



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 décembre 2007

**PROPOFOL LIPURO 2% (20mg/ml), émulsion injectable ou pour perfusion
50 ml en flacon verre : B/10 (CIP : 570 528 – 3)**

Laboratoire B BRAUN Medical

Propofol

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM: 8 mars 2007

Motif de la demande : inscription Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Propofol

1.2. Indications

Agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour :

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

1.3. Posologie

Cf. R.C.P

- Anesthésie générale chez l'adulte

Induction:

Pour l'induction de l'anesthésie, la dose de Propofol Lipuro 2 % (20 mg/ml) doit être titrée (20-40 mg de propofol toutes les 10 secondes) selon la réponse du patient jusqu'à l'obtention des signes cliniques de narcose.

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

Chez les patients âgés de plus de 55 ans et chez les patients ASA grade III et IV, et en particulier ceux atteints d'insuffisance cardiaque, les doses nécessaires seront moindres et la dose totale de Propofol Lipuro 2 % (20 mg/ml) pourra être réduite à 1 mg de propofol par kg de poids corporel. Chez ces patients, des vitesses d'administration plus lentes devront être utilisées (environ 1 ml, c'est-à-dire 20 mg toutes les 10 secondes).

Entretien:

L'entretien de l'anesthésie peut être fait par l'administration de Propofol Lipuro 2 % (20 mg/ml), par perfusion continue. Les doses sont généralement comprises entre 4 et 12 mg/kg/h.

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

- Anesthésie générale chez l'enfant de plus de 3 ans

Induction:

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

La plupart des patients âgés de plus de 8 ans nécessitent habituellement environ 2,5 mg/kg de propofol pour l'induction de l'anesthésie. Pour les enfants de moins de 8 ans, la dose nécessaire pourra être plus élevée (2,5 à 4 mg/kg).

En raison de l'absence d'expérience clinique, une dose inférieure est recommandée pour le jeune enfant à risque élevé (ASA grade III ou IV).

Propofol Lipuro 2 % (20 mg/ml) n'est pas recommandé pour l'induction de l'anesthésie chez les enfants âgés de 1 mois à 3 ans, la présentation à 2 % étant difficile à titrer chez les petits enfants en raison des volumes extrêmement faibles nécessaires. L'utilisation de Propofol Lipuro 1 % (10 mg/ml) est recommandée chez ces patients.

Propofol-Lipuro 2 % (20 mg/ml) ne doit pas être utilisé pour l'induction chez les enfants de moins de 1 mois.

Entretien:

Pour l'entretien d'une anesthésie générale, un niveau d'anesthésie satisfaisant est généralement obtenu par la perfusion continue de doses comprises entre 9 et 15 mg/kg /h.

Propofol Lipuro 2 % (20 mg/ml) n'est pas recommandé pour l'entretien de l'anesthésie chez les enfants âgés de 1 mois à 3 ans, la présentation à 2 % étant difficile à titrer chez les petits enfants en raison des volumes extrêmement faibles nécessaires. L'utilisation de Propofol 1 % (10 mg/ml) est recommandée chez ces patients. Propofol-Lipuro 2 % (20 mg/ml) ne doit pas être utilisé pour l'entretien de l'anesthésie chez les enfants de moins de 1 mois.

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

Lors de l'utilisation en sédation chez les patients en unité de soins intensifs, il est recommandé d'administrer Propofol Lipuro 2 % (20 mg/ml) en perfusion continue.

La vitesse de perfusion doit être adaptée à la profondeur requise pour la sédation.

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

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

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

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

Pour obtenir la sédation au cours d'interventions chirurgicales ou de procédures diagnostiques, les doses et la vitesse d'administration doivent être adaptées à la réponse clinique. Chez la plupart des patients, la dose nécessaire pour le début de la sédation est de 0,5 à 1 mg/kg de propofol pendant 1 à 5 minutes. L'entretien de la sédation peut être obtenu en ajustant la dose de Propofol Lipuro 2 % (20 mg/ml) perfusée en fonction de la profondeur de sédation souhaitée. Chez la plupart des patients, la dose se situe entre 1,5 et 4,5 mg/kg/h.

