

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr PROPOFOL INJECTION

Propofol Injectable émulsion

Emulsion : 10 mg / mL (1% p/v)

Intraveineuse USP

Anesthésique général

CODE ATC : N01AX10

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112
Ottawa, ON, K2E 1A2

Date d'approbation initiale:
08 mars 2022

Date de révision :
16 août 2024

Numéro de contrôle de la soumission : 284594

CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETAGE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	08/2024
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas répertoriées.

PART I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	12
4.4 Administration.....	13
5 SURDOSAGE.....	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
7.1 Populations particulières.....	18
7.1.1 Femmes enceintes.....	18
7.1.2 Allaitement maternel.....	18
7.1.3 Pédiatrie.....	18
7.1.4 Personnes âgées.....	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	19
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	19
8.2 Effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques.....	20
8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie.....	22
8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques.....	22
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	24
9.3 Interactions médicamenteuses - Comportement.....	24
9.4 Interactions entre les médicaments.....	24
9.5 Interactions médicament-aliment.....	25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	25
9.7 Effets du médicament sur les tests de laboratoire.....	25

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamique	25
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET DISPOSITION.....	28
12	INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		29
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
14	ESSAIS CLINIQUES.....	29
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	29
17	MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI.....	33
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT		34

PART I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PROPOFOL INJECTION (propofol), est indiqué pour:

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

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

PROPOFOL INJECTABLE, lorsqu'il est administré par voie intraveineuse comme indiqué, peut servir à l'induction et au maintien de la sédation conjointement avec une anesthésie locale/régionale chez les patients **adultes** soumis à une intervention chirurgicale. PROPOFOL INJECTABLE peut aussi être utilisé aux fins de sédation lors des démarches diagnostiques chez les **adultes** (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

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

1.1 Enfants

Enfants (3 à ≤ 18 ans) : PROPOFOL INJECTABLE est indiqué comme anesthésique uniquement chez les enfants de 3 ans et plus.

PROPOFOL POUR INJECTION n'est pas indiqué pour la sédation ou pendant les procédures chirurgicales / de diagnostic chez les enfants de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients. (voir 7.1.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). (voir 2 CONTRE-INDICATIONS)

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 55 ans) : Il faut administrer aux patients âgés des doses réduites de propofol en fonction de leur âge et de leur état physique (voir 7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

2 CONTRE-INDICATIONS

PROPOFOL INJECTABLE (propofol) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité ou une allergie à ce médicament, aux émulsions lipidiques ou à tout autre ingrédient de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, (y compris les œufs ou les produits à base d'œufs, et le soja ou les produits à base de soja), ou à un composant du contenant.

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- pour la sédation des enfants de 18 ans et moins qui reçoivent des soins intensifs (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
- lorsque la sédation ou l'anesthésie générale sont contre-indiquées.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour l'anesthésie générale ou la sédation en cas de procédures chirurgicales / de diagnostic, PROPOFOL POUR INJECTION (émulsion injectable de propofol) doit être administrée uniquement par des personnes formées à l'administration d'une anesthésie générale et non impliquées dans la réalisation de la procédure chirurgicale / de diagnostic. Les patients doivent être surveillés en permanence et des installations pour le maintien de voies respiratoires libres, une ventilation artificielle, l'enrichissement en oxygène et la réanimation circulatoire doivent être immédiatement disponibles.

Pour la sédation des patients adultes intubés ventilés mécaniquement des USI, PROPOFOL POUR INJECTION (émulsion injectable de propofol) ne doit être administré que par des personnes formées à l'anesthésie générale ou aux soins intensifs.

Comme avec les autres anesthésiques généraux, l'administration de PROPOFOL POUR INJECTION (émulsion injectable de propofol) sans soins respiratoires peut engendrer des complications respiratoires fatales.

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

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

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

PROPOFOL POUR INJECTION ne doit pas être co-administré dans le même cathéter intraveineux avec du sang ou du plasma car la compatibilité n'a pas été établie. Les tests in vitro ont montré que des agrégats du composant globulaire du véhicule de l'émulsion se sont produits avec le sang / plasma / sérum d'humains et d'animaux. L'importance clinique n'est pas connue.

Les bloquants neuromusculaires, atracurium et mivacurium, ne doivent pas être administrés par la même ligne intraveineuse que PROPOFOL POUR INJECTION, sans rinçage préalable.

L'administration de PROPOFOL POUR INJECTION doit être initiée sous forme de perfusion continue et les changements du débit d'administration doivent être effectués lentement (>5 minutes) afin de minimiser l'hypotension et d'éviter un surdosage aigu.

Étant donné que PROPOFOL POUR INJECTION est formulé dans une émulsion huile-eau, il faut surveiller les patients pour une lipémie. L'administration de PROPOFOL POUR INJECTION doit être ajustée si la graisse n'est pas adéquatement éliminée du corps. Une réduction de la quantité des lipides administrés en concomitance est indiquée pour compenser la quantité de lipides perfusée dans le cadre de la formulation de PROPOFOL POUR INJECTION ; 1 ml de PROPOFOL POUR INJECTION contient environ 0,1 g de graisse (1,1 kcal).

Il faut veiller à minimiser la douleur lors de l'administration du propofol chez les adultes et les enfants. La douleur locale transitoire pendant l'injection intraveineuse peut être réduite par une injection antérieure de lidocaïne i.v. (1 ml d'une solution à 1%).

Il a été rapporté que l'utilisation concomitante de midazolam prolonge l'anesthésie et réduit la fréquence respiratoire. (Voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, interactions entre les médicaments).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

INDUCTION DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

Comme avec la plupart des anesthésiques, les effets de PROPOFOL INJECTABLE peuvent être potentialisés chez les patients à qui l'on a donné des sédatifs i.v. ou des narcotiques en prémédication peu avant l'induction.

Adultes (< 55 ans) :

La plupart des adultes de moins de 55 ans et dans les classes ASA I et II auront probablement besoin de 2,0 à 2,5 mg/kg de propofol en induction sans prémédication ou avec des benzodiazépines orales ou des narcotiques intramusculaires en prémédication. Lors de l'induction, on doit ajuster PROPOFOL INJECTABLE (environ 40 mg toutes les 10 secondes par bolus ou perfusion) en tenant compte de la réponse du patient jusqu'à l'apparition des signes cliniques d'anesthésie générale.

