MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]DIPRIVAN[MD] 1 %

Émulsion de propofol

Pour voie intraveineuse

10 mg/mL

Norme du fabricant

Anesthésique général

Aspen Pharmacare Canada Inc.
201 - 2030 Bristol Circle
Oakville, ON, L6H 0H2

Date de révision :
2025-07-28

Numéro de contrôle de la présentation : 295642

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.
Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions	12/2023

Certaines sections (telles qu'indiquées dans la section 2.1 des lignes directrices pour monographies) ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique 6
4.3 Reconstitution 13
4.4 Administration 14

5 SURDOSAGE 15

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 15

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 16
7.1 Populations particulières 20
7.1.1 Femmes enceintes 20
7.1.2 Femmes qui allaitent 20
7.1.3 Enfants 21
7.1.4 Personnes âgées 21

8 EFFETS INDÉSIRABLES 22
8.1 Aperçu des effets indésirables 22
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 23
8.2.1 Effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques – Enfants 25
8.3 Effets indésirables peu courants identifiés lors des essais cliniques 25
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit 27

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 28
9.2 Aperçu des interaction médicamenteuses 28
9.5 Interactions médicament-aliment 29
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 29
9.7 Effets du médicament sur les tests de laboratoire 29

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 29
10.1 Mode d'action 29
10.2 Pharmacodynamique 29
10.3 Pharmacocinétique 31
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 33
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 34
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 34
14 ESSAIS CLINIQUES 34
15 MICROBIOLOGIE 34
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 34
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DIPRIVAN 1 % (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.

DIPRIVAN 1 % 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.

DIPRIVAN 1 %, 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. DIPRIVAN 1 % 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), DIPRIVAN 1 % 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, DIPRIVAN 1 % 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) : DIPRIVAN 1 % est indiqué comme anesthésique uniquement chez les enfants de 3 ans et plus.

Il n'est pas indiqué d'utiliser DIPRIVAN 1 % aux fins de sédation ou lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques chez les enfants de moins de 18 ans, car l'efficacité et l'innocuité du produit 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 7.1.3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées, et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

2 CONTRE-INDICATIONS

DIPRIVAN 1 % (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, ainsi que le soya ou les produits contenant du soya), ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

- 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

Aux fins d'anesthésie générale ou de sédation lors d'interventions chirurgicales ou diagnostiques, DIPRIVAN 1 % doit être administré uniquement par un personnel qualifié en anesthésie générale. Son administration ne doit pas être effectuée par le personnel chargé de l'intervention chirurgicale ou diagnostique. Le patient doit être sous surveillance constante, et le personnel doit avoir à sa portée les ressources adéquates pour le maintien des voies respiratoires, la ventilation assistée, l'oxygénation et le rétablissement de la circulation.

Aux fins de sédation des patients adultes soumis à une intubation et à une ventilation assistée dans les USI, DIPRIVAN 1 % doit être administré uniquement par un personnel qualifié en anesthésie générale ou en médecine de soins intensifs.

Comme pour les autres anesthésiques généraux, l'administration de DIPRIVAN 1 % en l'absence de soins respiratoires peut entraîner des complications respiratoires mortelles.

Il faut toujours avoir recours à des techniques aseptiques rigoureuses pour manipuler DIPRIVAN 1 % (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 DIPRIVAN 1 % 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.

DIPRIVAN 1 % ne doit pas être administré dans le même cathéter i.v. que du sang ou du plasma, étant donné que la compatibilité de ces produits n'a pas été établie. Lors des tests *in vitro*, on a observé la formation d'agrégats de l'élément globulaire de l'émulsion qui sert de véhicule avec le sang/plasma/sérum des animaux et des humains. L'importance clinique de ce fait est inconnue.

L'atracurium et le mivacurium, deux inhibiteurs neuromusculaires, ne doivent pas être administrés par la même tubulure i.v. que DIPRIVAN 1 %, sans rinçage préalable.

Il faut commencer à administrer DIPRIVAN 1 % en perfusion continue et modifier lentement le débit d'administration (> 5 min) afin de limiter l'hypotension et d'éviter le surdosage aigu.

