propofol /mL). Le mélange doit être préparé aseptiquement (conditions dûment contrôlées et validées) immédiatement avant l'administration et doit obligatoirement être administré au maximum dans les 6 heures suivant la préparation (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

La concentration finale de propofol ne doit pas être inférieure à 2 mg/mL.

L'administration concomitante de solutions injectables de glucose 50 mg/mL (5%), de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9%) ou de chlorure de sodium 1,8 mg/mL (0,18%) avec glucose 40 mg/mL (4%) avec PROPOFOL KABI doit être réalisée en utilisant un site d'adjonction en Y proche du site d'injection.

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

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX

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

- 34009 550 665 1 4 : 20 mL en ampoule (verre). Boîte de 5.
- 34009 550 665 8 3 : 50 mL en flacon (verre). Boîte de 10.
- 34009 550 666 3 7 : 100 mL en flacon (verre). Boîte de 10.

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

11 Juillet 2019 / 27 Novembre 2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

8 août 2024