Personnes âgées, affaiblies et de classe ASA III ou IV

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

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

Enfants (3 à 18 ans) :

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

Enfants (< 3 ans) :

PROPOFOL POUR INJECTION n'est pas indiqué pour l'induction de l'anesthésie chez les enfants âgés de moins de 3 ans.

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

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

MAINTIEN DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE

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

Pour contrôler le débit de perfusion de PROPOFOL INJECTABLE, il faut se servir de compte-gouttes, de pousse-seringues ou de pompes volumétriques

Perfusion continue

L'administration de 0,10 à 0,20 mg/kg/min (6 à 12 mg/kg/h) de PROPOFOL INJECTABLE par perfusion à débit variable avec 60 à 70 % de protoxyde d'azote et d'oxygène procure une anesthésie aux patients soumis à une chirurgie générale. La perfusion de maintien de PROPOFOL INJECTABLE doit commencer immédiatement après la dose d'induction pour fournir une anesthésie satisfaisante ou continue pendant la phase d'induction.

Au cours de la période initiale qui suit l'induction, il faut habituellement recourir à des débits plus élevés de perfusion (0,15 à 0,20 mg/kg/min; 9 à 12 mg/kg/h) pendant les 10 à 15 premières minutes. Par la suite, on devrait réduire le débit de perfusion de 30 à 50 % au cours de la première demi-heure de maintien. On peut réagir à toute modification des signes vitaux (augmentation du pouls, de la tension artérielle, transpiration et/ou larmolement) indicatrice de réaction au stimulus chirurgical ou de diminution de l'anesthésie en administrant des bolus fractionnés de 25 mg (2,5 mL) à 50 mg (5,0 mL) de PROPOFOL INJECTABLE et/ou en augmentant le débit de perfusion. Si les modifications des signes vitaux ne sont pas sous contrôle au bout de 5 minutes, il faut recourir à d'autres moyens pour y arriver, tels que l'administration de narcotiques, de barbituriques, de vasodilatateurs ou par l'inhalation de gaz.

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

Il faut toujours ajuster les débits de perfusion à la baisse en l'absence de signes cliniques d'anesthésie légère, jusqu'à l'obtention d'une faible réponse au stimulus opératoire, afin d'éviter d'administrer PROPOFOL INJECTABLE à un débit plus élevé que nécessaire sur le plan clinique. Règle générale, pendant la phase de maintien, on devrait s'en tenir à des débits variant entre 0,05 et 0,10 mg/kg/min pour permettre un réveil optimal.

Au cours d'une anesthésie cardiaque, quand PROPOFOL INJECTABLE est utilisé comme produit principal, les débits de perfusion pour le maintien de l'anesthésie ne doivent pas être inférieurs à 0,10 mg/kg/min, et il faut y ajouter une dose analgésique d'opioïde en administration continue. Lorsqu'un opioïde est utilisé comme produit principal, les débits d'administration de PROPOFOL INJECTABLE pour le maintien de l'anesthésie ne doivent pas être inférieurs à 0,05 mg/kg/min. Des doses plus fortes de PROPOFOL INJECTABLE permettent de diminuer les doses d'opioïdes nécessaires.

Chez les enfants (>3 ans), le débit d'administration moyen varie considérablement, mais un débit de 0,10 à 0,25 mg/kg/min (6 à 15 mg/kg/h) devrait permettre d'obtenir une anesthésie satisfaisante. Par la suite, le débit de perfusion peut être réduit en fonction de la réponse du

patient et de l'administration concomitante d'autres médicaments.

Bolus intermittents

En cas de chirurgie générale, on peut administrer des doses fractionnées de 25 mg (2,5 mL) à 50 mg (5,0 mL) de PROPOFOL INJECTABLE avec du protoxyde d'azote. Les injections fractionnées se donnent quand des modifications des signes vitaux indiquent une réponse au stimulus chirurgical ou un affaiblissement de l'anesthésie.

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

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

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

Perfusion : Perfusion à débit variable ajustée jusqu'à l'obtention de l'effet clinique désiré	
Adultes de < 55 ans	En général, de 0,10 à 0,20 mg/kg/min (6 à 12 mg/kg/h).
Personnes âgées, affaiblies et/ou de classe ASA III ou IV	En général, de 0,05 à 0,10 mg/kg/min (3 à 6 mg/kg/h).
Anesthésie cardiaque	La plupart des patients ont besoin de : <ul style="list-style-type: none">• PROPOFOL INJECTABLE comme produit principal avec un opioïde comme deuxième produit - de 0,10 à 0,15 mg/kg/min (6 à 9 mg/kg/h).• Une faible dose de PROPOFOL INJECTABLE avec un opioïde comme produit principal – de 0,05 à 0,10 mg/kg/min (3 à 6 mg/kg/h).
<i>Patients en neurochirurgie</i>	En général, de 0,10 à 0,20 mg/kg/min (6 à 12 mg/kg/h).
Enfants de 3 à 18 ans	En général, de 0,10 à 0,25 mg/kg/min (6 à 15 mg/kg/h).

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

SÉDATION À DES FINS CHIRURGICALES OU DIAGNOSTIQUES

Pendant la sédation, il faut faire attention aux effets cardiorespiratoires de PROPOFOL POUR INJECTION. Une hypotension, une apnée, une obstruction des voies respiratoires et/ou une désaturation en oxygène peuvent se produire, en particulier lors d'une injection bolus rapide. Pendant l'initiation de la sédation, les techniques de perfusion lente ou d'injection lente sont préférables à l'administration d'un bolus rapide, et lors du maintien de la sédation, une perfusion à débit variable est préférable à l'administration d'un bolus intermittent afin de minimiser les effets cardiorespiratoires indésirables. Chez les patients âgés, affaiblis ou autres patients ASA III ou IV, l'administration d'une dose bolus rapide

(unique ou répétée) ne doit pas être utilisée pour la sédation (Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Adultes

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

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

Induction de la sédation

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

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

Perfusion : pour induire la sédation, administrer une perfusion de PROPOFOL INJECTABLE à un débit de 0,066 à 0,100 mg/kg/min (4,0 à 6,0 mg/kg/h) et l'ajuster selon le degré de sédation désiré tout en surveillant de près la fonction respiratoire.

