

MONOGRAPHIE

^{Pr}SEVOFLURANE sévoflurane, USP

Sévoflurane à 99,97 % v/v (dans une base anhydre)

Liquide pour inhalation

Anesthésique par inhalation

Corporation Baxter
Mississauga (Ontario)
L5N 0C2

Date de révision :
21 février 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 224518

Baxter est une marque déposée de Baxter International Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	18
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

Pr SEVOFLURANE

sévoflurane, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Inhalation	Liquide volatil, sévoflurane à 99,97 % v/v, USP (dans une base anhydre)	Aucun

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le sévoflurane est indiqué :

- pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale en chirurgie hospitalière et ambulatoire, chez l'adulte et l'enfant.

Gériatrie (> 65 ans)

Pour un bref exposé à ce sujet, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie (> 65 ans)**.

Pédiatrie (< 18 ans)

Pour un bref exposé à ce sujet, voir, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie (< 18 ans)**.

CONTRE-INDICATIONS

- Le sévoflurane est contre-indiqué chez les patients qui présentent une sensibilité connue au sévoflurane ou à d'autres anesthésiques par inhalation halogénés.
- Le sévoflurane est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une dysfonction hépatique avec ictère, une fièvre inexplicquée, une leucocytose ou une éosinophilie après administration d'un anesthésique halogéné (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Action hépatique, biliaire et pancréatique**).
- Le sévoflurane est contre-indiqué en cas d'antécédents connus ou soupçonnés d'hyperthermie maligne ou chez les patients qui présentent des prédispositions génétiques connues ou soupçonnées à l'hyperthermie maligne.
- Le sévoflurane ne doit pas être employé quand l'anesthésie générale est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- Le sévoflurane ne doit être administré que par une personne ayant la formation requise en anesthésie générale.
- Des appareils de dégagement des voies aériennes, de ventilation artificielle, de suroxygénation et de réanimation circulatoire doivent être immédiatement accessibles.
- Il ne faut pas utiliser d'absorbants de dioxyde de carbone desséchés, ni ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Emploi sécuritaire des absorbants de CO₂**).

Généralités

Il faut connaître la concentration exacte de sévoflurane administré par évaporateur au cours de l'anesthésie. Pour ce faire, on peut envisager de surveiller la concentration de sévoflurane en fin d'expiration. Comme les anesthésiques volatils ont des propriétés physiques différentes, il faut utiliser uniquement des évaporateurs expressément calibrés pour le sévoflurane. L'administration d'une anesthésie générale doit être individualisée et fondée sur la réponse du patient.

Pendant le maintien de l'anesthésie, l'augmentation de la concentration du sévoflurane provoque une diminution de la tension artérielle liée à la dose. En raison de l'insolubilité du sévoflurane dans le sang, cet effet hémodynamique peut se produire plus rapidement qu'avec d'autres anesthésiques volatils. Des diminutions excessives de la tension artérielle ou une dépression respiratoire peuvent être liées à la profondeur de l'anesthésie et corrigées en diminuant la concentration inspirée de sévoflurane.

La récupération à la suite de l'anesthésie générale doit être soigneusement évaluée avant de laisser le patient quitter la salle de réveil.

Emploi sécuritaire des absorbants de CO₂

Il ne faut pas utiliser un absorbant de dioxyde de carbone qui contient de l'hydroxyde de potassium, car le seuil d'hydratation sécuritaire n'a pas été déterminé.

Il faut s'assurer de ne pas utiliser d'absorbant de CO₂ desséché. L'indicateur de couleur de la plupart des absorbants de CO₂ ne change pas nécessairement en réponse à la dessiccation. Par conséquent, l'absence de changement important de couleur ne doit pas être interprétée comme la garantie d'une hydratation adéquate. Les absorbants de CO₂ doivent être remplacés régulièrement, sans tenir compte de l'état de l'indicateur de couleur.

Le composé A est produit lorsque le sévoflurane interagit avec la chaux sodée et Baralyme® (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Production du composé A dans le circuit d'anesthésie**). La concentration de ce composé dans un circuit fermé avec absorbeur augmente à mesure qu'augmentent la température de l'absorbeur et les concentrations de sévoflurane et que diminue le débit d'écoulement de gaz frais. Une augmentation significative de la concentration du composé A en présence d'une déshydratation prolongée de Baralyme® a été signalée. Bien que le composé A soit une néphrotoxine dont l'effet est lié à la dose chez le rat, aucun cas de toxicité rénale n'a été signalé chez l'humain lorsque le sévoflurane est utilisé conformément aux recommandations.

De rares cas de dégagement de fumée ou de chaleur extrême et/ou d'incendie spontané ont été observés dans des appareils d'anesthésie utilisant du sévoflurane et un absorbeur de CO₂ desséché, particulièrement ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium. Une élévation inhabituellement retardée ou une baisse inattendue de la concentration de sévoflurane inspirée comparativement au réglage de l'évaporateur peut être associée à un chauffage excessif du réservoir renfermant l'absorbeur de CO₂.

Une réaction exothermique, une dégradation accentuée du sévoflurane et la production de produits de dégradation peuvent survenir lorsqu'il y a assèchement des absorbeurs de CO₂, comme après une longue période d'écoulement de gaz sec dans le réservoir renfermant l'absorbeur de CO₂ (voir **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ, Stabilité**). La présence de produits de dégradation du sévoflurane (le méthanol, le formaldéhyde, le monoxyde de carbone ainsi que les composés A, B, C et D) a été observée dans le circuit respiratoire d'un appareil d'anesthésie expérimental utilisant des absorbeurs de CO₂ desséchés et des concentrations maximales de sévoflurane (8 %) pendant de longues périodes (≥ 2 heures). Les concentrations de formaldéhyde observées dans le circuit respiratoire anesthésique (utilisant des absorbeurs renfermant de l'hydroxyde de sodium) correspondaient aux concentrations reconnues pour irriter les voies respiratoires.

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques

Des cas d'arythmie ventriculaire ont été signalés durant l'anesthésie, notamment l'anesthésie par inhalation, chez des enfants atteints de la maladie de Pompe. L'anesthésie générale, y compris par du sévoflurane, doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'un trouble mitochondrial.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude du potentiel carcinogène n'a été effectuée. Aucun effet mutagène n'a pu être observé au cours du test d'Ames.

Système cardiovasculaire

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du sévoflurane à des patients sensibles. Le sévoflurane peut allonger l'intervalle QT tant chez l'adulte que chez l'enfant. Cet effet est exacerbé par certaines affections ou certains médicaments reçus en concomitance par le patient

durant la période périopératoire. Des cas isolés d'arythmie cardiaque associés à l'allongement de l'intervalle QT ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. De très rares cas de torsades de pointes, certains mortels, ont été signalés.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperthermie maligne

Chez les sujets prédisposés, de puissants anesthésiques par inhalation, incluant le sévoflurane, peuvent déclencher un état hypermétabolique des muscles squelettiques conduisant à une forte demande en oxygène et induisant le syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne.

Le syndrome clinique se caractérise par l'hypercapnie et peut présenter des symptômes tels que rigidité musculaire, tachycardie, tachypnée, cyanose, arythmies et/ou tension artérielle instable. Certains de ces signes non spécifiques peuvent également se manifester pendant une anesthésie légère, une hypoxie aiguë, une hypercapnie et une hypovolémie.

Un cas d'hyperthermie maligne a été signalé lors des essais cliniques. De plus, des cas d'hyperthermie maligne ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance. Certains de ces cas ont été fatals.

