

# ANNEXE I

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV)

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propofol ..... 20,00 mg  
Pour 1 ml.

*Excipient* : huile de soja raffinée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Emulsion injectable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

##### a) ANESTHESIE

- Le propofol est un agent anesthésique intraveineux, d'action rapide, utilisable pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale.
- Le propofol peut être administré chez l'adulte **et** chez l'enfant de plus de **3 ans**.

##### b) SEDATION

Le propofol peut être utilisé :

- pour la sédation lors de gestes chirurgicaux ou de procédures diagnostiques, seul ou associé à une anesthésie locale ou régionale chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans.
- pour la sédation des patients de plus de 16 ans ventilés en unité de réanimation chirurgicale ou médicale.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

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

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

Agiter l'ampoule ou le flacon avant utilisation.

#### **I) ANESTHESIE GENERALE**

PROPOFOL MYLAN ne doit être utilisé en perfusion pour induire l'anesthésie que chez les patients qui le recevront pour le maintien de l'anesthésie.

##### **A) Induction**

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

Chez les patients, prémédiqués ou non, il est recommandé d'administrer le produit en perfusion continue à la vitesse initiale de 1 ou 2 ml toutes les 10 secondes jusqu'à l'obtention de la narcose.

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

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

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

#### b) Chez l'enfant de plus de 3 ans

Pour l'induction de l'anesthésie, la dose de PROPOFOL MYLAN doit être titrée jusqu'à l'obtention des signes cliniques de narcose.

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

La plupart des patients âgés de plus de 8 ans nécessiteront environ 2.5 mg/kg de PROPOFOL MYLAN pour l'induction de l'anesthésie. Pour les enfants **de plus de 3 ans**, la dose nécessaire pourra être plus élevée (**2,5 à 4 mg/kg**).

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

Chez les malades dont l'état général est altéré (ASA grade III ou IV), des vitesses d'administration moindres seront utilisées: approximativement 1 ml (20 mg) toutes les 10 secondes.

Chez les patients classés ASA IV, la dose d'induction doit être inférieure à 1,5 mg/kg (voir rubrique 4.4).

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

### **B) ENTRETIEN**

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

PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml n'est pas adapté à l'injection en bolus répété, dans ce cas utiliser du propofol 10 mg/ml.

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

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

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

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

#### b) Chez l'enfant de plus de 3 ans

Pour entretenir un niveau d'anesthésie général satisfaisant, PROPOFOL MYLAN doit être administré par perfusion.

La posologie moyenne d'administration varie considérablement suivant les enfants mais est généralement comprise entre 9 et 15 mg/kg/h.

La dose nécessaire pourra être plus élevée chez les plus jeunes enfants.

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

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

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

### **II) SEDATION**

#### **Sédation en soins intensifs**

L'utilisation de propofol pour la sédation en Unité de Soins Intensifs des enfants de moins de 16 ans est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration de PROPOFOL MYLAN en injections répétées n'est pas recommandée.

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

La posologie doit être adaptée en fonction de la profondeur requise pour la sédation. Pour la plupart des patients une sédation suffisante est obtenue avec des doses allant de 1 mg/kg/h à 4 mg/kg/h. (voir rubrique 4.4).

Chez le sujet âgé, la dose et la vitesse de perfusion ou la concentration cible devront être réduites.

Si le patient reçoit de façon concomitante d'autres lipides intraveineux, une réduction des quantités administrées doit être réalisée afin de prendre en compte les quantités de lipides apportées par PROPOFOL MYLAN : 1 ml de PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml (20 mg de propofol) contient 0,1 g de lipides.

### **Sédation anesthésique pour les actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale**

#### Chez l'adulte

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

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

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

#### Chez l'enfant de plus de 3 ans

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

L'entretien de la sédation peut être obtenu par une perfusion titrée de PROPOFOL MYLAN selon le niveau de sédation désiré. La plupart des sujets nécessitent une dose de 1,5 à 9 mg/kg/h de propofol.