Maintien de la sédation

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

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

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

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

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

Personnaliser la dose et le débit d'administration et ajuster en fonction de l'effet clinique désiré.	
<i>Adultes de < 55 ans</i>	Les patients auront probablement besoin de 0,5 à 1,0 mg/kg administré en 3 à 5 minutes pour l'induction de la sédation, suivi de 0,025 à 0,075 mg/kg/min (1,5 à 4,5 mg/kg/h) pour le maintien de la sédation.
<i>Personnes âgées, affaiblies, hypovolémiques et/ou de classe ASA III ou IV</i>	Il peut être nécessaire de réduire la dose et le débit d'administration d'environ 20 à 30 % chez ces patients (on trouvera des détails dans la section précédente).
<i>Enfants de < 18 ans</i>	Il n'est pas indiqué d'utiliser PROPOFOL INJECTABLE à des fins de sédation chez les enfants de moins de 18 ans, lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques, car l'efficacité et l'innocuité du produit n'ont pas été établies dans ces cas (voir 1.1 INDICATIONS, Enfants et 2 CONTRE-INDICATIONS).

INDUCTION ET MAINTIEN DE LA SÉDATION DANS LES USI CHEZ LES PATIENTS ADULTES SOUMIS À UNE INTUBATION ET À UNE VENTILATION ASSISTÉE

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

Adultes

Pour les patients adultes dans les USI soumis à une intubation et à une ventilation assistée, on doit induire la sédation lentement avec une perfusion continue afin de l'ajuster en fonction des effets cliniques désirés et de minimiser l'hypotension. Lorsque cela est indiqué, il faut commencer l'induction de la sédation à 0,005 mg/kg/min (0,3 mg/kg/h). On doit augmenter graduellement le débit de perfusion de 0,005 à 0,010 mg/kg/min (0,3 à 0,6 mg/kg/h) à la fois jusqu'à l'obtention du niveau de sédation désiré. Il faut attendre au moins 5 minutes entre les ajustements pour permettre au produit d'atteindre son effet maximal.

La plupart des patients adultes ont besoin d'un débit de maintien entre 0,005 et 0,050 mg/kg/min (0,3 à 3,0 mg/kg/h). L'administration de PROPOFOL INJECTION pour la sédation en soins intensifs chez les patients adultes ne doit pas dépasser 4 mg/kg/heure. Il faut réduire la dose de PROPOFOL INJECTABLE chez les patients qui ont reçu de fortes doses de narcotiques. Comme pour les autres sédatifs, la posologie varie d'un patient à l'autre et peut évoluer avec le temps (voir Tableau 4 : Guide posologique pour l'induction et le maintien de la sédation dans les USI chez les patients adultes soumis à une intubation et à une ventilation assistée).

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

Enfants de moins de 18 ans

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

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

La posologie et le débit de la perfusion doivent être individualisés :	
<i>Adult Patients</i>	<ul style="list-style-type: none">• Pour l'induction, la plupart des patients ont besoin d'une perfusion de 0,005 mg/kg/min (0,3 mg/kg/h) pendant au moins 5 minutes. On peut rajouter des doses supplémentaires de 0,005 à 0,010 mg/kg/min (0,3 à 0,6 mg/kg/h) administrées en 5 à 10 minutes jusqu'à l'obtention de l'effet de sédation désiré. L'administration de PROPOFOL INJECTABLE pour la sédation d'adultes en USI ne devrait pas dépasser 4 mg/kg/heure.• Pour le maintien, la plupart des patients ont besoin de 0,005 à 0,050 mg/kg/min (0,3 à 3,0 mg/kg/h).• L'administration prolongée de propofol aux patients qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été évaluée.

4.3 Reconstitution

Dilution avant l'administration

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

Mélange préalable avec l'alfentanil

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

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

L'atracurium et le mivacurium, deux inhibiteurs neuromusculaires, ne doivent pas être administrés par la même tubulure i.v. que PROPOFOL INJECTABLE, sans rinçage

4.4 Administration

Techniques de manipulation

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

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

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

PROPOFOL INJECTABLE est réservé à un usage unique et est destiné à un seul patient.

Dans le cas d'une fiole utilisée pour la perfusion, il faut jeter le contenant de PROPOFOL INJECTABLE et la tubulure de perfusion ou les remplacer en respectant les normes établies à la fin de l'intervention ou après 12 heures, selon l'éventualité qui se présente la première. (Pour utiliser PROPOFOL INJECTABLE dilué, voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution).

Ajout à un cathéter i.v. déjà installé

La compatibilité de propofol lors de son administration concomitante avec du sang/sérum/plasma n'a pas encore été établie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités). On a déterminé que PROPOFOL INJECTABLE est compatible avec les solutés i.v. suivants dans un cathéter i.v. déjà en fonction :

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

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

5 SURDOSAGE

À ce jour, aucune information spécifique sur le traitement d'urgence d'un surdosage n'est

disponible. En cas de surdosage accidentel, il faut interrompre immédiatement l'administration de PROPOFOL INJECTABLE (propofol). Le surdosage provoquera probablement une dépression cardio-respiratoire, que l'on pourra traiter avec de l'oxygène par ventilation artificielle. En cas de dépression cardiovasculaire, il peut s'avérer nécessaire de repositionner le patient en surélevant ses jambes, d'augmenter le débit de perfusion de liquides i.v. et, dans les cas graves, d'administrer des solutions de remplissage vasculaire et/ou des vasopresseurs.

Pour traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Émulsion / 10 mg/ml, (1% p / v)	Huile de soja, glycérine, phospholipides d'œuf, édétate disodique, hydroxyde de sodium, eau pour injection

Composition

PROPOFOL INJECTABLE (propofol) est une émulsion blanche oléo-aqueuse exempte de grosses gouttes d'huile. Chaque mL contient 10 mg de propofol pour administration IV. En plus de l'ingrédient actif propofol, le produit contient les éléments suivants : huile de soja (100 mg/mL), glycérol (22,5 mg/mL), phospholipides d'œuf (12 mg/mL), édétate disodique (0,055 mg/mL) et de l'eau pour injection avec de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH. C'est un produit isotonique dont le pH se situe entre 6,0-8,5.