Comme le véhicule de DIPRIVAN 1 % est une émulsion oléo-aqueuse, il faut surveiller les signes possibles de lipémie chez les patients et ajuster l'administration de DIPRIVAN 1 % si les lipides ne sont pas éliminés correctement de l'organisme. Une réduction de la quantité de lipides administrés simultanément est indiquée pour compenser les lipides perfusés avec DIPRIVAN 1 %; 1,0 mL de DIPRIVAN 1 % contient approximativement 0,1 g de lipides (1,1 kcal).

On doit s'assurer de réduire au minimum la douleur au moment de l'administration du propofol, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Il est possible d'atténuer la douleur locale transitoire pendant l'injection i.v. par l'administration préalable de lidocaïne i.v. (1,0 mL d'une solution à 1 %).

On a signalé que l'emploi concomitant de midazolam prolongeait l'anesthésie et réduisait le rythme respiratoire (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Induction de l'anesthésie générale

Comme avec la plupart des anesthésiques, les effets de DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % en induction sans prémédication ou avec des benzodiazépines orales ou des narcotiques intramusculaires en prémédication. Lors de l'induction, on doit ajuster DIPRIVAN 1 % (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 adultes de classe ASA III ou IV

Il importe de se familiariser et d'acquérir de l'expérience avec l'emploi i.v. de DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 %; il faut en conséquence réduire la posologie de DIPRIVAN 1 % 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 4 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 DIPRIVAN 1 %, 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 DIPRIVAN 1 % 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) :

DIPRIVAN 1 % n'est toutefois pas indiqué pour l'induction de l'anesthésie chez les enfants 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	DIPRIVAN 1 % n'est pas indiqué pour l'induction de l'anesthésie chez les enfants de moins de 3 ans (voir 1.1 INDICATIONS, Enfants 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 DIPRIVAN 1 %. 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 DIPRIVAN 1 %, 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 larmoiement) 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 une anesthésie adéquate et un réveil optimal.

Au cours d'une anesthésie cardiaque, quand DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % pour le maintien de l'anesthésie ne doivent pas être inférieurs à 0,05 mg/kg/min. Des doses plus fortes de DIPRIVAN 1 % 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.

<u>Bolus intermittents</u>
En cas de chirurgie générale, on peut administrer des doses fractionnées de 25 mg (2,5 mL) à 50 mg (5,0 mL) de DIPRIVAN 1 % 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.

DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 : • DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 %avec un opioïde comme produit principal – de 0,05 à 0,10 mg/kg/min (3 à 6 mg/kg/h).
Neurochirurgie	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 surveiller les effets cardio-respiratoires de DIPRIVAN 1 %. Il y a des risques d'hypotension, d'apnée, d'obstruction des voies respiratoires et/ou de désaturation du sang en oxygène, particulièrement après injection d'un bolus rapide. Pour induire la sédation, il est préférable d'utiliser des techniques de perfusion lente ou d'injection lente plutôt que d'administrer un bolus rapide et, pour maintenir la sédation, une perfusion à débit variable est préférable à l'administration de bolus intermittents afin de minimiser les effets cardio-respiratoires indésirables. Chez les patients âgés, affaiblis et de classe ASA III ou IV, la sédation ne doit pas être induite par administration (unique ou répétée) d'un bolus rapide (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Adultes

Lorsque DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 7 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.	
Adultes de < 55 ans	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.
Personnes âgées, affaiblies, hypovolémiques et/ou de classe ASA III ou IV	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).
Enfants de < 18 ans	Il n'est pas indiqué d'utiliser DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % pour la sédation d'adultes à l'USI ne devrait pas dépasser 4 mg/kg/heure. Il faut réduire la dose de DIPRIVAN 1 % 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 dose et le débit de perfusion doivent être personnalisées :	
Adultes	• 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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, DIPRIVAN 1 % 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
DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % et l'alfentanil. Il ne faut pas mélanger DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 %, sans rinçage préalable.

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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 %. Il ne contient aucun agent antimicrobien, et le véhicule qui le compose permet la croissance des microorganismes. Aspirer DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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. DIPRIVAN 1 % ne doit pas être administré à l'aide d'un filtre microbiologique.

DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % **dilué**, voir 4.3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution).

Ajout à un cathéter i.v. déjà installé
La compatibilité de DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % est exempt d'agents bactériostatiques ou de conservation, toute portion inutilisée de DIPRIVAN 1 % ou de solution contenant DIPRIVAN 1 % doit être jetée à la fin de l'intervention chirurgicale.

5 SURDOSAGE

À ce jour, on ne possède pas de renseignements précis sur le traitement d'urgence en cas de surdosage. En cas de surdosage accidentel, il faut interrompre immédiatement l'administration de DIPRIVAN 1 % (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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 5 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Émulsion / 10 mg/ml, p/v	Édétate disodique, phosphatide d'œuf, glycérol, hydroxyde de sodium, huile de soja et eau pour injection.

Description
DIPRIVAN 1 % (propofol) est une émulsion blanche oléo-aqueuse. Chaque mL contient 10 mg de propofol pour administration i.v. En plus de l'ingrédient actif propofol, le produit contient les éléments suivants : huile de soja (100 mg/mL), glycérol (22,5 mg/mL), phosphatide d'œuf (12 mg/mL), édétate disodique (0,055 mg/mL) et eau pour injection avec de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH. C'est un produit isotonique dont le pH se situe entre 6,5 et 8,5.

Formes posologiques et emballage
DIPRIVAN 1 %, sous forme de DIPRIVAN à 1 % p/v, est offert en fioles en verre de 20 mL, de 50 mL et de 100 mL pour une seule perfusion. Chaque fiole contient 10 mg/mL de propofol.

Le bouchon n'est pas fait de 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). On réfère à l'association de événements en tant que syndrome de perfusion du 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.

On doit effectuer un suivi postopératoire approprié des patients après une exposition à DIPRIVAN 1 % dans le but d'identifier tout effet indésirable potentiel.

Troubles cardiovasculaires

Une très grande prudence s'impose lorsqu'on administre DIPRIVAN 1 % à des patients atteints d'insuffisance ventriculaire gauche parce que DIPRIVAN 1 % peut exercer un effet inotrope négatif.

Une très grande prudence s'impose lorsqu'on administre DIPRIVAN 1 % à des patients hypotendus, hypovolémiques ou en état de choc parce que DIPRIVAN 1 % peut causer une hypotension artérielle excessive.

DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 %, à l'administration de liquides i.v. et/ou de vasopresseurs.

Anesthésie cardiaque

DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 %. 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 DIPRIVAN 1 %.

Dépendance/tolérance et/ou risque d'abus

On a fait état de cas d'abus de propofol à des fins récréatives et à d'autres fins inappropriées, qui se sont soldés par des décès et d'autres lésions. Des cas d'autoadministration de DIPRIVAN par des professionnels de la santé ont aussi été signalés, qui ont donné lieu à des décès et d'autres lésions.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients qui reçoivent DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % se soient complètement résorbés.

Système endocrinien/métabolisme

DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % est une émulsion lipidique. Par conséquent, les restrictions qui s'appliquent aux émulsions lipidiques doivent également être envisagées lorsqu'on utilise DIPRIVAN 1 % dans les USI. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre DIPRIVAN 1 % 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.

Troubles hématologiques

DIPRIVAN 1 % contient de l'édétate disodique (EDTA) à 0,005 % p/v comme inhibiteur microbien. L'EDTA forme des chélates avec les ions métalliques, y compris le zinc. On doit prévoir l'administration de suppléments de zinc pendant l'administration prolongée de DIPRIVAN 1 %, surtout chez les patients susceptibles de présenter une carence en zinc, comme les patients qui ont subi des brûlures, qui souffrent de diarrhée et/ou qui présentent un sepsis grave.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

L'administration prolongée de DIPRIVAN 1 % aux patients qui présentent une insuffisance hépatique n'a pas été évaluée.

Troubles du système immunitaire

L'utilisation de DIPRIVAN 1 % a été associée à des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes fatales et menaçant le pronostic vital.