Le traitement de l'hyperthermie maligne consiste en l'abandon des agents déclenchants (p. ex., le sévoflurane), l'administration de la forme intraveineuse du sodium de dantrolène (consulter les renseignements posologiques relatifs à la forme intraveineuse du sodium de dantrolène pour obtenir plus d'information sur la prise en charge des patients) et un traitement symptomatique. Celui-ci consiste à faire tous les efforts nécessaires pour ramener la température corporelle à la normale, à recourir au besoin à une assistance respiratoire et circulatoire et à traiter tout déséquilibre hydro-électrolytique et acido-basique. Une insuffisance rénale peut apparaître ultérieurement, et le débit urinaire doit être surveillé et soutenu si possible.

Hyperkaliémie périopératoire

L'utilisation d'agents anesthésiques par inhalation a été associée à de rares élévations du taux sérique de potassium qui a entraîné des arythmies cardiaques et la mort chez des enfants au cours de la période postopératoire. Les patients qui présentent une maladie neuromusculaire latente ou manifeste, particulièrement la dystrophie musculaire de Duchenne, semblent particulièrement vulnérables. L'utilisation concomitante de succinylcholine a été associée à la majorité, mais non à la totalité, de ces cas. Ces patients ont également présenté des élévations importantes du taux sérique de créatine kinase et, dans certains cas, des changements urinaires qui correspondent à une myoglobulinurie. Malgré la similarité des symptômes à ceux d'une hyperthermie maligne, aucun de ces patients n'a présenté de signes ou de symptômes de rigidité musculaire ou d'hypermétabolisme. Une intervention précoce et énergique pour traiter l'hyperkaliémie et les arythmies résistantes est recommandée, ainsi qu'une évaluation ultérieure du patient en vue de déterminer la présence d'une maladie neuromusculaire latente.

Troubles mitochondriaux

L'anesthésie générale, y compris par le sévoflurane, doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'un trouble mitochondrial.

Action hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatite

Des cas légers, modérés et graves de dysfonction hépatique ou d'hépatite postopératoire, avec ou sans ictère, ont été signalés en association avec le sévoflurane dans le cadre de la pharmacovigilance.

Comme d'autres anesthésiques halogénés, le sévoflurane peut provoquer une hépatite de sensibilité chez les patients qui ont été sensibilisés par une exposition antérieure à des anesthésiques halogénés (particulièrement si elle remonte à moins de trois mois). Il faut faire preuve de bon sens clinique et envisager un ou plusieurs anesthésiques de substitution appropriés lorsque le sévoflurane est utilisé chez les patients qui sont atteints de maladies hépatiques sous-jacentes ou qui suivent un traitement par des médicaments connus pour causer une dysfonction hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, Hépatite postopératoire**).

Bien qu'on ignore le mécanisme de ces réactions, des données provenant d'études sur l'halothane laissent croire que le métabolisme par l'isoenzyme 2E1 du cytochrome P450 (CYP2E1) catalyse la formation d'haptènes trifluoroacétylés, lesquels peuvent jouer le rôle d'antigènes cibles dans le mécanisme de l'hépatite induite par l'halothane. Même si d'autres anesthésiques halogénés pourraient être métabolisés dans une moindre mesure par le système CYP2E1 (20 % pour l'halothane comparativement à 3 % pour le sévoflurane, à 0,2 % pour l'isoflurane et à 0,01 % pour le desflurane), les lésions hépatiques signalées présentent des similitudes avec celles associées à l'halothane.

Insuffisance hépatique

Chez un petit nombre de patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (n = 16), la fonction hépatique n'a pas été modifiée par le sévoflurane. L'innocuité du sévoflurane chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave n'a pas été établie; le sévoflurane doit donc être administré avec précaution chez ces patients.

Neurologie

Convulsions

Des cas de convulsions ont été signalés en association avec le sévoflurane (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie (< 18 ans) et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, Convulsions**).

Troubles psychiatriques

Le sévoflurane, tout comme d'autres anesthésiques généraux, peut causer une légère diminution des facultés cognitives au cours des deux à quatre jours suivant l'anesthésie. Comme les autres anesthésiques, de légères modifications de l'humeur peuvent persister pendant plusieurs jours suivant l'administration. On doit mentionner aux patients que, pendant un certain temps après l'anesthésie générale, ils doivent faire preuve de prudence en effectuant des occupations nécessitant de la vigilance, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machinerie lourde, puisque leur vigilance peut être amoindrie.

Considérations périopératoires

Neurochirurgie

En raison du nombre restreint de patients qui ont reçu du sévoflurane pendant une intervention neurochirurgicale (n = 22), l'innocuité du produit en neurochirurgie n'a pas encore été parfaitement établie et le sévoflurane doit être administré avec prudence. Dans une étude portant sur 20 patients, on n'a constaté aucune différence entre le sévoflurane et l'isoflurane en ce qui concerne la récupération postanesthésique. Dans 2 autres études, 22 patients au total ont reçu du sévoflurane ou de l'isoflurane et leur pression intracrânienne (PIC) a été mesurée en concomitance. Aucune différence n'a été observée entre le sévoflurane et l'isoflurane en ce qui concerne l'effet de l'inhalation de 0,5, de 1,0 et de 1,5 CAM (concentration alvéolaire minimale) de l'anesthésique volatil sur la pression intracrânienne pendant une anesthésie au N₂O/O₂/fentanyl. Pendant l'hyperventilation progressive (d'une PaCO₂ de 40 à une PaCO₂ de 30), la réponse de la PIC à l'hypocapnie s'est maintenue avec le sévoflurane à des concentrations de 0,5 et de 1,0 CAM. Chez les patients à risque d'augmentation de la PIC, le sévoflurane doit être administré avec précaution en y associant des procédés visant à réduire la PIC comme l'hyperventilation.

Reins

En raison de l'expérience clinique limitée (n = 35) portant sur l'administration du sévoflurane chez des patients atteints d'insuffisance rénale (créatinine > 1,5 mg/dL), l'innocuité du produit n'a pas été établie chez ces patients. Le sévoflurane doit donc être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les données pharmacocinétiques limitées dont on dispose concernant ces patients semblent indiquer que la demi-vie du sévoflurane pourrait être prolongée. La portée clinique de ces données n'a pas encore été établie (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale**).

Appareil respiratoire

Le sévoflurane inhibe la respiration spontanée, un effet exacerbé par l'administration concomitante d'autres anesthésiques par inhalation et par voie intraveineuse. La respiration doit être étroitement surveillée et soutenue par une ventilation assistée ou contrôlée si nécessaire. La

dépression respiratoire excessive peut être liée à la profondeur de l'anesthésie et répond à une diminution de la concentration inspirée de sévoflurane.

Populations particulières

L'administration de le sévoflurane aux femmes enceintes, y compris lors du travail et de l'accouchement, ou aux jeunes enfants ne doit être envisagée que si les bienfaits l'emportent sur les risques. Selon le cas, les patients doivent faire l'objet d'un suivi après l'intervention chirurgicale, à la suite de leur exposition à le sévoflurane, afin de déceler les effets secondaires potentiels. Voir **TOXICOLOGIE**, **Reproduction et tératologie**.

Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude pertinente et bien contrôlée chez la femme enceinte.

Travail et accouchement

L'innocuité du sévoflurane pendant le travail et l'accouchement n'a pas encore été établie. Le sévoflurane, comme les autres anesthésiques par inhalation, exerce un effet relaxant sur l'utérus, avec un risque potentiel de saignements utérins. Il faut faire preuve de bon sens clinique lorsque le sévoflurane est utilisé durant l'anesthésie obstétrique.