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

### **III) RECOMMANDATIONS GENERALES**

#### **Induction**

Le propofol peut être administré dans la partie terminale de la tubulure d'une perfusion de glucosé isotonique 5 %, de sérum physiologique 0,9 % ou d'un mélange glucosé 4 % et salé 0,18 % (voir rubrique 6.2).

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

Des analgésiques sont généralement nécessaires en association avec ce médicament.

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

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

PROPOFOL MYLAN ne doit pas être dilué.

#### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité connue au propofol ou à l'un des constituants de ce produit.
- Le propofol est contre indiqué chez les patients de moins de 16 ans pour la sédation en Unité de Soins Intensifs (voir rubrique 4.4).
- ALLAITEMENT: L'utilisation de propofol chez la femme qui allaite n'est pas recommandée.
- En raison de la présence d'huile de soja, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allergie à l'arachide ou au soja.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'efficacité et la sécurité du propofol n'ont pas été démontrées dans la sédation chez les enfants de moins de **16 ans**.

Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, des effets indésirables graves (y compris des cas avec issue fatale) ont été rapportés lors de l'utilisation non autorisée de propofol en sédation chez les enfants de moins de 16 ans. Ces effets concernaient en particulier la survenue d'acidose métabolique, d'hyperlipidémie, de rhabdomyolyse et/ou insuffisance cardiaque. Ces effets ont été les plus souvent observés chez des enfants atteints d'infections des voies respiratoires, ayant reçu des doses supérieures à celles conseillées chez les adultes, pour la sédation en Unité de Soins Intensifs.

De même, de très rares cas d'acidose métabolique, de rhabdomyolyse, d'hyperkaliémie et/ou d'insuffisance cardiaque d'évolution rapide (dans certains cas avec issue fatale) ont été rapportés chez des adultes traités pendant plus de 58 heures à des doses supérieures à 5 mg/kg/h. Ceci dépasse la dose maximale de 4 mg/kg/h habituellement conseillée pour la sédation en Unité de Soins Intensifs. Dans ces cas, l'insuffisance cardiaque ne répondait généralement pas au traitement par des agents inotropes.

Les patients concernés avaient pour la plupart (mais pas seulement) un traumatisme crânien important et présentaient une pression intracrânienne élevée.

Dans la mesure du possible, il est rappelé aux prescripteurs de ne pas dépasser la dose de 4 mg/kg/h. Les prescripteurs doivent être attentifs à ces effets indésirables éventuels et doivent envisager une diminution de la posologie de propofol ou le passage à un autre sédatif au premier signe d'apparition des symptômes. Les patients présentant une pression intracrânienne élevée devront recevoir un traitement approprié pour assurer le maintien de la pression de perfusion cérébrale lors des modifications du traitement.

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

On observe fréquemment une apnée transitoire.

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

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

L'utilisation de PROPOFOL MYLAN n'est pas recommandée pour des actes de diagnostic ou chirurgicaux chez les enfants de moins de 3 ans car cette concentration (20 mg/ml) est difficile à titrer convenablement chez les petits enfants en raison des volumes extrêmement faibles nécessaires.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

##### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

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

#### 4.6. Grossesse et allaitement

##### Grossesse

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

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

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

##### Allaitement

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

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

La conduite automobile ou l'utilisation de machine est contre-indiquée durant la journée de l'anesthésie au propofol. Si d'autres médicaments ont été associés, la conduite peut être déconseillée durant une période plus longue.

#### 4.8. Effets indésirables

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

Les fréquences sont définies telles que : très rares ( $\leq 1/10\ 000$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), très fréquents ( $\geq 1/10$ ).

Classe -organe	Fréquence	Effets indésirables
<b>Troubles généraux</b>	Très fréquents	Douleur au lieu d'injection <sup>(1)</sup> .
	Très rares	Rhabdomyolyse <sup>(6)</sup> , hyperkaliémie <sup>(6)</sup> , acidose métabolique.
<b>Troubles du système vasculaires</b>	Fréquents	Hypotension pouvant être sévère <sup>(2)</sup> .
	Peu fréquent	Thrombopénie <sup>(3)</sup> .
	Très rares	Complications veineuses locales au lieu d'injection du produit <sup>(4)</sup> .
<b>Troubles du système cardio-vasculaire</b>	Fréquents	Bradycardie <sup>(5)</sup> .
	Rares	Asystolie <sup>(5)</sup> .
	Très rares	Œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque <sup>(6)</sup> d'évolution parfois fatale.