Troubles neurologiques

Anesthésie neurochirurgicale :
Lors de l'utilisation de DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Épilepsie :
Comme diverses manifestations de convulsions ont déjà été signalées pendant une anesthésie induite par DIPRIVAN 1 %, l'administration de ce produit à des patients épileptiques doit faire l'objet de précautions spéciales.

Ophtalmologique

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.

Considérations périopératoires

Comme pour les autres sédatifs, la posologie de DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % pour une sédation appropriée.

Lorsque DIPRIVAN 1 % 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 sang 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 sang 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 DIPRIVAN 1 %est une émulsion lipidique, la prudence s'impose en présence de troubles du métabolisme lipidique, tels que l'hyperlipoprotéinémie, l'hyperlipidémie diabétique et la pancréatite.

Comme pour les autres sédatifs, lorsqu'on utilise DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % avant le sevrage car, du fait de la clairance rapide de DIPRIVAN 1 %, 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 DIPRIVAN 1 % de façon à maintenir un faible niveau de sédation pendant tout le processus de sevrage.

Comme DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 du propofol

L'utilisation de DIPRIVAN 1 % en émulsion intraveineuse pour perfusion à des fins de sédation chez des adultes et des enfants en USI a été associée à un ensemble de perturbations métaboliques et de défaillances viscérales, appelé syndrome de perfusion du propofol, qui a entraîné la mort.

Ce syndrome est caractérisé par une acidose métabolique grave, une hyperkaliémie, une lipémie, une rhabdomyolyse, une hépatomégalie, ainsi que par une insuffisance cardiaque et rénale. Le syndrome est le plus souvent associé à des perfusions prolongées à forte dose (> 5 mg/kg/h pendant > 48 h), mais a également été rapporté après des perfusions de doses élevées sur de courtes périodes durant une anesthésie chirurgicale. 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.

Troubles rénaux

L'administration prolongée de DIPRIVAN 1 % aux patients qui présentent une insuffisance rénale n'a pas été évaluée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

DIPRIVAN 1 % ne doit pas être employé pendant la grossesse, sauf s'il est absolument nécessaire. On s'est toutefois servi de DIPRIVAN 1 % lors d'interruptions de grossesses au cours du premier trimestre.

DIPRIVAN 1 % ne doit pas être utilisé en obstétrique, y compris dans les cas d'accouchement par césarienne, parce que DIPRIVAN 1 % traverse le placenta et peut être associé à une dépression néonatale. Les études sur les animaux ont démontré une toxicité reproductive. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Reproduction et tératologie.

7.1.2 Femmes qui allaitent

DIPRIVAN 1 % n'est pas recommandé 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 DIPRIVAN 1 % demeurent inconnus.

7.1.3 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) : En l'absence d'une expérience clinique suffisante, l'emploi de DIPRIVAN 1 % n'est pas indiqué pour l'anesthésie chez les enfants de moins de 3 ans (voir 1.1 INDICATIONS, Enfants et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

DIPRIVAN 1 % n'es pas 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 1.1 INDICATIONS, Enfants).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets de DIPRIVAN 1 %; il faut donc réduire la posologie de DIPRIVAN 1 % chez ces patients selon leur état de santé et réponse clinique (voir 10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients âgés, affaiblis et de classe ASA III ou IV

Une très grande prudence s'impose lorsqu'on administre DIPRIVAN 1 % à des patients âgés, affaiblis ou de classe ASA III ou IV. Chez les patients âgés, affaiblis et de classe ASA III ou IV, il faut éviter l'administration (unique ou répétée) d'un bolus rapide pendant l'anesthésie générale ou la sédation afin de minimiser les risques de dépression cardio-respiratoire, notamment l'hypotension, l'apnée, l'obstruction des voies respiratoires et/ou la désaturation du sang en oxygène.

L'âge est intimement lié à la diminution de la tension artérielle. Chez les patients âgés, la fréquence et l'ampleur de l'hypotension sont plus grandes que chez les patients plus jeunes. Des doses d'induction et un débit de maintien plus faibles sont donc requis chez les patients âgés (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut porter une attention toute particulière aux patients âgés atteints d'artériosclérose coronarienne ou cérébrale grave; une diminution de la pression de perfusion peut empêcher l'apport suffisant de sang au cœur et au cerveau.

