

Rapport d'évaluation de l'ANSM concernant l'utilisation de PROPOSUR et PROPOVET en médecine humaine

I. CONTEXTE

Les patients hospitalisés dans les services de réanimation suite à une infection au SARS-CoV-2 nécessitent d'être placés sous respirateur artificiel. Pour pouvoir être intubés et ventilés, ils doivent être sédatisés. Les anesthésiques de premier recours pour cette sédation sont les spécialités à base de propofol.

Le contexte épidémique a entraîné une augmentation très importante du nombre de patients nécessitant une telle prise en charge, les besoins en propofol ont donc été considérablement augmentés et les tensions d'approvisionnement déjà très prégnantes sur ces médicaments au 25 mars 2020, pourraient aboutir à une situation de rupture de stock. Une telle situation empêcherait l'accès de ces patients aux soins de réanimation qu'ils requièrent, menaçant ainsi leur pronostic vital faute d'une prise en charge adéquate.

C'est dans ce contexte, où toutes les solutions sont recherchées pour éviter une telle rupture d'approvisionnement, que le recours aux spécialités à base de propofol disponibles en médecine vétérinaire a été envisagé.

II. SPECIALITES VETERINAIRES DISPONIBLES

Deux spécialités à base de propofol sont à ce jour disponibles (commercialisées) en pratique vétérinaire :

- PROPOSURE 10 MG/ML EMULSION INJECTABLE POUR CHIENS ET CHATS
 - laboratoire titulaire et exploitant : AXIENCE
- PROPOVET MULTIDOSE 10 MG/ML EMULSION INJECTABLE POUR CHIENS ET CHATS
 - Laboratoire titulaire et exploitant : ZOETIS France°

Ces deux spécialités disposent d'une AMM obtenue selon une procédure européenne :

- décentralisée pour PROPOSURE (France Etat membre de référence)
- et une procédure de reconnaissance mutuelle pour PROPOVET

Elles sont indiquées notamment pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale chez le chien et le chat.

III. EVALUATION DE L'UTILISATION DE PROPOSUR ET PROPOVET EN MEDECINE HUMAINE

1. DOCUMENTS EVALUES

Afin de permettre à l'ANSM d'évaluer la possibilité d'utiliser ces deux spécialités en médecine humaine, l'ANMV a mis à disposition de l'ANSM le 25 mars les documents suivants :

- Résumés de caractéristiques du produit (RCP) en vigueur des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités PROPOSURE et PROPOVET
- Module III de l'AMM de ces spécialités
- Certificat d'analyse des lots suivants :
 - PROPOVET
 - Batch number 10NI2201 : certificat analyse daté du 5 dec. 2019
 - Batch number 10PA7096 : certificat analyse daté du 5 fev. 2020
 - PROPOSURE
 - Batch number 19D322B : certificat analyse daté du 19 fev. 2020
 - Batch number 20D017A : certificat analyse daté du 28 fev. 2020

2. COMPOSITION DES SPECIALITES VETERINAIRES PROPOSURE ET PROPOVET

Outre le propofol, substance active présente dans ces deux spécialités, celles-ci contiennent des excipients connus, tous utilisés en médecine humaine.

Ainsi :

- PROPOSURE®

Contient les excipients également retrouvés dans le DIPRIVAN® (spécialité de référence en médecine humaine) : Lécithine, Glycérol, Huile de soja raffinée, Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), Eau pour préparations injectables

- PROPOVET

Contient :

- de l'Alcool benzylique (E1519) : il s'agit d'un excipient à effet notoire (EEN) non présent dans le DIPRIVAN mais présent dans d'autres médicaments à usage humain .
- de l'Huile de soja raffinée (EEN), Phosphatides d'oeufs purifiés (Lécithine d'oeuf), Glycérol, Acide oléique, Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), Eau pour préparations injectables. Pour l'acide oléique, ce dernier est contenu dans les deux médicaments génériques de DIPRIVAN : PROPOFOL MYLAN et PROPOFOL FRESENIUS.