Formes posologiques et conditionnement

PROPOFOL POUR INJECTION est disponible sous forme de PROPOFOL POUR INJECTION 1% p/v dans des bouteilles en verre de 20 ml, 50 ml et 100 ml pour perfusion unique uniquement. Chaque flacon contient 10 mg/ml de propofol.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

stéroïdes, inotropes et/ou propofol.

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

Les patients doivent faire l'objet d'un suivi postopératoire après l'exposition au PROPOFOL INJECTABLE, le cas échéant, afin d'identifier les effets indésirables potentiels.

Cardiovasculaires

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

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

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

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

Anesthésie cardiaque

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

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

Dépendance / tolérance

Il existe des rapports d'abus de propofol à des fins récréatives ou à d'autres fins inappropriées, qui ont entraîné des décès et d'autres blessures. Des cas d'auto-administration de PROPOFOL POUR INJECTION par des professionnels de la santé, qui ont entraîné des décès et d'autres blessures, ont également été rapportés.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Système endocrinien/métabolisme

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

Hématologiques

PROPOFOL INJECTION contient de l'édétate disodique (EDTA) à 0,005 % p/v comme inhibiteur microbien. L'EDTA est un chélateur d'ions métalliques, dont le zinc. Il faut envisager d'administrer un supplément de zinc pendant l'administration prolongée de PROPOFOL INJECTION, en particulier chez les patients prédisposés à une carence en zinc, comme ceux qui souffrent de brûlures, de diarrhée et/ou de septicémie majeure.

Hépatiques/biliaires/pancréatiques

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

Immunitaire

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

Neurologiques

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

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

Ophtalmologique

Les résultats préliminaires chez des patients présentant une pression intraoculaire normale indiquent que l'anesthésie par propofol produit une diminution de la pression intraoculaire qui peut être associée à une diminution concomitante de la résistance vasculaire systémique.

Considérations peropératoires

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

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

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

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

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

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

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

Syndrome de Perfusion de Propofol (PRIS)

L'utilisation de injectable de propofol pour la sédation des patients adultes et pédiatriques dans les USI a été associée à une myriade de dérèglements métaboliques et de défaillances du système des organes, connue sous le nom de Syndrome de Perfusion de Propofol, qui ont

entraîné la mort.

Le syndrome est caractérisé par une acidose métabolique grave, une hyperkaliémie, une lipémie, une rhabdomyolyse, une hépatomégalie, une insuffisance rénale ou rénale. Le syndrome est le plus souvent associé à des perfusions prolongées à dose élevée (> 5 mg/kg/h pendant > 48h) mais a également été rapporté après des perfusions à dose élevée et de courte durée pendant une anesthésie chirurgicale. Les facteurs suivants semblent être des facteurs de risque majeurs prédisposant à la survenue de ces événements : diminution de l'apport en oxygène aux tissus ; lésion neurologique grave et / ou septicémie ; doses élevées d'un ou de plusieurs des agents pharmacologiques suivants : vasoconstricteurs, stéroïdes, inotropes et / ou propofol.

Rénaux

L'administration à long terme de propofol à des patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été évaluée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

PROPOFOL INJECTABLE ne doit pas être utilisé en obstétrique, y compris dans les cas d'accouchement par césarienne, parce que propofol traverse le placenta et peut être associé à une dépression néonatale. Les études sur les animaux ont montré une reprotoxicité. (Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction et toxicologie de la reproduction et du développement)

7.1.2 Allaitement maternel

PROPOFOL INJECTABLE n'est pas indiqué pour les femmes qui allaitent, car des rapports préliminaires indiquent que le produit passe dans le lait maternel, et les effets de l'absorption orale de petites quantités de propofol demeurent inconnus.

7.1.3 Pédiatrie

Enfants (≤ 18 ans) : En l'absence d'une expérience clinique suffisante, l'emploi de PROPOFOL INJECTABLE n'est pas recommandé pour l'anesthésie chez les enfants de moins de 3 ans (voir 1.1 INDICATIONS, Enfants et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PROPOFOL INJECTABLE n'est pas r indiqué pour la sédation ou pendant les interventions chirurgicales/diagnostiques chez les enfants de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients (voir INDICATIONS, Pédiatrie).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 55 ans) : Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets de propofol; il faut donc réduire la posologie de PROPOFOL INJECTABLE chez ces patient selon leur état de santé et réponse clinique (voir 10.3 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients âgés, affaiblis ou autres patients ASA III ou IV

Il faut faire preuve d'une extrême prudence lors de l'administration de PROPOFOL POUR INJECTION à des patients âgés, affaiblis ou à d'autres patients ASA III ou IV. Il ne faut pas administrer un bolus rapide (unique ou répétée) chez les patients âgés, affaiblis ou à d'autres patients ASA III ou IV pendant une anesthésie générale ou une sédation pour minimiser une dépression cardiorespiratoire indésirable, notamment une hypotension, une apnée, une obstruction des voies respiratoires et/ou une désaturation en oxygène.

L'âge est fortement corrélé à la chute de la pression artérielle. Chez les sujets âgés, l'incidence et le degré d'hypotension sont plus élevés que chez les sujets plus jeunes. Ainsi, une dose d'induction plus faible et un débit d'administration plus lent doivent être utilisés chez les personnes âgées (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut faire preuve d'une prudence particulière chez les patients âgés présentant une artériosclérose coronaire et/ou cérébrale sévère ; la réduction de la pression de perfusion peut altérer l'apport sanguin adéquat à ces organes.

Il n'existe pas assez de données concernant les effets cardiovasculaires du propofol lorsqu'il est utilisé pour l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie ou de la sédation chez les patients âgés, hypotendus, affaiblis ou autres patients ASA III et IV. Cependant, des informations limitées suggèrent que ces patients peuvent avoir des réponses cardiovasculaires plus profondes. Si le propofol est utilisé chez ces patients, il est recommandé d'utiliser une dose d'induction plus faible et un débit d'administration de maintien plus lent du médicament.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Anesthésie et sédation lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques

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

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

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

Lors des études cliniques sur la sédation, le profil d'effets indésirables associé à propofol était

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

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

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

Certains patients ont présenté de la fièvre postopératoire.

L'œdème pulmonaire est un effet secondaire possible associé à l'utilisation de PROPOFOL INJECTABLE.

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

Sédation dans les USI – Adultes

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

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

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

8.2 Effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent donc pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables du médicament lors d'une utilisation réelle.