On ne possède pas encore de données suffisantes sur les effets cardiovasculaires du propofol utilisé pour l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie ou de la sédation chez les patients âgés, hypotendus, affaiblis ou autres patients de classe ASA III ou IV. L'information, quoique limitée, laisse entendre que ces patients pourraient avoir des réactions cardiovasculaires plus marquées. On recommande donc des doses d'induction et un débit de maintien plus faibles si l'on décide d'utiliser le propofol auprès de tels patients.

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 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 DIPRIVAN 1 % (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 DIPRIVAN 1 % 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. DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 %. De plus, dans de rares cas, les patients ont présenté une sensation d'euphorie.

Dans de très rares cas, il arrive que DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 %.

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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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 observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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
Troubles cardiovasculaires	Hypotension	7,38 %	31,50 %
	Bradycardie	2,82 %	3,94 %
	Hypertension	2,82 %	1,57 %
	Arythmie	1,24 %	0,79 %

Système corporel	Trouble	Non à l'USI	USI
	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 %
Troubles digestifs	Nausées	14,57 %	0 %
	Vomissements	8,31 %	0 %
	Crampes abdominales	1,24 %	0 %
Troubles 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 %
Troubles 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 %
Troubles 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 %

Système corporel	Trouble	Non à l'USI	USI
	Hoquet	1,78 %	0 %
	Toux	1,55 %	0 %
	Éruptions cutanées	1,20 %	1,57 %
	Anémie	0,35 %	1,57 %
	Insuffisance rénale	0 %	1,57 %

8.2.1 Effets indésirables signalés au cours d'essais cliniques – Enfants

DIPRIVAN 1 % est indiqué uniquement pour l'anesthésie chez les enfants de 3 ans et plus.

Généralement, le profil d'expériences indésirables provenant de rapports sur 506 patients âgés de 6 jours à 16 ans sous DIPRIVAN dans les études cliniques aux États-Unis et au Canada est semblable au profil établi avec DIPRIVAN chez les adultes pendant l'anesthésie.

Bien que non signalée en tant qu'effet indésirable dans les essais cliniques, l'apnée est fréquemment observée chez les patients pédiatriques.

Même si DIPRIVAN 1 % n'est pas indiqué pour la sédation ou lors de procédures chirurgicales/diagnostiques chez les enfants de moins de 18 ans, un essai clinique randomisé et contrôlé a évalué l'innocuité et l'efficacité de DIPRIVAN 1 % par rapport à celles de sédatifs standards chez des enfants traités à l'USI. Dans cette étude, 327 enfants ont été randomisés pour recevoir soit DIPRIVAN 1 % à 2 % (113 patients), soit DIPRIVAN 1 % (109 patients), soit un sédatif standard (lorazépam, hydrate de chloral, fentanyl, kétamine, morphine ou phénobarbital). L'administration de DIPRIVAN 1 % a commencé à un débit de perfusion de 5,5 mg/kg/h puis a été ajustée au besoin pour maintenir la sédation à un niveau standardisé. Les résultats de l'étude ont révélé une hausse du nombre de décès chez les patients sous DIPRIVAN 1 % par rapport à ceux qui recevaient les sédatifs standards. Au total, 25 patients sont décédés pendant l'étude ou la période de suivi de 28 jours : 12 (11 %) dans le groupe sous DIPRIVAN 1 % à 2 %, 9 (8 %) dans le groupe sous DIPRIVAN 1 % et 4 (4 %) dans le groupe sous sédatifs standards.

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.

Point d'injection
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.

Appareil génito-urinaire
Rétention d'urine, coloration anormale de l'urine.

Effets indésirables signalés peu souvent (≤ 1 %) pendant la sédation à l'unité de soins intensifs

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, oligurie.

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 DIPRIVAN 1 % par des professionnels de la santé ont été signalés, y compris certains décès.