Césariennes

Étant donné le nombre limité de patientes étudiées, l'innocuité du produit pour la césarienne n'a pas encore été parfaitement établie, et le sévoflurane doit donc être utilisé avec prudence.

Femmes qui allaitent

On ignore si le sévoflurane ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. En raison du manque de données à ce sujet, il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant une période de 48 heures suivant une anesthésie par du sévoflurane et de jeter le lait produit pendant cette période.

Pédiatrie (< 18 ans)

La concentration de sévoflurane nécessaire au maintien de l'anesthésie générale est fonction de l'âge (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Dose recommandée et modification posologique**).

L'utilisation du sévoflurane a été associée à des convulsions. La majorité des cas signalés dans le cadre de la pharmacovigilance se sont produits chez des nourrissons âgés d'à peine cinq jours ainsi que chez de jeunes adultes, et la plupart ne présentaient aucun facteur de risque prédisposant. On a signalé des convulsions au cours de toutes les phases de l'anesthésie (induction, maintien et réveil) ainsi que pendant la période postopératoire. Il faut faire preuve de bon sens clinique lorsqu'on utilise le sévoflurane chez des patients qui pourraient présenter des

risques de convulsions (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, Convulsions**).

Gériatrie (> 65 ans)

La CAM diminue avec l'âge. La concentration moyenne de sévoflurane nécessaire pour atteindre la CAM chez une personne de 80 ans est d'environ 50 % celle d'une personne de 20 ans. Chez l'adulte, l'incidence de bradycardie est plus élevée avec le sévoflurane qu'avec l'isoflurane.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables sont tirés d'essais cliniques contrôlés menés aux États-Unis, au Canada et en Europe. Les médicaments de référence étaient l'isoflurane, l'enflurane et le propofol chez l'adulte, et l'halothane chez l'enfant. Les études ont été menées en utilisant différentes prémédications, d'autres anesthésiques et des interventions chirurgicales de durée variable. La plupart des effets indésirables signalés étaient de nature légère et passagère, et peuvent refléter les interventions chirurgicales, les caractéristiques des patients (incluant la maladie) et/ou les médicaments administrés. Des nausées, des vomissements et du délire ont été observés au cours de la période postopératoire. Il s'agit de séquelles courantes après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, qui pourraient être attribuables à l'anesthésique par inhalation, à d'autres agents administrés pendant ou après l'intervention chirurgicale et à la réaction du patient à l'intervention chirurgicale.

Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Parmi les 5 182 patients inscrits aux essais cliniques, 2 906 ont été exposés au sévoflurane, parmi lesquels 118 adultes et 507 enfants ayant subi une induction au masque. Chaque patient a été compté une fois pour chaque type d'effet indésirable. Les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques sont présentés par système anatomique aux **tableaux 1 à 3**. Un cas d'hyperthermie maligne a été signalé lors des essais précliniques.

Tableau 1. Effets indésirables pendant la phase d'induction (du début de l'anesthésie par induction au masque jusqu'à l'incision chirurgicale) possiblement ou probablement liés, incidence > 1 %

Système anatomique	Adultes (n = 118) (%)	Enfants (n = 507) (%)
Système cardiovasculaire		
Bradycardie	5 %	-
Hypotension	4 %	4 %
Tachycardie	2 %	6 %
Système nerveux		
Agitation	7 %	15 %
Hypersalivation	-	2 %
Système respiratoire		
Obstruction des voies respiratoires	8 %	-
Apnée	-	2 %
Spasme du sanglot	5 %	5 %
Augmentation de la toux	5 %	5 %
Laryngospasme	8 %	3 %

REMARQUE : L'incidence des effets indésirables était semblable quand toutes les réactions indésirables étaient enregistrées, sans se limiter aux réactions indésirables possiblement ou probablement liées.

Tableau 2. Effets indésirables pour tous les patients pendant toutes les périodes d'anesthésie, possiblement ou probablement liés, incidence ≥ 1 %

Système anatomique	Sévoflurane n = 2 906 (%)
Organisme entier	
Fièvre	1 %
Céphalée	1 %
Hypothermie	1 %
Mouvement	1 %
Frissons	6 %
Système cardiovasculaire	
Bradycardie	5 %
Hypertension	2 %
Hypotension	11 %
Tachycardie	2 %
Appareil digestif	
Nausées	25 %
Vomissements	18 %
Système nerveux	
Agitation	9 %
Étourdissements	4 %
Hypersalivation	4 %
Somnolence	9 %
Système respiratoire	
Spasme du sanglot	2 %
Augmentation de la toux	11 %
Laryngospasme	2 %

Tableau 3. Tous les effets indésirables pour tous les patients pendant toutes les périodes d'anesthésie, incidence ≥ 1 %

Système anatomique	Sévoflurane (n = 2 906) (%)	Agent de référence (n = 2 276) (%)
Organisme entier		
Fièvre	11 %	12 %
Céphalée	2 %	3 %
Hypothermie	2 %	2 %
Mouvement	1 %	1 %
Frissons	7 %	8 %
Système cardiovasculaire		
Bradycardie	7 %	8 %
Hypertension	10 %	9 %
Hypotension	15 %	16 %
Tachycardie	4 %	4 %
Appareil digestif		
Nausées	37 %	36 %
Vomissements	25 %	27 %
Système nerveux		
Agitation	11 %	9 %
Étourdissements	8 %	9 %
Hypersalivation	7 %	11 %
Somnolence	14 %	17 %
Système respiratoire		
Spasme du sanglot	3 %	3 %
Augmentation de la toux	24 %	29 %
Laryngospasme	2 %	3 %

Effets secondaires du médicament peu fréquents au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables survenus pendant tous les stades de l'anesthésie pour l'ensemble des patients (n = 2906) et signalés chez moins de 1 % des patients (trois patients ou plus) sont énumérés ci-dessous :

Organisme entier : asthénie, douleur

Système cardiovasculaire : arythmie, arythmie auriculaire, fibrillation auriculaire, bigéminisme, bloc auriculo-ventriculaire (AV) complet, hémorragie, onde T inversée, bloc auriculo-ventriculaire du second degré, segment ST en sous-décalage, extrasystoles supraventriculaires, syncope, extrasystoles ventriculaires

Système lymphatique et sanguin : leucocytose, thrombocytopénie

Métabolisme et nutrition : acidose, albuminurie, bilirubinémie, fluorose, glycosurie, hyperglycémie, hypophosphatémie, augmentation des taux

d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST), d'azote uréique du sang (BUN), de lactate déshydrogénase (LDH), de phosphatase alcaline et de créatinine

Système nerveux : confusion, pleurs, sécheresse buccale, hypertonie, insomnie, nervosité

Système respiratoire : apnée, bronchospasme, dyspnée, hoquet, hyperventilation, hypoventilation, hypoxie, pharyngite, augmentation des expectorations, stridor, respiration sifflante

Peau et organe des sens : conjonctivite, prurit, éruptions cutanées, dysgueusie

Système urogénital : oligurie, troubles de la miction, rétention urinaire, anomalies urinaires

Anomalies des résultats biologiques et hématologiques

Une élévation passagère de la glycémie, des paramètres de la fonction hépatique et de la numération leucocytaire peut s'observer, comme avec d'autres anesthésiques.

Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Des effets indésirables liés à l'emploi du sévoflurane ont été signalés de façon spontanée dans le cadre de la pharmacovigilance. Ces effets indésirables sont déclarés de façon volontaire, à partir d'une population dont le taux d'exposition au sévoflurane est inconnu. Par conséquent, il est impossible d'estimer de façon fiable l'incidence véritable des effets indésirables ou d'établir un lien de causalité avec l'emploi du sévoflurane.

Allongement de l'intervalle QT

On a fait état, dans des rapports de pharmacovigilance et dans la documentation médicale, d'un lien entre le sévoflurane et l'allongement de l'intervalle QT. De très rares cas de torsades de pointes, certains mortels, ont été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**).

Arrêt cardiaque

On a fait état dans des rapports de pharmacovigilance de très rares cas d'arrêt cardiaque liés à l'emploi du sévoflurane.

Hyperthermie maligne

On a fait état dans des rapports de pharmacovigilance de rares cas d'hyperthermie maligne (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperthermie maligne**).

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes

De rares cas de réactions allergiques ont également été signalés, notamment : éruptions cutanées, urticaire, prurit, bronchospasme, réactions anaphylactiques ou réactions anaphylactoïdes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Hypersensibilité

Des rapports font état de rares cas d'hypersensibilité (notamment, dermatite de contact, éruptions cutanées, dyspnée, respiration sifflante, malaise à la poitrine, visage enflé ou réaction anaphylactique), particulièrement en association avec une exposition professionnelle à long terme à des agents anesthésiques par inhalation, dont le sévoflurane.

Convulsions

Des cas de convulsions et de mouvement dystonique ont été associés à l'emploi du sévoflurane. La majorité des cas sont survenus chez des enfants et des jeunes adultes, dont la plupart ne présentaient aucun facteur de risque prédisposant. Plusieurs cas n'ont signalé aucun médicament concomitant, et au moins un cas a été confirmé par électroencéphalographie (EEG). Bien que de nombreux cas se sont résolus spontanément ou à la suite d'un traitement, on a aussi signalé des cas de convulsions multiples. Les convulsions sont survenues pendant ou peu de temps après l'induction de l'anesthésie, lors du réveil et durant la récupération postopératoire, allant jusqu'à un jour suivant l'anesthésie par le sévoflurane.

Hépatite postopératoire

Des cas d'hépatite postopératoire ont également été signalés. De plus, on a fait état dans des rapports de pharmacovigilance de rares cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique associés à l'emploi d'agents anesthésiques volatils puissants, dont le sévoflurane. En raison de la nature non contrôlée de ces déclarations spontanées, une relation de cause à effet avec le sévoflurane n'a pas été établie.

Bradycardie

Des cas de bradycardie ont été signalés chez des enfants atteints du syndrome de Down, suivant l'exposition au sévoflurane. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie (< 18 ans)**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le sévoflurane s'est révélé être sûr et efficace lorsqu'il est administré en concomitance avec une vaste gamme d'agents pendant les interventions chirurgicales, notamment : dépresseurs du système nerveux central, médicaments agissant sur le système nerveux autonome, myorelaxants

des muscles squelettiques, agents anti-infectieux, hormones et substituts de synthèse, dérivés du sang et médicaments cardiovasculaires, y compris l'épinéphrine.

Interactions avec d'autres médicaments

Tableau 4. Interactions connues ou possibles avec d'autres médicaments

Médicament	Effet	Commentaire clinique
Anesthésiques intraveineux	↓ de la CAM du sévoflurane	L'administration de sévoflurane est compatible avec les barbituriques et les non-barbituriques (comme le propofol).
Benzodiazépines	↓ de la CAM du sévoflurane	On s'attend à ce que les benzodiazépines diminuent la CAM du sévoflurane de la même façon que celle d'autres anesthésiques par inhalation. L'administration de sévoflurane est compatible avec les benzodiazépines habituellement utilisées en pratique chirurgicale.
Inhibiteurs calciques		Le sévoflurane peut entraîner une hypotension marquée chez des patients traités par des inhibiteurs calciques, en particulier les dérivés de la dihydropyridine. La prudence est donc de mise lorsque des inhibiteurs calciques sont administrés en concomitance avec des anesthésiques par inhalation, en raison du risque d'effets inotropes négatifs cumulatifs.
Inducteurs du CYP2E1	↑ du métabolisme du sévoflurane ↑ des concentrations de fluorure plasmatique	Les produits et composés médicinaux qui augmentent l'activité de l'isoenzyme CYP2E1 du cytochrome P450, tels que l'isoniazide et l'alcool, peuvent accélérer le métabolisme du sévoflurane et entraîner une augmentation significative des concentrations de fluorure plasmatique. De plus, les voies métaboliques de la CYP2E1 pourraient contribuer aux effets hépatotoxiques rares observés lors de l'administration des anesthésiques halogénés; l'administration concomitante d'un inducteur de la CYP2E1 pourrait donc potentialiser le risque de présenter ces effets chez les patients vulnérables.
Agents de blocage neuromusculaire	↑ de l'effet neuromusculaire	Comme c'est le cas avec d'autres anesthésiques volatils, le sévoflurane augmente à la fois l'intensité et la durée du blocage neuromusculaire secondaire à l'administration de myorelaxants non dépolarisants. L'effet du sévoflurane sur la succinylcholine et la durée du blocage neuromusculaire dépolarisant n'ont pas fait l'objet d'études.
Oxyde de diazote	↓ de la CAM du sévoflurane	Comme c'est le cas avec d'autres anesthésiques halogénés volatils, la quantité de sévoflurane nécessaire est moindre lorsque ce produit est administré en association avec de l'oxyde de diazote. Lorsqu'on utilise du N ₂ O à 50 %, la concentration nécessaire pour obtenir une CAM équivalente est diminuée d'environ 50 % chez l'adulte et d'environ 25 % chez l'enfant (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, <u>Dose recommandée et modification posologique</u>).
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) non sélectifs		Risque de crise pendant la chirurgie. Il est généralement recommandé d'arrêter le traitement deux semaines avant l'intervention.

Opioides	↓ de la CAM du sévoflurane	On s'attend à ce que les opioïdes diminuent la CAM du sévoflurane de la même façon que celle d'autres anesthésiques par inhalation. L'administration de sévoflurane est compatible avec les opioïdes habituellement utilisés en pratique chirurgicale.
Succinylcholine		L'emploi concomitant de succinylcholine et d'anesthésiques par inhalation a été associé à de rares élévations du taux sérique de potassium qui a entraîné des arythmies cardiaques et la mort chez des enfants au cours de la période postopératoire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Agents sympathomimétiques		Les bêta-sympathomimétiques, comme l'isoprénaline, et les alpha- et bêta-sympathomimétiques, comme l'adrénaline et la noradrénaline, doivent être utilisés avec prudence pendant la narcose par sévoflurane en raison du risque possible d'arythmies ventriculaires.

Interactions avec les aliments

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

Interactions avec les plantes médicinales

Les interactions du médicament avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les examens de laboratoire

Les interactions du médicament avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions avec le mode de vie

Pendant un certain temps après l'anesthésie générale, les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils s'adonnent à des activités nécessitant de la vigilance, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machinerie lourde, puisque leur vigilance peut être amoindrie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système nerveux**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Un débit de gaz frais inférieur à 2 L/min dans un absorbeur à recirculation n'est pas recommandé, car l'innocuité aux débits inférieurs n'a pas encore été établie.

