



Il est recommandé de considérer les taux sanguins de lipides si propofol est administré à des patients connus pour avoir présenté des troubles lipidiques. L'administration de propofol doit être arrêtée 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 partie de la formule de propofol; 1,0 ml de Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) contient 0,1 g de lipide.

#### Précautions supplémentaires

Il convient d'être prudent lors du traitement des patients atteints de maladie mitochondriale. Les effets de ces patients sur l'efficacité peuvent être exacerbés au cours de l'anesthésie, de la 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 identiques.

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) ne contient aucun conservateur animal ou végétal. Les effets de ces patients sur l'efficacité peuvent être exacerbés au cours de l'anesthésie, de la 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 identiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium dans 100 ml, et est donc considéré « 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 epidurales et avec les prémedications communément utilisées, les agents bloquant les neuromusculaires, les anesthésiques par inhalation et les analgésiques, auxquels il peut potentiellement interagir. Il n'a pas été rencontré.

Des doses plus faibles de propofol peuvent être nécessaires lorsqu'il s'agit d'une anesthésie générale ou une sedation est utilisée en tant qu'adjonction à des techniques anesthésiques régionales. Une hypotension profonde a été rapportée suite à l'induction de l'anesthésie au propofol chez les patients sous-sédation.

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

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

##### Grossesse

L'impact du propofol pendant la grossesse n'a pas été démontré.

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

Par conséquent, le propofol ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Il n'est clairement pas démontré que le propofol ne barre pas la place à d'autres substances associées à une dépression néonatale. Le propofol peut cependant être utilisé pendant une interruption de grossesse.

##### Allaitement

Les études portant sur l'allaitement ont montré que le propofol était excreté en petite quantité dans le lait maternel. Par conséquent, les mères devront cesser d'allaiter et jeter leur lait pendant 24 heures après l'administration du propofol.

#### 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, comme la conduite d'un véhicule ou d'une machine, peuvent être altérées pendant un certain temps après l'utilisation de propofol.

L'intoxication induite par le propofol n'est en général plus détectable au-delà de 12 heures (voir la section 4.4).

#### 4.8 Effets indésirables

L'importance relative de l'anesthésie ou de la sedation avec le propofol sont en général associés 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 et la dépression respiratoire.

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

Les effets indésirables sont répertoriés selon leur fréquence comme suit:

Très fréquent ( $\geq 1 / 10$ )

Fréquent ( $\geq 1 / 100, < 1 / 10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1 / 1000, < 1 / 100$ )

Très rare ( $< 1 / 10000$ )

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

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

Par conséquent, le propofol ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Il n'est clairement pas démontré que le propofol ne barre pas la place à d'autres substances associées à une dépression néonatale. Le propofol peut cependant être utilisé pendant une interruption de grossesse.

##### Troubles généraux et anomalies au site d'injection

Le propofol est un produit qui peut entraîner des réactions d'hypersensibilité, comme l'hypotension et la dépression respiratoire.

Abus médicamenteux et dépendance: médicamenteusement au propofol, le plus souvent par les professionnels de la santé.

Une nérose a été rapportée lorsque les tissus ont été endommagés.

Déclarations des effets indésirables suspects

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent faire rapport tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Bolte Postkasten 97, B-1000 Bruxelles/Madou/Internet: www.notifieuneffetindesirable.be e-mail : ad@afmps.be

4.9 Surdose

Le surdosage accidentel du produit est susceptible de provoquer une dépression cardio-respiratoire. La dépression respiratoire doit être traitée

par ventilation artificielle avec de l'oxygène. La dépression cardiovasculaire sera traitée par mise en position décubitus et, si elle est grave, par l'emploi de substituts du plasma sanguin et d'agents hypertoniques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOCOLOGIQUES

Classe pharmaco-thérapeutique: autres anesthésiques généraux, ATC-Code ATC: J01AX10.

Mécanisme d'action, effet pharmacodynamique

Suite à l' injection IV de Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml), l'effet hypnotique survient rapidement. Selon le début d'injection, le délai d'induction de l'anesthésie est de 30 à 40 secondes. La durée d'action du produit, suite à l' injection d'un bolus unique, est breve en raison de son métabolisme rapide et de son excretion rapides (4 à 6 minutes).

Avec la posologie recommandée, aucun accumulation du propofol notable au plan clinique n'a été notée après injection du produit en bolus répétés et en perfusions.

Les patients représentent rapidement conscience.

Une bradycardie et une hypotension se produisent occasionnellement lors de l' administration de l'anesthésie, mais ce n'est pas dû au métabolisme actif du propofol. La situation cardio-vasculaire revient habituellement à la normale lors du 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 limitées de l'utilisation chez l'enfant documentent l'utilisation pour des procédures prolongées sans changement dans la sécurité ou l'efficacité.

5.2 Propriétés pharmacochimiques

Distribution

Après l' injection IV, 98 % environ du propofol se fixe aux protéines plasmatiques.

Suite à l' administration en bolus IV, le taux sanguin initial du propofol diminue rapidement en raison de la répartition rapide vers les différents compartiments (phase I). La demi-vie de répartition est, d'après les calculs effectués, de 2 à 4 minutes.