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

patients à l'USI.

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

Système corporel	Trouble	Non à l'USI	USI
Nombre de patients		2588	127
cardiovasculaires	Hypotension	7,38%	31,50%
	Bradycardie	2,82%	3,94%
	Hypertension	2,82%	1,57%
	Arythmie	1,24%	0,79%
	Tachycardie	0,81%	3,15%
	Troubles cardiovasculaires	0,23%	2,36%
	Hémorragie	0,23%	1,57%
	Fibrillation auriculaire	0,15%	1,57%
	Arrêt cardiaque	0,12%	3,15%
	Tachycardie ventriculaire	0,08%	1,57%
digestifs	Nausées	14,57%	0%
	Vomissements	8,31%	0%
	Crampes abdominales	1,24%	0%
nerveux	Mouvements	4,44%	0%
	Céphalées	1,78%	0%
	Étourdissements	1,70%	0%
	Soubresauts	1,47%	0%
	Agitation	0,19%	2,36%
	Hypertension intracrânienne	0%	3,94%
métaboliques / nutritionnels	Hyperlipidémie	0,08%	5,51%
	Acidose	0,04%	1,57%
	Augmentation de la créatinine	0%	2,36%
	Augmentation de l'azote uréique dans le sang	0%	1,57%
	Hyperglycémie	0%	1,57%
	Hypernatrémie	0%	1,57%
	Hypokaliémie	0%	1,57%
respiratoires	Dyspnée	0,43%	1,57%
	Hypoxie	0,08%	6,30%
	Acidose	0%	1,57%
	Pneumothorax	0%	1,57%
Autres	Point d'injection :		
	Douleur	8,11%	0%
	Brûlure/picotements	7,77%	0%
	Fièvre	1,89%	2,36%
	Hoquet	1,78%	0%
	Toux	1,55%	0%
	Éruptions cutanées	1,20%	1,57%
	Anémie	0,35%	1,57%

8.2.1 Effets indésirables des essais cliniques – Pédiatrie

PROPOFOL POUR INJECTION est uniquement indiqué pour l'anesthésie chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

En général, le profil d'expérience indésirable des rapports de 506 patients pédiatriques ayant reçu propofol à partir de 6 jours de vie jusqu'à 16 ans dans les essais cliniques américains et canadiens sur l'anesthésie est similaire au profil établi avec propofol pendant l'anesthésie chez les adultes.

Bien qu'elle n'ait pas été rapportée comme un effet indésirable dans les essais cliniques, l'apnée est fréquemment observée chez les patients pédiatriques.

Bien que PROPOFOL POUR INJECTION ne soit pas indiqué pour la sédation ou pendant les procédures chirurgicales / de diagnostic chez les enfants de moins de 18 ans, un essai clinique randomisé et contrôlé évaluant la sécurité et l'efficacité de propofol par rapport aux agents sédatifs standards (SSA) chez les patients pédiatriques des unités de soins intensifs a été réalisé. Dans cette étude, 327 patients pédiatriques au total ont été randomisés pour recevoir soit propofol 2% (113 patients), propofol (109 patients) ou un AST (p.ex., lorazépam, hydrate de chloral, fentanyl, kétamine, morphine ou phénobarbital). Le traitement par propofol a été initié à un débit de perfusion de 5,5 mg/kg/h et titré au besoin pour maintenir la sédation à un niveau standardisé. Les résultats de l'étude ont montré une augmentation du nombre de décès chez les patients traités par propofol à 1% par rapport à ceux traités avec des AST. Au total, 25 patients sont décédés au cours de l'essai ou au cours de la période de suivi de 28 jours : 12 (11%) dans le groupe de traitement par propofol 2%, 9 (8%) dans le groupe de traitement par propofol 1% et 4 (4%) dans le groupe de traitement avec un AST.

8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques

Effets indésirables signalés peu souvent au cours des essais cliniques (∇ 1,0 %) et rapportés pendant l'anesthésie ou la sédation lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques :

Appareil cardiovasculaire

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

Système nerveux central

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

Appareil digestif

Hypersalivation, sécheresse de la bouche.

Système nerveux périphérique

Hypertonie, dystonie, rigidité, tremblements.

Phlébite, thrombose, urticaire/démangeaisons,

rougeurs/décoloration Appareil locomoteur

Myalgie.

Appareil respiratoire

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

Organes des sens (oreilles et yeux)

Diplopie, amblyopie, acouphène.

Peau et tissus sous-cutanés

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

Troubles sensoriels

Diplopie, amblyopie, acouphènes

Appareil génito-urinaire

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

Organisme entier

Sepsis, douleurs du tronc, faiblesse générale.

Appareil cardiovasculaire

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

Système nerveux central

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

Appareil digestif

Iléus, hépatomégalie.

Système métabolique/nutritionnel

Augmentation de l'osmolalité.

Appareil respiratoire

Diminution de la fonction pulmonaire, arrêt respiratoire.

Appareil génito-urinaire

Urine verte, troubles de la miction, oliguria

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Syndrome de perfusion du propofol

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

La plupart des cas susmentionnés sont survenus chez des adultes ayant un traumatisme crânien. Ces patients avaient reçu des perfusions de propofol à un débit supérieur à 5 mg/kg/h dans le but de maîtriser l'hypertension intracrânienne. À l'heure actuelle, on ignore si des

perfusions de propofol à haut débit favorisent la réduction de la pression intracrânienne. Une relation causale entre ces manifestations indésirables et le propofol ou son véhicule lipidique ne peut pas encore être établie.

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

Toxicomanie

De rares cas d'autoadministration de propofol par des professionnels de la santé ont été signalés, y compris certains décès.

Priapisme

Des cas de priapisme ont été observés.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicamenteuses - Comportement

L'utilisation concomitante de dépresseurs du nerveux central tels que l'alcool entraînera une intensification de leurs effets sédatifs.

9.4 Interactions entre les médicaments

Propofol a été employé en rachianesthésie et en anesthésie péridurale avec un vaste éventail de prémédications, de myorelaxants, d'agents d'inhalation et d'analgésiques, de même qu'avec des anesthésiques locaux. L'administration concomitante de PROPOFOL INJECTABLE 1 % avec ceux-ci et d'autres agents ayant un effet dépresseur sur le système nerveux central comme l'alcool et les anesthésiques peut accentuer les effets sédatifs et anesthésiques de PROPOFOL INJECTABLE ainsi que ses effets dépresseurs sur le système cardiorespiratoire. Pendant l'induction de l'anesthésie, une hypotension et une apnée transitoire peuvent survenir en fonction de la dose et de l'utilisation de prémédications et d'autres agents.