Priapisme

Des cas de priapisme ont été observés.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Hépatite et insuffisance hépatique aiguë.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interaction médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

L'emploi concomitant de dépresseurs du système nerveux, comme l'alcool, intensifiera leurs effets sédatifs.

9.4 Interactions médicament-médicament

DIPRIVAN 1 % (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 DIPRIVAN 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 DIPRIVAN 1 % 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.

L'association de propofol et d'alfentanil risque d'accroître la sédation et les effets anesthésiques. De plus, l'alfentanil augmente les effets dépresseurs du propofol sur la tension artérielle systolique et la fréquence cardiaque. Lorsqu'administrés en concomitance, on doit envisager un ajustement de la dose de propofol ou d'alfentanil. Par ailleurs, en présence de DIPRIVAN 1 %, les concentrations d'alfentanil étaient plus élevées que prévu selon la vitesse de perfusion. Toutefois, l'alfentanil n'a eu aucune incidence sur les paramètres pharmacocinétiques de DIPRIVAN 1 % (voir 4.4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).

La dose nécessaire de propofol pour la sédation et l'induction de l'anesthésie pourrait devoir être réduite en présence de of dexmédétomidine. De plus, sur la base de la littérature et des analyses de cas, l'administration concomitante de dexmédétomidine et de propofol est associée à la pyrexie et l'hyperpyrexie.

Le propofol et le sévoflurane causent des effets additifs sur l'anesthésie lorsque combinés. Or lorsqu'ils sont utilisés en concomitance, on doit envisager un ajustement de la dose de propofol ou de sévoflurane.

Le besoin de réduire les doses de propofol a été observé chez les patients qui prennent du midazolam. L'administration concomitante de propofol et de midazolam risque d'entraîner une augmentation de la sédation et de la dépression respiratoire. Lors de l'utilisation concomitante, on devrait envisager une réduction de la dose de propofol. L'emploi concomitant réduit également la clairance du midazolam.

En présence d'un opioïde puissant (p. ex. le fentanyl), l'effet de diminution du propofol sur la tension artérielle augmente considérablement. Le fentanyl abaisse aussi la fréquence cardiaque, ce qui pourrait provoquer une diminution importante du débit cardiaque.

Chez les enfants, l'administration de fentanyl en concomitance avec DIPRIVAN 1 % peut entraîner une bradycardie grave.

La prémédication par les opioïdes – en présence d'hyoscine – a affecté la fonction respiratoire (rythme respiratoire et volume par minute) de façon substantielle par rapport à la prémédication par l'atropine. La fonction respiratoire a été davantage déprimée lorsque ces prémédicaments étaient combinés au propofol que lorsqu'ils étaient combinés au thiopental. Une dépression respiratoire plus importante avec le propofol et les opioïdes a été observée lors 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

DIPRIVAN 1 % (propofol) est un hypnotique i.v. utilisé pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale ou de la sédation.

Le mode d'action, comme pour tous les anesthésiques généraux, n'est pas bien compris. Toutefois, on croit que le propofol produit ses effets sédatifs/anesthésiques par la modulation positive de la fonction inhibitrice du neurotransmetteur GABA par le biais des récepteurs $GABA_A$ commandés par le ligand.

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/scopolamine 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, Généralités, et 4 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.

Le propofol est dépourvu d'activité analgésique ou antanalgésique.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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 ($t_{½}\alpha$: 1,8 à 8,3 min), une clairance métabolique élevée ($t_{½}\beta$: 34 à 66 min) et une élimination finale lente des tissus mal irrigués ($t_{½}\gamma$: 184 à 480 min). Les échantillons pris après 12 et 24 heures dénotaient des valeurs respectives de $t_{½}\gamma$ 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.

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 ($t_{½}\gamma$), 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.

Métabolisme :
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 ($t_{½}\alpha$: 1,5 à 4,1 min), une clairance métabolique élevée ($t_{½}\beta$: 9,3 à 56,1 min) et une élimination terminale lente ($t_{½}\gamma$: 209 à 735 min). Par ailleurs, le volume du compartiment central (V_c) se situait entre 0,53 et 0,72 L/kg, 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 DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % diminuait également, allant d'une moyenne ± écart type (ET) de 1,8 ± 0,4 L/min chez les jeunes patients (18 à 35 ans) à 1,4 ± 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 demi-vie d'élimination.