La concentration de sévoflurane administrée par évaporateur pendant l'anesthésie doit être connue. Ceci peut s'accomplir en utilisant un évaporateur expressément calibré pour le sévoflurane. L'administration d'une anesthésie générale doit être individualisée et fondée sur la réponse du patient.

Médicament préanesthésique

Aucune prémédication spécifique n'est indiquée ou contre-indiquée avec le sévoflurane. La décision d'administrer une prémédication et le choix de la prémédication sont laissés à la discrétion de l'anesthésiste.

Induction

Le sévoflurane a une odeur non âcre et ne cause pas d'irritabilité respiratoire. Par conséquent, il convient à l'induction au masque chez l'enfant et l'adulte.

Maintien

Le stade chirurgical de l'anesthésie peut habituellement s'obtenir avec des concentrations de 0,5 à 3 % de sévoflurane, avec ou sans utilisation concomitante d'oxyde de diazote (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec d'autres médicaments, Tableau 4**). Le sévoflurane peut être administré avec n'importe quel type de circuit d'anesthésie.

Dose recommandée et modification posologique

Le **Tableau 5** récapitule les valeurs de la CAM en fonction de l'âge.

Tableau 5. Valeurs de la CAM en fonction de l'âge

	Nourrissons (n = 26)		Enfants (n = 39)		Adultes (n = 41)			
	1 à < 6 mois	6 à < 12 mois	1 à < 3 ans	3 à 12 ans	25 ans	40 ans	60 ans	80 ans
CAM avec oxygène	3,0 %	2,8 %	2,6 %	2,5 %	2,5 %	2,1 %	1,6 %	1,4 %
CAM avec un mélange de N ₂ O à 65 % et d'O ₂ à 35 %	-	-	2,0 %	-	1,4 %	1,1 %	0,9 %	0,7 %

Remarque 1 : Chez 12 nouveau-nés arrivés au terme normal de la grossesse, la CAM s'est établie à 3,3 %.
Remarque 2 : Chez les enfants de 1 à moins de 3 ans, un mélange de N₂O à 60 % et d'O₂ à 40 % a été employé.

Administration

Le sévoflurane ne doit être administré que par une personne ayant la formation requise en anesthésie générale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

SURDOSAGE

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour obtenir les renseignements les plus récents.

En cas de surdosage, ou ce qui peut sembler être un surdosage, prendre les mesures suivantes : cesser l'administration de sévoflurane, maintenir les voies aériennes dégagées, instaurer une ventilation assistée ou contrôlée par de l'oxygène et conserver une fonction cardiovasculaire adéquate.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Profil pharmacodynamique

Le sévoflurane est un anesthésique par inhalation conçu pour l'induction et au maintien de l'anesthésie générale. Le sévoflurane a une odeur non âcre et ne cause pas d'irritabilité respiratoire. Le sévoflurane convient à l'induction au masque chez l'adulte et l'enfant. La concentration alvéolaire minimale (CAM) de sévoflurane dans l'oxygène pour un adulte de 40 ans est de 2,1 %. La CAM du sévoflurane diminue avec l'âge. Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique** pour plus de renseignements.

La durée de la phase de réveil chez l'enfant est plus courte pour le sévoflurane (12 minutes) que pour l'halothane (19 minutes). Le délai avant la première analgésie chez l'enfant est plus court avec le sévoflurane (environ 52 minutes) qu'avec l'halothane (environ 68 minutes). Ces faits doivent être pris en compte si une douleur post-anesthésie est prévue.

Profil pharmacocinétique

Solubilité

En raison de la faible solubilité du sévoflurane dans le sang (coefficient de partage sang/gaz de 0,63 à 0,69, à 37 °C), une quantité minimale de sévoflurane doit être dissoute dans le sang avant que la pression partielle alvéolaire s'équilibre avec la pression partielle artérielle.

Par conséquent, il se produit une augmentation rapide de la concentration alvéolaire (en fin d'expiration) (F_A) vers la concentration inspirée (F_I) pendant l'induction et une élimination rapide par les poumons à l'arrêt de l'administration.

Distribution

Les effets du sévoflurane sur le déplacement des médicaments liés aux protéines sériques et tissulaires n'ont pas été étudiés. D'autres anesthésiques volatils fluorés ont montré *in vitro* qu'ils déplaçaient des médicaments liés aux protéines sériques et tissulaires. La portée clinique de ces données n'a pas été établie. Les études cliniques n'ont montré aucune réaction indésirable lorsque le sévoflurane est administré aux patients qui prennent des médicaments qui sont fortement liés et qui ont un faible volume de distribution (p. ex., la phénytoïne).

Métabolisme

Le sévoflurane est métabolisé par le cytochrome P450 2E1 en hexafluoroisopropanol (HFIP) avec libération de fluorure inorganique et de CO₂. Une fois formé, l'HFIP est rapidement conjugué à l'acide glycuronique et éliminé comme métabolite urinaire. Aucune autre voie des métabolites n'a été identifiée pour le sévoflurane. Les études de métabolisme *in vivo* donnent à penser qu'environ 5 % de la dose de sévoflurane pourrait être métabolisée.

Le cytochrome P450 2E1 est l'isoforme principale identifiée pour le métabolisme du sévoflurane. Elle peut être induite par une exposition chronique à l'isoniazide et à l'éthanol. Ceci est semblable au métabolisme de l'isoflurane et de l'enflurane, et distinct de celui du méthoxyflurane, qui est métabolisé par l'intermédiaire de différentes isoformes du cytochrome P450. Le métabolisme du sévoflurane n'est pas inductible par les barbituriques. Les concentrations en fluorure inorganique sont maximales dans les 2 heures suivant la fin de l'anesthésie au sévoflurane et reviennent aux concentrations de départ dans les 48 heures suivant l'anesthésie dans la majorité des cas (67 %). L'élimination pulmonaire rapide et importante du sévoflurane réduit au minimum la quantité d'anesthésique qui peut être métabolisée.

Dans 12 essais cliniques portant sur le sévoflurane, environ 7 % (55 sur 886) des adultes dont le taux de fluorure inorganique a été évalué ont présenté des concentrations sériques supérieures à 50 micromoles. Aucun cas de toxicité liée aux taux élevés d'ion fluor n'a été signalé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec d'autres médicaments, Tableau 4**).

Excrétion

Jusqu'à 3,5 % de la dose de sévoflurane est éliminée dans l'urine sous forme de fluorure inorganique. Des études sur le fluorure indiquent que jusqu'à 50 % de la clairance du fluorure est non rénale (par l'intermédiaire du fluorure absorbé par l'os).

Production de composé A dans le circuit d'anesthésie

La seule réaction de dégradation connue en pratique clinique intervient au contact direct des absorbeurs de CO₂ (chaux sodée et Baralyme[®]) et donne naissance au composé A (pentafluoroisopropényle-fluorométhyle éther).

Les concentrations de composé A mesurées dans le circuit d'anesthésie quand le sévoflurane est employé comme indiqué ne sont pas connues pour être nocives chez l'homme. Un débit de gaz frais inférieur à 2 L/min dans un absorbeur à recirculation n'est pas recommandé, car l'innocuité aux débits inférieurs n'a pas encore été établie.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

Le comportement pharmacocinétique du sévoflurane n'a pas été évalué chez les enfants.

Gériatrie

Le comportement pharmacocinétique du sévoflurane n'a pas été évalué chez les personnes âgées.

Sexe

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les patients adultes lors

des études.

Race

Aucune différence pharmacocinétique liée à la race n'a été relevée.