Chez les patients de plus de 55 ans et chez les patients ASA grade III et IV, la dose de Propofol Lipuro 2% (20 mg/ml) peut être réduite et de la vitesse de perfusion diminuée. Selon la dose de propofol nécessaire, Propofol Lipuro 1% (10mg/ml) peut être utilisé.

Propofol Lipuro 2 % (20 mg/ml) ne doit pas être utilisé pour la sédation au cours de procédures diagnostiques ou chirurgicales chez les enfants âgés de 16 ans et moins.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

N :	Système nerveux central.
N01 :	Anesthésiques
N01A :	Anesthésiques généraux
N01AX :	Autres anesthésiques généraux
N01AX10 :	Propofol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco - thérapeutique

Les spécialités à base de propofol à 2% dans les indications : « induction et l'entretien de l'anesthésie générale » et « sédation des patients ventilés en unité de soins intensifs » :

- DIPRIVAN 2%, émulsion injectable
- PROPOFOL MERCK 20 mg/ml, émulsion injectable

Note. Ces deux spécialités ne sont pas indiquées dans « la sédation au cours des procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale ».

Les spécialités à base de propofol à 1% :

- DIPRIVAN 1% (IV), émulsion injectable
 - PROPOFOL LIPURO 1%, émulsion injectable
- et
- PROPOFOL DAKOTA PHARM 1% (IV), émulsion injectable
 - PROPOFOL FRESENIUS 1% (IV), émulsion injectable

Note. Ces deux dernières spécialités ne sont pas indiquées dans « la sédation au cours des procédures diagnostiques ou chirurgicales, seul ou en association à une anesthésie locale ou régionale ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont des hypnotiques et sédatifs (étomidate, midazolam considéré comme la benzodiazépine de référence en réanimation), des anesthésiques généraux (kétamine notamment en pédiatrie). Tous sont utilisés par voie intraveineuse.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Aucune donnée clinique d'efficacité n'a été présentée par le laboratoire pour le dosage à 2 % de propofol. L'utilisation de ce médicament repose sur un usage bien établi de DIPRIVAN 2%.

3.2. Effets indésirables

Le laboratoire a fourni une étude de pharmacocinétique¹ et une étude de tolérance². Les résultats de l'étude de pharmacocinétique concerne les propriétés d'induction du propofol 2% (3,4 et 5 mg/kg) chez 45 enfants âgés de 7 à 12 ans. Ces résultats ne sont pas commentés.

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude clinique randomisée en double aveugle ayant comparé l'incidence et l'intensité de la douleur ressentie lors de l'administration de deux émulsions injectables de propofol dosées à 1% administrés chez 40 enfants âgés de 7 à 14 ans dans le cadre d'une induction anesthésique pour chirurgie. Ces enfants ont reçu également une prémédication par diazépam.

Les résultats de cette étude ne concernent pas le dosage à 2% de propofol faisant l'objet de la demande d'agrément aux Collectivités.

A noter que selon le RCP de PROPOFOL LIPURO 2% : il existe un manque d'expérience clinique avec la présentation de propofol dosée à 2 % chez les enfants âgés de moins de 3 ans. L'efficacité et la sécurité de Propofol Lipuro 2% n'ont pas été démontrées dans le cas de la sédation de fond chez les enfants de moins de 16 ans. Bien qu'aucune relation causale n'ait été établie, des effets indésirables graves (y compris des cas avec issue fatale) ont été rapportées lors d'utilisation non autorisée de propofol en sédation de fond chez des patients de moins de 16 ans.

1 Borgeas A, Fuchs T, Tassonyi E. Induction characteristics of 2% propofol in children. Br J Anaesth 1997; 78:433-5.

2 Larsen R, Beerhalter U, Erdkönig R, Larsen B. Injection pain from propofol-MCT-LCT in children. A comparison with propofol-LCT. Anaesthesist 2001;50(9):676-8.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
Le rapport efficacité/effets indésirables du propofol 2% est important.
Cette spécialité est un médicament de première intention.
Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

PROPOFOL LIPURO 2% (20mg/ml), émulsion injectable ou pour perfusion est un complément de gamme. Il n'apporte donc pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

PROPOFOL LIPURO 2% est utilisable lors d'une anesthésie générale, seul ou en complément d'autres substances, en fonction du type et de la durée de l'intervention chirurgicale ou lors d'une sédation.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.