- **Sexe :** La pharmacocinétique de DIPRIVAN 1 % ne semble pas être modifiée par le sexe du patient.

- **Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de DIPRIVAN 1 % ne semble pas être modifiée par la présence de cirrhose chronique du foie. Les conséquences d'une insuffisance hépatique aiguë sur la pharmacocinétique de DIPRIVAN 1 % 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 TRAITEMENT

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 DIPRIVAN 1 % (propofol) ou de solution contenant DIPRIVAN 1 % doit être jetée à la fin de l'intervention chirurgicale.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour DIPRIVAN 1% (propofol).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

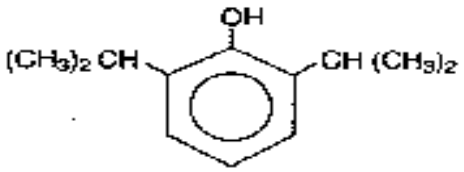
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : propofol

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{12}H_{18}O$, 178,27

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Liquide incolore ou de couleur paille claire à la température ambiante. Pratiquement insoluble dans l'eau. Totalement miscible en toutes proportions avec les solvants qui suivent à 20 °C : acétone, éthanol à 95 %, chloroforme, cyclohexane, éther diéthylique, n-hexane, méthanol, isooctane. pKa de 11,1 dans l'eau et point de fusion de 18 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les informations sur les essais cliniques ne sont pas disponibles.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

<u>Études faites sur des rats et des souris</u>

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 DL_{50} et les observations apparaissent au Tableau 7.

Tableau 7 Valeurs de la DL_{50} et observations chez les rats et les souris

Espèce	Voie d'administration	DL_{50} 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 d'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 d'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.

Toxicologie pour 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 F_0 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 F_1. Ces animaux ont été gardés jusqu'à maturité sexuelle puis accouplés. Comme pour la génération F_0, 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 F_1 et leurs petits (la génération F_2) ont été sacrifiés.

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

Dans la génération F_0, 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 F_1 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 F_1 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, Femmes enceintes.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrDIPRIVAN[MD] 1 %

Propofol

Les renseignements sur le médicament pour le patient sont rédigés pour la personne qui prendra **DIPRIVAN 1%**. Il s'agit peut-être de vous ou d'une personne dont vous avez le soin. Veuillez lire ces renseignements attentivement. Conservez-les car vous pourriez vouloir les lire de nouveau.

L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous désirez de plus amples renseignements au sujet de **DIPRIVAN 1 %**, parlez à votre professionnel de la santé.

Pour quoi DIPRIVAN 1 % est-il utilisé?

DIPRIVAN 1 % est utilisé :

- chez les adultes et les enfants de 3 ans et plus pendant une chirurgie ou d'autres interventions ou procédures médicales pour rendre le patient inconscient (endormi).
- chez les adultes de l'Unité des soins intensifs (USI) et dans d'autres contextes médicaux pour maintenir les patients sous sédation (un état de calme très relaxe, de somnolence ou de sommeil).

Comment DIPRIVAN 1 % agit-il?

DIPRIVAN 1 % appartient à un groupe de médicaments appelés anesthésiques généraux. Ces types de médicaments agissent en causant une perte de sensation et de conscience qui ressemble à un profond sommeil.

Quels sont les ingrédients de DIPRIVAN 1 %?

Ingrédient médicinal : propofol

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

DIPRIVAN 1 % est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Émulsion; 10 mg/mL.

Ne prenez pas DIPRIVAN 1 % :

- 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 DIPRIVAN 1 % et que vous avez eu une réaction allergique 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 à base d'œufs, ainsi que le soya ou les produits contenant du soya) dans DIPRIVAN 1 % (voir **Quels sont les ingrédients de DIPRIVAN 1 %?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DIPRIVAN 1 %, 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,
    - de pancréas,
    - de la glande 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 êtes diabétique.
- Si vous êtes enceinte ou essayez de le devenir ou si vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

Conduite de véhicules et utilisation de machines : DIPRIVAN 1 % peut temporairement nuire à votre capacité à conduire un véhicule ou à opérer des machines ou des outils. Vous ne devriez pas conduire ni utiliser des machines jusqu'à ce que l'effet de DIPRIVAN 1 % se soit complètement dissipé.