3. QUALITE PHARMACEUTIQUE

Les points suivants ont été évalués :

- **La substance active : le propofol**

La substance active est fabriquée selon les exigences de la pharmacopée européenne et associée à un Certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP)

- **Les excipients**

Les excipients sont de même type que ceux retrouvés dans DIPRIVAN et autres propofol à usage humain déjà sur le marché, excepté l'alcool benzylique.

L'alcool benzylique :

- est un excipient à effet notoire à signaler aux prescripteurs dans la mesure où son utilisation est déconseillée chez les femmes enceintes, les nouveau-nés (jusqu'à 1 mois), les prématurés, les populations à risques telles que les insuffisants hépatiques et rénaux.
- est un agent anti-microbien (conservateur) destiné à éviter la contamination dans le cas d'un produit contenant plusieurs doses, comme c'est le cas pour PROPOVET.

En accord avec la Pharmacopée Européenne (0520), les préparations injectables peuvent nécessiter l'emploi d'excipients, par exemple pour assurer l'isotonie au sang, ajuster le pH, augmenter la solubilité, permettre la conservation de la (ou des) substance(s) active(s), assurer une action antimicrobienne. Ces excipients n'affectent pas l'action médicamenteuse recherchée et, aux concentrations choisies, ne provoquent pas de phénomènes de toxicité ou d'irritation locale notable.

Par conséquent, le produit fini PROPOVET étant une émulsion injectable (même forme pharmaceutique que les produits à usage humain), il n'est pas attendu de modification sur la biodisponibilité. Le profil pharmacocinétique est similaire à celui du produit pour utilisation chez l'homme. L'excipient alcool benzylique ne devrait pas modifier l'effet du produit recherché.

- **Spécifications**

- **Particules**

La taille des particules visibles est suivie en cours de fabrication.

Taille des particules subvisibles :

- La contamination particulaire subvisible suit la Pharmacopée Eur 2.9.19.
- Le produit fini étant une émulsion la taille des globules est également suivie et bien inférieure à < 5 µm.

- **Impuretés**

Deux impuretés sont recherchées : propofol quinone (impureté A) et propofol dimer (impureté B).

Les certificats d'analyse de lots présentés ne mettent pas en évidence la présence de ces impuretés (non détectées sur les certificats présentés ou inférieures aux limites de détection).

- **Endotoxines bactériennes**

Pour les endotoxines bactériennes, les limites calculées sont en accord avec la pharmacopée européenne.

Les taux d'endotoxines retrouvés dans les lots étudiés sont en quantité quasi nulle pour PROPOVET

Pour PROPOSURE la limite fixée à 0.33 EU/mg est en accord avec la pharmacopée européenne et les lots testés satisfont ces spécifications.

4. DOSAGE DES CONDITIONNEMENTS EN SUBSTANCE ACTIVE (propofol)

Les volumes et les quantités de produits pour ces spécialités vétérinaires mentionnées sont adaptés à l'usage en clinique.

En effet, PROPOVET et PROPOSURE :

- contiennent 10 mg de propofol par ml
- et sont tous les deux disponibles en flacons de 20 ml ou de 50 ml.

Des conditionnements équivalents, dosés à 1% (10mg/ml) sont retrouvés pour les médicaments à usage humain à base de propofol dosés à 1%, à savoir :

- DIPRIVAN 10mg/ml : disponible en seringue pré-remplie de 50 ml.
- PROPOFOL PANPHARMA 10mg/ml : disponible en flacons de 20 ou 50 ml
- PROPOFOL LIPURO 1 % (10 mg/ml), émulsion injectable ou pour perfusion : disponible en ampoules de 20 ml et en flacons de 50 ml
- PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/ml : disponible en ampoules de 20 ml et en flacons de 50 ml.

Conclusion

Compte-tenu :

- des données disponibles dans les dossiers d'AMM de PROPOSURE et PROPOVET ;
 - et des résultats des analyses des lots proposés ;
 - des conditionnements disponibles,
- ces deux médicaments, PROPOSURE et PROPOVET, tels qu'issus des lots retenus mentionnés ci-dessus), peuvent être administrés à l'homme.

Fait à Saint-Denis, le 31 mars 2020