Un besoin pour des doses plus faibles de propofol a été observé chez les patients prenant du midazolam. La co-administration de propofol et de midazolam est susceptible d'entraîner une sédation et une dépression respiratoire accrues. En cas d'utilisation concomitante, une réduction de la dose de propofol doit être envisagée. L'utilisation concomitante diminue également la clairance de midazolam.

En présence d'un opioïde puissant (p.ex. fentanyl), l'effet hypotenseur du propofol est considérablement augmenté. Le fentanyl diminue également la fréquence cardiaque, ce qui peut entraîner une diminution significative du débit cardiaque.

Chez les enfants, l'administration de fentanyl en concomitance avec PROPOFOL INJECTABLE peut entraîner une bradycardie grave.

La prémédication aux opiacés - en présence d'hyoscine - a affecté la fonction respiratoire (fréquence respiratoire et volume minute) considérablement plus que la prémédication à l'atropine. La fonction respiratoire était plus déprimée lorsque ces prémédicaments étaient combinés au propofol que lorsqu'ils étaient combinés au thiopental. Une dépression respiratoire accrue avec le propofol et un opiacé a été observée au cours de la période post-opératoire.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Effets du médicament sur les tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

PROPOFOL INJECTABLE (propofol) est un hypnotique i.v. utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale ou de la sédation.

Le mécanisme d'action, comme tous les anesthésiques généraux, est mal compris. Cependant, il est pensé que le propofol produit ses effets sédatifs / anesthésiques par la modulation positive de la fonction inhibitrice du neurotransmetteur GABA à travers les récepteurs GABAA ligand-dépendants.

Le médicament, un alkylphénol dans une émulsion d'huile dans l'eau, est chimiquement différent des anesthésiques administrés par voie i.v. présentement sur le marché. L'injection i.v. d'une dose thérapeutique de propofol hypnotise rapidement et en douceur, habituellement en moins de 40 secondes après le début de l'injection (temps de circulation bras-cerveau), mais on a rapporté des périodes d'induction de plus de 60 secondes.

10.2 Pharmacodynamique

L'induction de l'anesthésie au propofol est reliée à la dose. Chez des patients de classe ASA I ou II qui n'avaient pas reçu de prémédication, le propofol a induit l'anesthésie chez 87 et 95 % des patients à des doses respectives de 2,0 et 2,5 mg/kg. Les patients âgés ont eu besoin de doses plus faibles; pour les patients de plus de 55 ans qui n'avaient pas reçu de prémédication, il a fallu en moyenne 1,66 mg/kg. La prémédication modifie beaucoup la dose requise; à 1,75 mg/kg, le propofol a induit l'anesthésie chez 65 % des patients sans prémédication et respectivement chez 85 et 100 % de ceux qui avaient reçu du diazépam ou une association de papavérétum-hyoscine en prémédication.

Au cours de l'induction de l'anesthésie, les effets hémodynamiques du propofol varient. Si l'on maintient une ventilation spontanée, les principaux effets cardiovasculaires sont l'hypotension artérielle (la diminution pouvant parfois aller au-delà de 30 %) sans changement ou avec changement minime de la fréquence cardiaque et sans diminution notable du débit cardiaque. Si la ventilation est assistée ou contrôlée (ventilation à pression positive), l'ampleur et la

fréquence de diminution du débit cardiaque augmentent. La chute maximale de tension artérielle survient au cours des quelques premières minutes de l'administration d'un bolus. La chute de la tension artérielle est plus marquée lorsque l'anesthésie est induite au propofol, comparée à l'anesthésie induite au thiopental ou au méthohexital. Les augmentations de la fréquence cardiaque sont habituellement moindres ou inexistantes après la dose d'induction au propofol, comparée à des doses équivalentes des deux autres agents.

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

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

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

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

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

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

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

Le propofol est dépourvu d'activité analgésique ou antanalgésique.

10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du propofol se décrit à l'aide d'un modèle ouvert à 3 compartiments. Après un bolus unique, on assiste à une distribution rapide du sang aux tissus ($t_{1/2\alpha}$: 1,8 à 8,3 min), une clairance métabolique élevée ($t_{1/2\beta}$: 34 à 66 min) et une élimination finale lente des tissus mal irrigués ($t_{1/2\gamma}$: 184 à 480 min). Les échantillons pris après 12 et 24 heures dénotaient des valeurs respectives de $t_{1/2\gamma}$ de 502 et de 674 minutes.

Administré en perfusion d'une durée pouvant aller jusqu'à deux heures, le propofol semble

avoir une pharmacocinétique indépendante de la dose (0,05 à 0,15 mg/kg/min; 3 à 9 mg/kg/h) et semblable à celle des bolus i.v. Les paramètres pharmacocinétiques sont linéaires aux débits de perfusion recommandés.

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

En présence de propofol, les concentrations d'alfentanil étaient plus élevées que prévu selon le débit de perfusion. Toutefois, l'alfentanil n'a pas modifié la pharmacocinétique de propofol (voir 4.4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Manipulation et administration).

Pharmacocinétique chez les patients adultes dans les USI

Pour la plupart des paramètres, la pharmacocinétique du propofol chez ces patients est semblable à celle des patients soumis à une anesthésie/sédation lors d'une courte intervention chirurgicale. Cependant, une perfusion prolongée allonge considérablement la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2\gamma}$), ce qui dénote une distribution importante dans les tissus.

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

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Des essais ont été effectués chez des enfants de classe ASA I âgés de 3 à 10 ans à qui on a administré un bolus unique de propofol, soit 2,5 mg/kg. On a remarqué

une distribution rapide du sang aux tissus ($t_{1/2\alpha}$: 1,5 à 4,1 min), une clairance métabolique élevée ($t_{1/2\beta}$: 9,3 à 56,1 min) et une élimination terminale lente ($t_{1/2\gamma}$: 209 à 735 min). Par ailleurs, le volume du compartiment central (V_c) 0,53-0,72 L/kg, le volume se situait entre le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) entre 2,1 et 10,9 L/kg et la clairance (Cl) entre 0,032 et 0,040 L/min/kg. Enfin, la concentration plasmatique moyenne de propofol au moment du réveil était de 2,3 µg /mL.