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 DIPRIVAN 1 % :

- Alfentanil (utilisé pour traiter la douleur lors de l'initiation et/ou le maintien de l'anesthésie générale).
- Dexmédétomidine (utilisé pour induire la sédation (un état très détendu de calme, de somnolence ou de sommeil))
- Sévoflurane (utilisé pour induire et maintenir l'anesthésie générale)
- Midazolam (utilisé pour induire la sédation (un état très détendu de calme, de somnolence ou de sommeil) et soulage l'anxiété et les tensions musculaires).

- Opioïdes, comme le fentanyl (utilisé pour traiter la douleur intense).
- D'autres médicaments qui ont un effet sur le système nerveux, la respiration et la tension artérielle
- Il faut éviter de consommer de l'alcool avant l'administration de DIPRIVAN 1 % et pendant au moins 8 heures après avoir reçu cet agent.

Comment prendre DIPRIVAN 1 % :

DIPRIVAN 1 % vous sera administré par votre anesthésiologiste ou par le médecin spécialiste des soins intensifs.

Dose habituelle :
La dose administrée est choisie par le professionnel de la santé en fonction de la procédure médicale pour laquelle le médicament est administré et de votre état physique.

Lors de l'administration de DIPRIVAN 1 %
DIPRIVAN 1 % 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 DIPRIVAN 1 % 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.

Si DIPRIVAN 1 % est utilisé pour le longues périodes de temps dans des situations de soins intensifs, certains patients devront recevoir des suppléments de zinc (un minéral).

Après avoir reçu DIPRIVAN 1 %
Vous pourriez ressentir de la douleur dans le bras dans lequel on a administré DIPRIVAN 1 %; c'est normal.

Surdosage :

Si vous croyez que vous ou une personne que vous soignez avez reçu trop de DIPRIVAN 1 %, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DIPRIVAN1 %?
En prenant DIPRIVAN1%, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez un aide médicale immédiate
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
LORS DE L'UTILISATION DE DIPRIVAN 1 %			
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 : enflure du visage, urticaire, éruption cutanée et démangeaisons y compris choc anaphylactique et réaction anaphylactoïde			✓
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) :			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez un aide médicale immédiate
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
douleur musculaire, faiblesse musculaire et urine foncée			
APRÈS L'UTILISATION DE DIPRIVAN 1 %			
COURANT			
Nausée et vomissements	✓		
Maux de tête	✓		
PEU COURANT			
Rougeur ou sensibilité au point d'administration de DIPRIVAN 1 %	✓		
RARE			
Contractions musculaires et tremblements		✓	
Sentiment d'euphorie (sensation de joie)		✓	
TRÈS 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		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez un aide médicale immédiate
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
ou d'érection pénienne de longue durée			
Évanouissement ou perte de conscience		✓	
INCONNU			
Hépatite (inflammation du foie), insuffisance hépatique aiguë (les symptômes peuvent inclure le jaunissement de la peau et des yeux, démangeaisons, urine de couleur foncée, douleur d'estomac et sensibilité du foie au toucher (douleur sous le devant des côtes du côté droit), parfois accompagnée de perte d'appétit)		✓	

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 (Signaler un effet secondaire d'un produit de santé, d'un médicament ou d'un dispositif médical - Canada.ca) 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.

Entreposage :

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de DIPRIVAN 1 %, 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); le site web du fabricant www.aspenpharma.ca, ou en téléphonant le 1-844-330-1213.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Aspen Pharmacare Canada Inc.
201 - 2030 Bristol Circle
Oakville, ON, L6H 0H2

Date d'approbation : 2025-07-28

Les marques de commerce sont la propriété de, ou exploitées sous licence par, le Groupe de sociétés Aspen.
Droits d'auteur 2025 du Groupe de sociétés Aspen ou ses donneurs de licence. Tous droits réservés.