<b>Trouble du système respiratoire</b>	Fréquents	Apnée transitoire pendant l'injection.
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Fréquents Très rares	Nausées et vomissements au réveil. Pancréatite.
<b>Troubles du système nerveux</b>	Fréquents Rares  Très rares	Céphalées au réveil. Mouvements de type épileptiforme incluant opisthotonos et crises convulsives au cours de l'induction, de l'entretien ainsi que du réveil. Une phase non vigile peut être aussi observée.
<b>Blessure, intoxication et complication liées à une intervention</b>	Très rares	Fièvre postanesthésique.
<b>Troubles rénaux et urologiques</b>	Très rares	Modification de la coloration des urines à la suite d'administration prolongée de propofol.
<b>Troubles du système immunitaire</b>	Très rares	Choc anaphylactique pouvant inclure un œdème de Quincke, un bronchospasme et un érythème, accompagnés d'une hypotension artérielle sévère.
<b>Troubles sexuels</b>	Très rares	Desinhibition sexuelle.
<b>Troubles cutanés</b>	Très rares	Urticaire.

<sup>(1)</sup> La douleur peut être largement atténuée en utilisant les grosses veines de l'avant bras et du pli du coude. Chez l'enfant, la douleur est encore plus fréquente que chez l'adulte surtout lorsque l'injection est faite dans une petite veine de la main ou du poignet, elle est moindre dans la veine du pli du coude ou de l'avant bras.

<sup>(2)</sup> (voir rubrique).

<sup>(3)</sup> En administration réitérée, imputée au vecteur lipidique.

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

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

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

### Locaux

- Une douleur au lieu d'injection du produit peut être largement atténuée en utilisant les grosses veines de l'avant bras et du pli du coude. Chez l'enfant, la douleur est encore plus fréquente que chez l'adulte surtout lorsque l'injection est faite dans une petite veine de la main ou du poignet, elle est moindre dans une veine du pli du coude ou de l'avant bras.
- Les complications veineuses sont exceptionnelles. Les extravasations accidentelles observées, de même que les études animales, n'ont montré qu'une réaction tissulaire minimale. L'injection intra-artérielle chez l'animal n'a pas entraîné de complications tissulaires, localement et en aval.

## 4.9. Surdosage

Un surdosage accidentel provoquerait vraisemblablement une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ANESTHESIQUE GENERAL, Code ATC: N01AX10.**

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

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

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

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

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

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

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

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

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

## **PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES**

	<b>Vol de distribution</b> <b>(litre)</b>	<b>Clairance plasmatique</b> <b>(litre/minutes)</b>	<b>T ½ GAMMA</b> <b>(minutes)</b>
<b>ANESTHESIE</b>			
Nourrisson	0,95 l/kg	0,049 l/kg	320
Enfant	0,72 l/kg	0,03 l/kg	735
Adulte	18,9	1,77	355
<b>SEDATION-REANIMATION</b>			
Adulte		2,27	1353

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

Après une dose unique intraveineuse de 3 mg/kg, la clairance du propofol/kg de poids corporel augmente avec l'âge comme suit : la clairance médiane a été considérablement diminuée chez le nouveau-né âgé de moins de 1 mois (n=25) (20 ml/kg/min) comparativement à des enfants plus âgés (n = 36, fourchette d'âge 4 mois - 7 ans). De plus, la variabilité inter-individuelle est considérable chez les nouveau-nés (3,7 - 78 ml/kg/min). Les données limitées de cet essai clinique montrant une grande variabilité interindividuelle, aucune recommandation de dose ne peut être donnée dans cette catégorie d'âge.