Insuffisance hépatique

Les données pharmacocinétiques limitées dont on dispose concernant ces patients semblent indiquer que la demi-vie du sévoflurane pourrait être prolongée. La portée clinique de ces données n'a pas encore été établie.

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques limitées dont on dispose concernant ces patients semblent indiquer que la demi-vie du sévoflurane pourrait être prolongée. La portée clinique de ces données n'a pas encore été établie.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposage

Le sévoflurane doit être conservé à une température se situant entre 15°C et 30°C.

Stabilité

Le sévoflurane est stable lorsqu'il est conservé dans des conditions normales d'éclairage. Les acides forts ou la chaleur n'entraînent aucune dégradation visible du sévoflurane. Le sévoflurane n'est pas corrosif en contact avec l'acier inoxydable, le laiton, l'aluminium, le laiton nickelé, le laiton chromé ou l'alliage de cuivre et de béryllium.

Une réaction de dégradation chimique peut se produire lorsque l'anesthésique par inhalation entre en contact avec l'absorbeur de CO₂ dans l'appareil d'anesthésie. Lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions avec des absorbeurs frais, le sévoflurane subit une dégradation minimale et ses produits de dégradation sont indétectables ou non toxiques. La dégradation du sévoflurane et la production de produits de dégradation sont accentuées avec l'emploi d'un absorbeur de CO₂ desséché (particulièrement ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium), et à mesure qu'augmentent la température de l'absorbeur et les concentrations de sévoflurane et que diminue le débit d'écoulement de gaz frais. Il existe deux voies de dégradation alcaline pour le sévoflurane. La première est causée par la perte de fluorure d'hydrogène qui produit le pentafluoroisopropényl fluorométhyl éther (PIFE), mieux connu sous le nom de composé A. La deuxième se produit uniquement en présence d'absorbeurs de CO₂ desséchés et entraîne la décomposition du sévoflurane en hexafluoroisopropanol (HFIP) et en formaldéhyde. L'HFIP est une substance inactive et non génotoxique, rapidement glycoconjuguée et éliminée, qui a une toxicité semblable à celle du sévoflurane. Le formaldéhyde est quant à lui présent dans les processus métaboliques normaux. En contact avec un absorbeur très desséché, le formaldéhyde peut être dégradé à son tour en méthanol et en formiate. Le formiate peut contribuer à la

production de monoxyde de carbone en présence de températures élevées. Le méthanol peut réagir avec le composé A pour produire le composé B par ajout du groupement méthoxyl. Le composé B peut subir une dégradation supplémentaire par perte de fluorure d'hydrogène pour former les composés C, D et E. En présence d'absorbants très desséchés, particulièrement ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium, la formation de formaldéhyde, de méthanol, de monoxyde de carbone, de composé A voire de ses produits de dégradation, ainsi que de composés B, C et D, est possible.

Cette interaction avec les absorbants de CO₂ n'est pas unique au sévoflurane. La production des produits de dégradation dans le circuit d'anesthésie est le résultat de l'extraction du proton acide en présence d'une base forte (KOH et/ou NaOH), ce qui donne lieu à la formation d'un alcène (composé A) à partir du sévoflurane, phénomène comparable à la formation de 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoro éthylène (BCDFE) à partir de l'halothane.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Le sévoflurane, USP est un liquide limpide, incolore, ne contenant aucun additif ni stabilisant chimique. Le produit fini est composé seulement de la substance médicamenteuse active, le sévoflurane, USP (environ 99,975 % v/v dans une base anhydre).

Présentation des formes posologiques

Le sévoflurane, USP est présenté dans un flacon d'aluminium de 250 mL fermé par un bouchon vissable en plastique et muni ou non d'un système de fermeture intégré par une valve sertie sur le flacon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

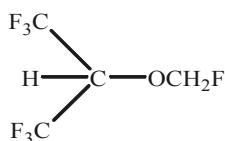
Substance pharmaceutique

Nom propre : sévoflurane

Nom chimique : éther fluorométhylque du 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl)éthyle

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_4H_3F_7O$ 200,05 g/mol



Formule développée :

Propriétés physico-chimiques : Le sévoflurane, un liquide ininflammable et inexplorable administré par vaporisation, est un halogéné destiné à l'anesthésie générale par inhalation. Le point d'ébullition est de 58,6 °C à 760 mm Hg; la pression de vapeur est de 157 mm Hg à 20 °C, 197 mm Hg à 25 °C et 317 mm Hg à 36 °C. Le sévoflurane a une odeur non âcre. Il est miscible dans l'éthanol, l'éther, le chloroforme et le benzène de pétrole, et légèrement soluble dans l'eau.

La pression de vapeur (en mm Hg) peut être calculée en utilisant l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \text{Log}_{10}P_{\text{vap}} &= A+B/T \\ A &= 8,086 \\ B &= -1\ 726,68 \\ T &= \text{°C} + 273,16 \text{ °K (Kelvin)} \end{aligned}$$

La densité varie de 1,520 à 1,525 à 20 °C

Coefficients de partage de distribution à 37 °C :

Sang/gaz	0,63 – 0,69
Eau/gaz	0,36
Huile d'olive/gaz	47,2 – 53,9
Cerveau/gaz	1,15

Coefficients moyens de partage composante/gaz à 25 °C pour les polymères couramment utilisés dans les applications médicales :

Caoutchouc conducteur	14,0
Butylcaoutchouc	7,7
Polychlorure de vinyle	17,4
Polyéthylène	1,3

ESSAIS CLINIQUES

Résultats des études

Effets cardiovasculaires

Le sévoflurane a été étudié chez 14 volontaires sains (âgés de 18 à 35 ans) en vue de comparer le sévoflurane dans l'O₂ (sévo/O₂) au sévoflurane dans un mélange O₂/N₂O (sévo/O₂/N₂O) pendant une anesthésie de 7 heures. Les **figures 1 à 4** illustrent les paramètres hémodynamiques mesurés pendant la ventilation contrôlée.

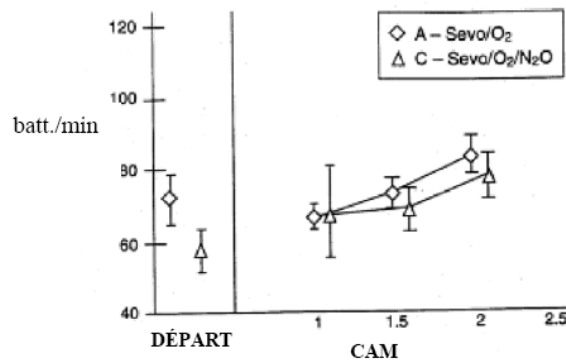


Figure 1. Fréquence cardiaque – Le sévoflurane ne produit pas d'augmentation de la fréquence cardiaque, avec ou sans oxyde de diazote, à une concentration inférieure à 2 CAM (concentration alvéolaire minimale).

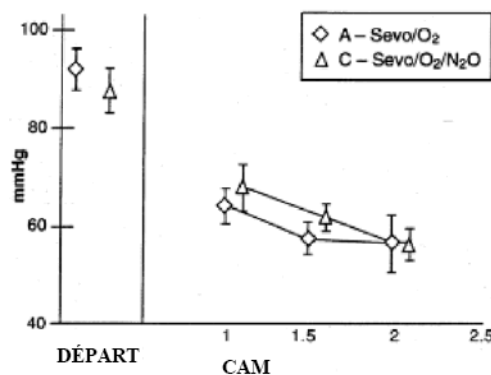


Figure 2. Tension artérielle moyenne – La baisse de la tension artérielle moyenne observée avec le sévoflurane, avec ou sans oxyde de diazote, est fonction de la dose pour toutes les valeurs de CAM.