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET DISPOSITION

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

12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour PROPOFOL POUR INJECTION (propofol).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

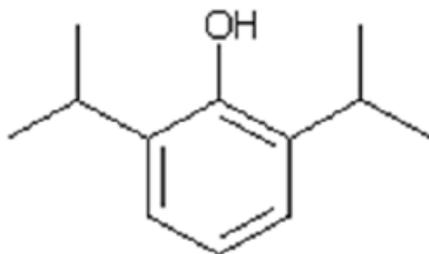
Dénomination commune : propofol

Nom chimique : 2,6-diisopropylphénol or 2,6-bis(1-

méthyléthyl)phénol Formule moléculaire: $C_{12}H_{18}O$,

Masse moléculaire : 178,3 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

Liquide transparent, incolore ou jaune très clair.

Très légèrement soluble dans l'eau, miscible avec l'hexane et le méthanol. pH environ 6,60. La valeur pKa est de 11. Le log P est de 3,81.

Non hygroscopique.

L'indice de réfraction se trouve entre 1,5125 et 1,5145

14 ESSAIS CLINIQUES

Aucune information n'est disponible sur les essais cliniques.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est nécessaire pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études faites sur des rats et des souris

On a donné à des rats et des souris de la souche Alderley Park Albino des doses orales ou

i.v. graduées de propofol. À chaque dose, on s'est servi de six mâles et de six femelles. Le produit se présentait sous forme d'émulsion pour les études i.v. et de solution dans de l'huile de soja pour les études per os. Aux doses utilisées, tous les animaux ont été anesthésiés. Plusieurs rats et souris, à la fois dans les études i.v. et per os, ont repris conscience puis sont retombés sous l'effet de l'anesthésie avant de se réveiller complètement.

Les valeurs DL50 et les observations apparaissent au Tableau 7.

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

Espèce	Voie d'administration	DL50 mg/kg (limites de confiance à 95%)	Observations
Rat	i.v.*	42 (38-46)	La mort est survenue dans les 5 minutes qui ont suivi la dose.
	Orale	600 (540-660)	La majorité des rats sont morts entre 1 et 3 jours après l'administration de propofol. Après le réveil anesthésique, plusieurs rats ont manifesté une baisse d'activité, de l'horripilation, des tremblements et une posture voutée.
Souris	i.v.*	53 (46-60)	La mort est survenue dans les 2 minutes qui ont suivi la dose; causée par la détresse respiratoire.
	Orale	1230 (1010 –1500)	La majorité des souris sont mortes 1 ou 2 jours après l'administration du propofol. Pendant l'anesthésie, la fréquence et la profondeur de la respiration ont diminué. Après le réveil anesthésique, plusieurs souris ont manifesté des problèmes de coordination locomotrice et des tremblements.

* intraveineuse

Étude de tolérance à dose unique chez les lapins

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

Toxicité à long terme

Étude de toxicité après un mois chez le rat

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

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

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

Étude de toxicité après un mois chez le chien

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

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

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

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

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

Études de toxicité sur la reproduction et le développement :

Fertilité et reproduction chez le rat

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

Environ la moitié des femelles de la génération F0 ont été sacrifiées au jour 21 de la gestation. Les autres ont pu mettre bas et s'occuper de leurs petits jusqu'au sevrage au jour 22 de

l'allaitement. Au moment du sevrage, on a choisi deux femelles et un mâle de chaque portée pour former la génération F1. Ces animaux ont été gardés jusqu'à maturité sexuelle puis accouplés.

Comme pour la génération F0, on a sacrifié environ la moitié des femelles au jour 21 de la gestation et les autres ont pu poursuivre la gestation, mettre bas et s'occuper de leurs petits jusqu'au sevrage, moment où les mères F1 et leurs petits (la génération F2) ont été sacrifiés.

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

Dans la génération F0, les rats traités au propofol ont pris significativement moins de poids que les témoins avant l'accouplement (9,7 g, - 0,8 g et 1,7 g respectivement chez le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses). Toutefois, les gains pondéraux entre les jours 7 et 16, ou 1 à 21 de la gestation, ont été semblables dans les trois groupes.

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

La survie des petits de la génération F1 a été plus faible dans les groupes traités au propofol. Au jour 1, le nombre de petits vivants était semblable dans les trois groupes. À compter du jour 5, la survie des petits dans les groupes traités au propofol était plus faible. Les données numériques au jour 22 étaient les suivantes : 73, 49 et 52 % des petits étaient vivants dans le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses, respectivement.

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

Les avortements spontanés (en % des fécondations) dans la génération F1 étaient plus fréquents chez les rates nées de mères traitées à fortes doses (2,3, 1,2 et 15,6 % dans le groupe témoin et les groupes à faible et à forte doses, respectivement).

Étude tératologique chez le rat

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

Le gain pondéral maternel entre les jours 6 et 15 était significativement moindre chez les rates traitées au propofol que chez les témoins. La fréquence d'anomalies de l'ossification crânienne était plus élevée chez les fœtus issus de mères traitées à fortes doses que chez les témoins (19,9 % vs 11,0 %).

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

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

Étude tératologique chez le lapin

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

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

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

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

Étude périnatale et postnatale chez le rat

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

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

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

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

Voir 7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.

17 MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI

- 1 Pr DIPRIVAN® 1%, Émulsion, 10 mg/ml, 276556, Monographie du produit, Aspen Pharmacare Canada Inc., 08 décembre 2023.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

PROPOFOL INJECTABLE

Propofol Injectable, USP

Veillez lire ceci attentivement avant de commencer à prendre **PROPOFOL INJECTABLE** et à chaque renouvellement d'ordonnance. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez avec votre professionnel de santé à propos de votre condition médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **PROPOFOL INJECTABLE**.

Pourquoi PROPOFOL INJECTABLE est-il utilisé?

PROPOFOL POUR INJECTION est utilisé :

- chez les adultes et les enfants âgés de 3 ans et plus pendant une chirurgie et d'autres procédures médicales afin de rendre le patient inconscient (endormi).
- chez les adultes dans les unités de soins intensifs (USI) et dans d'autres milieux médicaux pour maintenir les patients sous sédation (état de calme, de somnolence ou de sommeil très détendu).