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

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

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

Pour les interventions d'une durée supérieure à 1 heure, il peut apparaître un risque d'accumulation, avec prolongation des effets sédatif et anesthésique.

Les taux sanguins de propofol peuvent être plus élevés en présence de fentanyl.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Huile de soja raffinée, lécithine d'œuf, glycérol, acide oléique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

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

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Ne pas congeler.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20 ml en ampoule (verre incolore type I); boîte de 1, 5 ou 10 ampoules.

50 ml en flacon (verre incolore type II); boîte de 1, 5 ou 10 flacons.

100 ml en flacon (verre incolore type II); boîte de 1, 5 ou 10 flacons.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Agiter le flacon ou l'ampoule avant utilisation.

PROPOFOL MYLAN peut être perfusé non dilué à partir de seringues en verre ou en plastique.

Toute fraction de flacon ou d'ampoule restant après usage devra être jetée.

Les flacons et ampoules gelés ne doivent pas être utilisés.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

#### **MYLAN SAS**

117, ALLEE DES PARCS

69800 SAINT-PRIEST

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 564 320-5 : 20 ml en ampoule (verre); boîte de 1.
- 564 321-1 : 20 ml en ampoule (verre); boîte de 5.
- 564 322-8 : 20 ml en ampoule (verre); boîte de 10.
- 564 106-3 : 50 ml en flacon (verre); boîte de 1.
- 564 323-4 : 50 ml en flacon (verre); boîte de 5.
- 564 324-0 : 50 ml en flacon (verre); boîte de 10.
- 564 325-7 : 100 ml en flacon (verre); boîte de 1.
- 564 326-3 : 100 ml en flacon (verre); boîte de 5.
- 564 328-6 : 100 ml en flacon (verre); boîte de 10.

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter par le titulaire]

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la santé publique).

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV)

Propofol

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Propofol ..... 20,00 mg

Pour 1 ml.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : huile de soja raffinée.

Autres excipients : glycérol, lécithine d'œuf, acide oléique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Emulsion injectable.

Ampoule de 20 ml; boîte de 1, 5 ou 10.

Flacons de 50 et 100 ml; boîte de 1, 5 ou 10.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

**Ceci n'est pas un flacon multidose.**

**Ne contient pas de conservateur. Respecter strictement les mesures d'asepsie.**

**Agiter avant emploi.**

**Après utilisation: TOUT RESIDU DOIT ETRE JETE.**

**Usage unique. Ne pas réutiliser.**

**Flacon en verre.**

**Utilisation maximale:**

- **en perfusion, dans les 12 heures.**

## 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

## 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Ne pas congeler.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

## 10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

### Titulaire

**MYLAN SAS**  
117, ALLEE DES PARCS  
69800 SAINT-PRIEST

### Exploitant

**MYLAN SAS**  
117, ALLEE DES PARCS  
69800 SAINT-PRIEST

### Fabricant

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

## 13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la santé publique).

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**Titulaire**

Sans objet.

**Exploitant**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Ampoule ou flacon en verre.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV)

Propofol

Voie intraveineuse.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Ampoule de 20 ml; boîte de 1, 5 ou 10.

Flacons de 50 et 100 ml; boîte de 1, 5 ou 10.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV)**

**Propofol**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) ?
3. Comment utiliser PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) ?
6. Informations supplémentaires.

#### **1. QU'EST-CE QUE PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

##### Classe pharmacothérapeutique

AUTRES ANESTHESIQUES GENERAUX. (N: Système nerveux central).

##### Indications thérapeutiques

PROPOFOL MYLAN appartient au groupe des anesthésiques généraux. Les anesthésiques généraux sont utilisés dans l'induction du sommeil lors des opérations chirurgicales ou d'autres procédures. Ils peuvent également être utilisés en tant que sédatif (pour abaisser votre niveau de conscience sans vous endormir totalement).