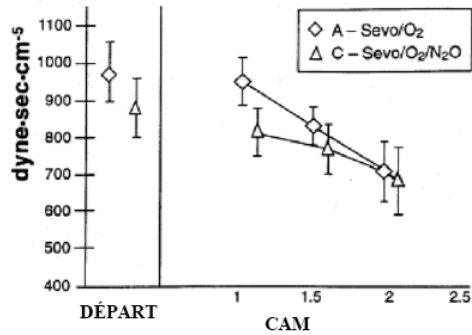


Figure 3. Résistance vasculaire systémique – La diminution de la résistance vasculaire systémique observée avec le sévoflurane, avec ou sans oxyde de diazote, est fonction de la dose pour toutes les valeurs de CAM.

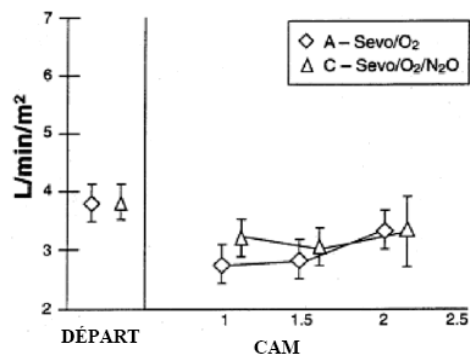


Figure 4. Index cardiaque – Le sévoflurane a un effet dépressur cardiaque fonction de la dose, avec ou sans oxyde de diazote.

Une étude comparative analysant l'effet arythmogène induit par l'épinéphrine du sévoflurane et de l'isoflurane chez des patients adultes subissant une hypophysectomie trans-sphénoïdale (n = 40) a démontré que la dose seuil d'épinéphrine (c.-à-d., la dose à laquelle le premier signe d'arythmie a été observé) produisant plusieurs arythmies ventriculaires était de 5 µg/kg dans les deux groupes.

Chirurgie cardiovasculaire et pontage aortocoronarien

Le sévoflurane a été comparé à l'isoflurane en tant qu'adjuvant aux opioïdes dans une étude multicentrique portant sur 273 cas de pontage aorto-coronarien. La dose moyenne exprimée en CAM était de 0,49 pour le sévoflurane et de 0,53 pour l'isoflurane. Aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'incidence (sévoflurane 7 %, isoflurane 11 %) et la durée (sévoflurane environ 18 minutes, isoflurane environ 17 minutes) des épisodes ischémiques, le nombre de patients présentant un diagnostic d'infarctus du myocarde (sévoflurane 8 %, isoflurane 10 %), le délai précédant la stabilité hémodynamique (sévoflurane environ 5 heures, isoflurane environ 6 heures) ou l'utilisation de médicaments cardiotoniques (sévoflurane 53 %, isoflurane 47 %).

Patients en chirurgie non cardiaque à risque d'ischémie myocardique

Une étude multicentrique a comparé le maintien de l'anesthésie sous sévoflurane dans N₂O et isoflurane dans N₂O chez 214 patients à risque léger ou modéré d'ischémie myocardique ayant subi une intervention chirurgicale non cardiaque et non urgente. La dose moyenne exprimée en CAM était de 0,49 pour les deux médicaments. Aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne l'incidence d'une variation hémodynamique quelconque (tachycardie, bradycardie, hypertension, hypotension et ischémie sans anomalie hémodynamique). Aucune différence statistique n'a été observée entre les deux schémas posologiques en ce qui concerne l'incidence périopératoire d'ischémie myocardique (sévoflurane 6 %, isoflurane 3 %) ou l'incidence postopératoire d'événements ischémiques (sévoflurane 10 %, isoflurane 16 %). Aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui concerne les incidences de manifestations indésirables associées au médicament à l'étude par système anatomique ou par terme COSTART (sévoflurane 60 %, isoflurane 61 %). Un décès a été constaté dans le groupe sous sévoflurane tandis que quatre décès sont survenus dans le groupe sous isoflurane. Aucun de ces décès n'a été considéré par le chercheur comme étant associé au médicament.

Anesthésie chez l'enfant

La concentration de sévoflurane nécessaire au maintien de l'anesthésie générale est fonction de l'âge (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique**). L'incidence de bradycardie (plus de 20 battements/minute de moins que la normale) est moins élevée pour le sévoflurane (3 %) que pour l'halothane (7 %). La durée de la phase de réveil est plus courte pour le sévoflurane que pour l'halothane (12 minutes contre 19, respectivement). Une incidence plus élevée d'agitation s'observe avec le sévoflurane (208 patients sur 837 ou 25 %) comparativement à l'halothane (114 patients sur 661 ou 17 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les éthers de méthyle se sont révélés être des anesthésiques performants en raison de plusieurs caractéristiques : stabilité moléculaire, ininflammabilité, absence d'effet arythmogène, absence d'excitation neuronale, stabilité cardiovasculaire relative, rapport concentration létale/anesthésique élevé, effet minimal sur le débit sanguin cérébral aux basses concentrations et effets minimes sur les organes cibles. En plus de ces caractéristiques, le sévoflurane est faiblement soluble dans le sang (coefficient de partage gaz/sang de 0,63 à 0,69 à 37°C) et possède une odeur agréable, non irritante. Ces qualités permettent une induction rapide et en douceur par inhalation, et un réveil anesthésique rapide.

Des doses équivalentes de sévoflurane et d'isoflurane produisent des effets semblables sur le débit sanguin cérébral, le taux métabolique cérébral de l'oxygène (CMRO₂), la pression intracrânienne (PIC) et les tracés d'électroencéphalogramme (EEG). En revanche, après une exposition à court terme, l'administration de sévoflurane (1 CAM) produit une plus faible augmentation de pression intracrânienne qu'une concentration équivalente d'halothane. L'anesthésie au sévoflurane est fonction à la fois de la durée et de la concentration et fait intervenir la suppression de l'activité du cortex cérébral (perte de conscience et de réflexes

moteurs), la suppression du cervelet et du mésencéphale (perte du réflexe de redressement et du réflexe cornéen), la suppression de la moelle épinière (perte de la réponse au pincement de la queue), suppression du bulbe rachidien (dépression respiratoire).

Le sévoflurane ralentit la fréquence cardiaque et abaisse la tension artérielle en fonction de la dose administrée. En général, les effets hémodynamiques et cardiovasculaires du sévoflurane sont comparables à ceux de l'isoflurane. Cependant, chez le chien, la tachycardie observée était plus prononcée chez les animaux exposés à 1,2 CAM du sévoflurane que chez ceux exposés à 1,2 CAM de l'isoflurane. L'importance de la dépression de la force contractile du myocarde observée chez le chien pendant l'anesthésie au sévoflurane était semblable à celles précédemment signalées pour l'isoflurane et le desflurane; cependant, le sévoflurane semble causer une dépression moins prononcée de l'état inotrope que l'halothane.

Le sévoflurane ne semble pas avoir d'effet vasodilatateur coronarien notable, ne contrarie pas la distribution du débit sanguin dans les zones d'ischémie myocardique locale et, en conséquence, ne semble pas aggraver l'ischémie myocardique. Le sévoflurane ne réduit pas la perfusion du myocarde d'origine collatérale ni ne cause de détournement coronarien.