Comment PROPOFOL INJECTABLE agit-il?

PROPOFOL POUR INJECTION appartient à un groupe de médicaments appelés anesthésiques généraux. Ces types de médicaments agissent en provoquant une perte de sensation et de conscience qui ressemble à celle d'un sommeil profond.

Quels sont les ingrédients de PROPOFOL INJECTABLE?

Ingrédient médicinal : Propofol

Ingrédients non médicinaux : édétate disodique, phosphatide d'œuf, glycérol, hydroxyde de sodium, huile de soja et eau pour injection.

PROPOFOL INJECTABLE est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Emulsion; 10 mg/mL

Ne prenez pas PROPOFOL INJECTABLE:

- Aux fins de sédation chez les enfants de moins de 18 ans, lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques ou à l'unité de soins intensifs (USI).
- Si vous avez déjà reçu PROPOFOL POUR INJECTION et que vous avez eu une réaction allergique lors de son utilisation ou si vous savez que vous êtes allergique au propofol ou à l'un des ingrédients non médicinaux (y compris les œufs ou les produits d'œufs et le soja ou les produits de soja) contenus dans PROPOFOL POUR INJECTION (voir Quels sont les ingrédients de PROPOFOL POUR INJECTION).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PROPOFOL INJECTABLE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment:

- Tous les problèmes de santé que vous avez présentement ou en avez eu dans le passé.
- Les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance.
- Si vous avez d'autres problèmes de santé tels que des problèmes
 - de cœur, o

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

Autres mises en garde à connaître :

Conduite et utilisation de machines : PROPOFOL INJECTABLE peut temporairement nuire à votre capacité à conduire un véhicule ou à opérer des machines ou des outils. Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines avant que les effets de PROPOFOL POUR INJECTION ne se soient dissipés.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PROPOFOL INJECTABLE :

- Midazolam (utilisé pour induire une sédation (un état de calme, de somnolence ou de sommeil très détendu) et soulage l'anxiété et la tension musculaire).
- Les opiacés, comme le fentanyl (utilisé pour traiter les douleurs intenses).
- Autres médicaments qui ont un effet sur le système nerveux, la respiration et la pression artérielle.
- Il faut éviter de consommer de l'alcool avant l'administration de PROPOFOL INJECTABLE et pendant au moins 8 heures après avoir reçu cet agent.

Comment prendre PROPOFOL INJECTABLE :

PROPOFOL INJECTABLE vous sera administré par votre anesthésiologiste ou par le médecin spécialiste des soins intensifs.

Dose habituelle :

La dose administrée est décidée par le professionnel de la santé en fonction de la procédure médicale pour laquelle elle est utilisée et de votre état physique.

Lors de l'administration de PROPOFOL INJECTABLE

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

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

Plusieurs médicaments différents peuvent être nécessaires pour vous maintenir endormi ou sous sédation et exempt de douleur, vous permettre de bien respirer et maintenir votre tension

artérielle stable. Votre anesthésiologiste ou le médecin spécialiste des soins intensifs décidera de quels médicaments vous avez besoin le moment venu.

Lorsque PROPOFOL POUR INJECTION est utilisé pendant une longue période en situation de soins intensifs, certains patients peuvent avoir besoin de recevoir des suppléments de zinc (un minéral).

Après l'administration de PROPOFOL INJECTABLE

Vous pourriez ressentir de la douleur au bras dans lequel PROPOFOL INJECTABLE a été administré; c'est normal.

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez pris ou une personne dont vous vous occupez a pris trop de PROPOFOL INJECTABLE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en cas d'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PROPOFOL INJECTABLE?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez avoir lorsque vous utilisez PROPOFOL POUR INJECTION. Si vous présentez un quelconque effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de la santé.

Effets indésirables graves et comment les prendre en charge			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez un aide médicale immédiate
	Seulement dans les cas	Dans tous les cas	
LORS DE L'UTILISATION DE PROPOFOL INJECTABLE			
TRÈS COURANT Sensation de douleur autour du point d'injection	✓		
COURANT Chute de la tension artérielle		✓	
Battements de cœur plus lents		✓	
Changements du schéma respiratoire		✓	
RARE Contractions musculaires et tremblements		✓	
Sentiment d'euphorie (sensation de joie)		✓	
TRÈS RARE Réactions allergiques : gonflement du visage, urticaire, éruption cutanée et démangeaison, y compris choc anaphylactique et réaction anaphylactoïde.			✓

Effets indésirables graves et comment les prendre en charge			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez un aide médicale immédiate
	Seulement dans les cas	Dans tous les cas	
Liquide dans les poumons : grave essoufflement, difficulté à respirer et respiration sifflante, surtout lorsque couché			✓
INCONNU Décoloration de l'urine			
Dégradation des cellules musculaires (rhabdomyolyse) : douleur musculaire, faiblesse musculaire et urine foncée		✓	✓
AFTER USE OF PROPOFOL INJECTION			
COURANT Nausée et vomissements	✓		
Maux de tête	✓		
PEU COURANT Rougeur ou sensibilité au point d'administration de PROPOFOL INJECTABLE	✓		
RARE Contractions musculaires et tremblements		✓	
Sentiment d'euphorie (sensation de joie)		✓	
TRES RARE Inflammation du pancréas (pancréatite) : longues périodes de douleur au niveau de la région de l'estomac et/ou de l'intestin pouvant se propager au dos. Vous pourriez également vomir.		✓	
Liquide dans les poumons : grave essoufflement, difficulté à respirer et respiration sifflante, surtout lorsque couché		✓	
Sensation de chaleur, augmentation de la température corporelle, fièvre ou rougeur de la peau		✓	
Une sensation d'excitation sexuelle ou d'érection pénienne de longue durée		✓	
Évanouissement ou perte de conscience		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada:

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/report-declaration/index-eng.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Storage:

Conserver entre 2° et 25°C. Ne pas congeler. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PROPOFOL INJECTABLE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site web de Santé Canada <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>, Site Web de Marcan Pharmaceuticals Inc. www.marcanpharma.com, ou en téléphonant le 1-855-627-2261

Le présent dépliant a été rédigé par :
Marcan Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision: 16 août 2024