PROPOFOL MYLAN est utilisé :

- pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans
- pour la sédation des patients ventilés de plus de 16 ans sous respiration artificielle en unité de soins intensifs
- pour la sédation anesthésique des actes de courte durée et en complément d'anesthésie loco-régionale chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) ?**

##### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

**N'utilisez jamais PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) :**

- en cas d'allergie connue au propofol ou à l'un des constituants de ce médicament,
- chez les enfants de moins de 16 ans pour la sédation en Unité de Soins Intensifs,
- chez la femme qui allaite,
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'arachide ou au soja, en raison de la présence d'huile de soja.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

**Faites attention avec PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV):**

**Mises en garde spéciales**

Ce médicament ne doit pas être utilisé pour la sédation en Unité de Soins Intensifs des enfants âgés de moins de 16 ans. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été établie, des effets indésirables sévères (troubles métaboliques, convulsions) ont été observés. Le plus souvent, ces effets ont été observés chez des enfants présentant des infections respiratoires ayant reçu des doses de propofol supérieures à celles recommandées chez les adultes.

Chez les adultes, ne pas dépasser la dose de 4 mg/kg/h habituellement suffisante pour la sédation des patients ventilés en Unité de Soins Intensifs. Des cas de nécrose musculaire, de troubles métaboliques (acidose lactique, hyperkaliémie) ou d'insuffisance cardiaque parfois mortelle ont été observés lors de l'utilisation du traitement pendant plus de 58 heures à des doses supérieures à 5 mg/kg/h.

L'utilisation de PROPOFOL MYLAN n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 3 ans

- Ce produit est à usage unique. A ne pas réutiliser pour un autre patient.
- Ce produit ne contient pas de conservateur antimicrobien. Après l'ouverture du récipient, le contenu doit être utilisé immédiatement et pendant un délai maximum de 12 heures en perfusion.
- Une asepsie stricte doit être observée dans la manipulation du matériel d'injection ou de perfusion et dans l'administration de l'anesthésique. Toute fraction de flacon restant après usage doit être jetée.
- Une chute de la pression artérielle, plus marquée qu'avec les anesthésiques usuels peut être observée lors de l'induction, notamment chez les sujets de plus de 60 ans. Cette chute de la pression artérielle est plus marquée en cas d'association avec certains médicaments (morphiniques).
- Ce médicament est déconseillé chez les patients avec un mauvais état général (ASA grade IV) compte tenu des effets dépresseurs cardio-vasculaires.
- La survenue d'une apnée transitoire est fréquente.

**Précautions d'emploi**

Utiliser ce médicament AVEC PRECAUTION en cas de :

- insuffisance cardiaque, respiratoire, rénale ou hépatique ;
- réduction de la masse sanguine ou altération sévère de l'état général ;
- épilepsie: augmentation du risque de survenue de crises d'épilepsie. En conséquence, le patient doit avoir pris son traitement antiépileptique avant de subir l'anesthésie;
- excès de graisses dans le sang (hyperlipidémie) : le médicament, constitué d'une émulsion grasseuse, doit être administré avec précaution chez les personnes présentant une hyperlipidémie.

Des ralentissements du rythme cardiaque, parfois sévères, et une diminution des contractions du cœur ont été rapportés avec ce médicament. Pour prévenir l'apparition de tels troubles, il est possible d'administrer de l'atropine avant et pendant l'anesthésie, surtout si l'anesthésique doit être associé à des produits connus pour leur effet de ralentissement cardiaque.

Dans des très rares cas, un retard de réveil ou un ré-endormissement peut survenir après l'opération. La récupération est en générale spontanée et complète, mais une surveillance est nécessaire.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

##### **Prise ou utilisation d'autres médicaments**

Il est important d'informer votre médecin, avant injection de PROPOFOL MYLAN, de TOUS les médicaments qui vous sont actuellement prescrits, qui vous ont été récemment prescrits, que vous prenez actuellement sans prescription médicale, ou que vous avez pris récemment sans prescription médicale.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Sans objet.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

##### **Grossesse et allaitement**

###### **Grossesse**

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

###### **Allaitement**

Ce médicament est déconseillé pendant la période d'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

#### *Sportifs*

Sans objet.