Lors de l'élimination, la diminution des concentrations stables est plus lente et dépend de l'absorption. L'effet hypnotique est alors dominé par 50 à 60 minutes. Par contre, une troisième compartiment profond manifeste, celle-ci représentant la distribution du propofol à partir des tissus faiblement irrigués.

Propofol a un volume de répartition très large. Le volume central de répartition est compris entre 0,7 et 0,9 kg/kg de masse corporelle; le volume de répartition équilibrée est compris entre 1,8 et 5,3 kg/kg de masse corporelle.

Biotransformation

Le propofol est principalement métabolisé dans le foie pour former des glucuronides de propofol ainsi que des glucurononconjugués inactifs et des sulfuroconjugués et leurs quinols correspondants. Tous les métabolites sont inactifs.

Elimination

Le propofol est rapidement éliminé de l'organisme (clairance totale: 1,5 - 2 litres/min). L'élimination se fait par métabolisme, principalement par le foie, où elle dépend des débits sanguins. Environ 88 % de la dose administrée est excretée dans les urines sous la forme de métabolites. Seul 0,3 % de cette dose est excreté sous forme inaltérée dans les urines.

Population pédiatrique

Après une injection IV de propofol à 2 mg/kg, avec une perfusion continue de 0,2 mg/kg/min, la clairance par le foie est augmentée par rapport à celle dans les urines.

Le débit sanguin des tissus de l'enfant est plus élevé que celui de l'adulte, ce qui entraîne une augmentation de la clairance moyenne.

La clairance moyenne était considérablement plus faible chez les enfants âgés de moins de 1 mois ( $n=25$ ) (20 mg/kg/min) comparé à des enfants plus âgés ( $n=36$ ), tranche d'âge 4 mois à 7 ans.

De plus, la variabilité interindividuelle était considérable chez les nouveaux-nés (valeurs de 3,7 - 78 mg/l/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 et par rapport à une perfusion continue de 0,2 mg/kg/min est approximativement 2 fois supérieure à celle dans les urines.

Les études de l'efficacité de l'anesthésie et de la sedation chez l'enfant ont montré que le propofol est efficace et sûre.

Ensuite, la clairance médiane du propofol chez les patients de l'âge scolaire (6-12 ans) est de 1,8 litres/min.

Enfin, la clairance médiane chez l'adolescent (13-17 ans) est de 2,1 litres/min.

En conclusion, la clairance médiane du propofol chez l'enfant est de 1,5 à 2 litres/min.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie, en administration répétée ou de gênotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude n'a été réalisée concernant la carcinogénèse.

5.4 Données de sécurité clinique

Les études effectuées chez l'homme, comme l'analyse de l'efficacité et de la sécurité, sont réalisées avec l'application de doses supérieures à celles recommandées.

5.5 Pharmakologische Eigenschaften

5.5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere allgemeine Anästhetika, ATC-Code: J01AX10.

Wirkungsmechanismus, pharmakodynamische Wirkung

Nach intravenöser Injektion von Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) ist eine Bürste, ein Trophäenzähler, eine Spritzenpumpe oder eine volumetrische Pumpe zur Kontrolle der Infusionsrate einzusetzen, um die verschleimige Ablösung des Infusionssystems verhindern, müssen verworfen werden.

Infusion von verdünntem Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) Infusion aus einem Infusionsystem 12 Stunden nicht überschreiten. Spätestens 12 Stunden nach Beginn der Infusion muss das Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) vollständig abfließen. Wenn dies nicht der Fall ist, kann die restliche Reste von Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) durch eine weitere Reinfusion mit einem anderen Infusionsmedium, das nicht mit dem Infusionsmedium verträglich ist, ausgetauscht werden.

Die Verwendung von Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) darf nur in Krankenhäusern oder in ausgerüsteten ambulanten Einrichtungen von anästhesiologisch bzw. intensivmedizinisch ausgebildeten Ärzten verabreicht werden.

Der Herz-Kreislauf- und Atmungssystem

Bei Erwachsenen: Geräte zur Überwachung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen oder Kindern ab 1 Monat.

• Sedierung von betäubten Patienten über 16 Jahre im Rahmen einer Intensivbehandlung.

• Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen, allein oder in Kombination mit einer Lokal- oder Regionalanästhesie bei Erwachsenen oder Kindern ab 1 Monat.

• Sedierung während der Intensivbehandlung

Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) wird intravenös verabreicht. Die Dosierung wird individuell entsprechend der Reaktion des Patienten angepasst.

Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen

Propofol sollte mittels Infusion oder durch langsam Bolusverabreichung gegeben werden.

Embolie: Zur Verhinderung eines Embolies ist die Verabreichung von Propofol B. Braun 1% (10 mg/ml) in einem abgestimmten Rhythmus zu empfehlen.

• Bei Erwachsenen: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Neugeborenen: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Säuglingen: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Jugendlichen: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 1 Jahr: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 12 Monaten: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 18 Monaten: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 24 Monaten: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 3 Jahren: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 6 Jahren: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 12 Jahren: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 18 Jahren: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 24 Jahren: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 30 Jahren: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.

• Bei Kindern unter 40 Jahren: Eine Bolusgabe von 10 mg/kg über 10 Sekunden.