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

##### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

La conduite automobile ou l'utilisation de machine est contre-indiquée durant la journée de l'anesthésie avec ce médicament. Si d'autres médicaments ont été associés, la conduite peut être déconseillée durant une période plus longue.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

**Liste d'excipients à effet notoire** : huile de soja raffinée.

### **3. COMMENT UTILISER PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Sans objet.

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

##### **Posologie**

Elle dépend du poids, de l'âge, de l'état du patient, de la durée de l'anesthésie.

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

LES DOSES A UTILISER SONT DETERMINEES PAR LE MEDECIN.

### **Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration, Durée du traitement**

Administration par voie intraveineuse (injection unique ou perfusion).

Le flacon doit être agité avant l'emploi.

Ce médicament ne doit pas être dilué.

LE MODE D'ADMINISTRATION ET LA DUREE DU TRAITEMENT SONT DETERMINES PAR LE MEDECIN.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

**Si vous avez utilisé plus de PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) que vous n'auriez dû :**

Un surdosage accidentel provoquerait vraisemblablement une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

La dépression respiratoire sera traitée par assistance respiratoire et oxygène.

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Sans objet.

#### *Risque de syndrome de sevrage*

Sans objet.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

#### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

#### **Très fréquemment :**

- douleur au point d'injection (plus fréquents chez l'enfant).

#### **Fréquemment :**

- baisse importante de la tension artérielle,
- ralentissement important du cœur au début, pendant ou au réveil de l'anesthésie,
- apnée transitoire (arrêt de la respiration) pendant l'injection,
- nausées, vomissements et maux de tête au réveil.

#### **Peu fréquemment :**

- diminution du nombre de plaquettes sanguines (éléments nécessaires à la coagulation du sang) par administration répétée de l'anesthésique.

#### **Rarement :**

- mouvements similaires à une épilepsie, avec une contraction généralisée des muscles et des convulsions, survenant au cours de l'anesthésie ou à la fin de celle-ci,
- diminution des contractions cardiaques.

#### **Très rarement :**

- complications veineuses locales au lieu d'injection du produit,
- un retard de réveil peut être observé après l'anesthésie (phase non vigile),
- pancréatite,
- nécrose musculaire, troubles métaboliques, augmentation du potassium sanguin,
- survenue d'une fièvre en fin d'anesthésie,
- œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque d'évolution parfois fatale.
- modification de la coloration des urines à la suite d'administration prolongée du produit,
- choc allergique avec œdème de Quincke, gêne respiratoire, rougeur de la peau accompagnés d'une baisse sévère de la tension artérielle,
- désinhibition sexuelle.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) ?

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

### *Date de péremption*

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur le flacon.

### *Conditions de conservation*

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Ne pas congeler.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

**Que contient PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) ?**

**La substance active est :**

Propofol ..... 20,00 mg

Pour 1 ml.

**Les autres composants sont :**

Huile de soja raffinée, lécithine d'œuf, glycérol, acide oléique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

### *Forme pharmaceutique et contenu*

**Qu'est-ce que PROPOFOL MYLAN 20 mg/ml, émulsion injectable (IV) et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous la forme d'une émulsion injectable en ampoule de 20 ml en boîte de 1, 5 ou 10; en flacon de 50 ml en boîte de 1, 5 ou 10 et en flacon de 100 ml en boîte de 1, 5 ou 10.

### *Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

**Titulaire**

**MYLAN SAS**  
117, ALLEE DES PARCS  
69800 SAINT-PRIEST

**Exploitant**

**MYLAN SAS**  
117, ALLEE DES PARCS  
69800 SAINT-PRIEST

**Fabricant**

**SYNTHON BV**  
MICROWEG 22  
6545 CM NIJMEGEN  
PAYS-BAS

ou

**SYNTHON HISPANIA S.L.**  
CASTELLO 1  
POLIGONO LAS SALINAS  
08830 SANT BOI DE LLOBREGAT  
ESPAGNE

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Sans objet.

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.