En l'absence de stimulation cardiaque et à des concentrations cliniques, le sévoflurane n'agit pas sur la conduction auriculo-ventriculaire (A-V). Le sévoflurane semble présenter un moindre risque de potentialisation des arythmies induites par l'épinéphrine, ou d'autres arythmies induites par les amines pressives, que l'halothane ou l'enflurane.

L'administration d'épinéphrine pendant l'anesthésie au sévoflurane ne semble pas être associée à la survenue de l'arythmie ventriculaire. Chez le chien, l'halothane s'est révélé plus sensibilisant pour le myocarde en présence d'amines pressives que ne l'était le sévoflurane. En outre, chez la même espèce de chien, une fibrillation ventriculaire a été observée avec l'épinéphrine et la noradrénaline sous anesthésie à l'halothane, tandis qu'aucune fibrillation ventriculaire n'a été observée sous anesthésie au sévoflurane dans cette étude.

La CAM moyenne du sévoflurane s'est établie à 2,2 % chez le rat, 2,3 % chez la souris, 3,61 à 3,7 % chez le lapin, 2,36 % chez le chien, 2,58 % chez le chat et 2,12 % chez le porcelet nouveau-né.

Le sévoflurane déclenche une hyperthermie maligne chez le porc sensible; il s'agit cependant d'un facteur déclenchant faible. L'apparition de l'hyperthermie maligne est lente et facilement réversible. En revanche, l'halothane déclenche l'hyperthermie maligne chez le porc sensible beaucoup plus tôt et plus intensément que le sévoflurane.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Cinq espèces d'animaux de laboratoire (rat, souris, lapin, chien, singe) ont été étudiées afin de déterminer les effets toxiques aigus et la concentration létale médiane de sévoflurane par la voie d'inhalation et, chez le rongeur, par voie orale et par voie parentérale. La concentration létale

médiane calculée pour une exposition d'une heure par inhalation s'échelonnait de 5,8 % chez le rat à 10,6 % chez le lapin. Une prolongation de l'exposition a abaissé la CL₅₀ dans chaque espèce (voir le **Tableau 6**).

Tableau 6. Récapitulatif des concentrations létales médianes calculées

Espèce	CL ₅₀ par inhalation	
	1 heure	3 heures
Souris	8,3 %	2,9 %
Rat	5,8 %	2,9 %
Lapin	10,6 %	-
Chien	7,3 %	-
Singe	-	6,8 %

Le sévoflurane était pratiquement non toxique par voie orale (DL₅₀ de 10,8 à 24,3 mL/kg) et voie parentérale (DL₅₀ de 6,3 à 11,7 mL/kg). Aucune différence significative dans la réponse au sévoflurane n'a été détectée entre les mâles et les femelles. Les rongeurs nouveau-nés se sont révélés plus tolérants aux expositions aiguës que les adultes.

La dyspnée et la cyanose ont semblé être la cause principale de décès suivant l'exposition aiguë par inhalation dans toutes les espèces étudiées. Il n'y avait aucune pathologie organique clairement identifiée liée à l'exposition aiguë au sévoflurane dans ces études, même aux concentrations létales.

Toxicité sous-chronique

Des études par exposition répétée ont confirmé l'absence de toute toxicité d'organe spécifique liée aux concentrations non létales de sévoflurane. Des rats et des singes ont été exposés jusqu'à 3 heures/jour, 3 jours/semaine, pendant 8 semaines à des concentrations s'échelonnant de 0,1 à 1,0 CAM (0,22 à 2,2 %) et 1,0 à 2,5 CAM (2 à 5 %), respectivement. Des chiens ont été anesthésiés à plusieurs reprises (3 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 2 semaines) à des concentrations allant jusqu'à 5 %.

Dans ces études, les chiens et les singes n'ont présenté aucun signe de stimulation du système nerveux autonome ou central, d'arythmie cardiaque ou de dépression cardiorespiratoire imprévue. La bradycardie a rarement été signalée chez le chien et n'a jamais été observée chez le singe. Les observations cliniques, ainsi que les données hématologiques et pathologiques n'ont rien révélé de particulier, n'indiquant aucun effet indésirable.

Reproduction et tératologie

Une étude classique sur la reproduction (segment I) n'a révélé aucun effet significatif sur l'appareil reproducteur mâle ou femelle à des concentrations d'exposition allant jusqu'à 1,0 CAM (2,2 %). Une toxicité systémique, se traduisant par une réduction du gain pondéral, a été observée chez les mâles exposés à > 0,5 CAM (1,1 %) et les femelles exposées à > 0,3 CAM (0,66 %).

À ces taux d'exposition toxiques pour la mère (> 0,3 CAM), les poids corporels fœtaux étaient légèrement réduits et une augmentation des variations squelettiques, fréquente chez cette espèce, a également été observée au taux d'exposition le plus élevé.

Des études sur la toxicité lors du développement (segments II et III) menées chez le rat indiquent que le sévoflurane n'est pas un toxique sélectif du développement. Comme dans l'étude sur la reproduction chez le rat, les réductions de poids corporels fœtaux et néonataux et les variations squelettiques accrues n'ont été observées qu'à la concentration toxique pour la mère de 1,0 CAM (2,2 %). Aucun effet n'a été observé sur la viabilité de la progéniture, le comportement ou la capacité de reproduction.

Chez le lapin, aucune toxicité lors du développement n'a été relevée aux concentrations toxiques pour la mère allant jusqu'à 1,0 CAM (1,8 %). Les études sur le pouvoir mutagène ont indiqué que le sévoflurane n'était pas mutagène lors de tests *in vitro* et *in vivo*.

Des études menées chez des rongeurs ont montré que l'utilisation d'anesthésiques durant la période de croissance rapide du cerveau ou la synaptogénèse provoque une perte considérable des neurones et des oligodendrocytes dans le cerveau en développement, ainsi qu'une altération de la morphologie synaptique et de la neurogenèse. D'après des comparaisons réalisées entre les espèces, la fenêtre de vulnérabilité à l'égard de ces changements serait en corrélation avec l'exposition au produit, du troisième trimestre de la grossesse aux premiers mois de la vie, mais elle peut se prolonger jusqu'à l'âge de 3 ans environ chez l'humain.

Chez les primates, l'exposition à un anesthésique durant trois heures (suffisante pour produire une légère sédation en vue d'une intervention chirurgicale) n'a pas entraîné une hausse de la perte de neurones; toutefois, une exposition de cinq heures ou plus a entraîné une telle hausse.

Des données chez les rongeurs et les primates semblent indiquer que les pertes de neurones et d'oligodendrocytes sont associées à des déficits cognitifs, subtils mais prolongés, en ce qui a trait à l'apprentissage et à la mémoire. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.**

Carcinogénèse, mutagenèse et troubles de la fertilité

Aucune étude du potentiel carcinogène n'a été effectuée. Aucun effet mutagène n'a été relevé dans le test de Ames ni aucune aberration chromosomique n'a été induite sur des cellules de mammifères en culture.

Études de toxicité spéciales

Composé A

Chez le rat Wistar, la CL₅₀ du composé A était de 1 050 à 1 090 ppm chez les animaux exposés pendant 1 heure et de 400 à 420 ppm chez les animaux exposés pendant 3 heures (les concentrations létales médianes approximatives étaient de 1 070 et de 330 à 490 ppm, respectivement). Chez le rat exposé à 30, 60 ou 120 ppm de composé A dans une étude de

toxicité chronique de huit semaines (24 expositions, 3 heures/exposition), aucun signe de toxicité apparente autre que la perte de poids corporel n'a été observé chez les femelles le dernier jour de l'étude.

Des rats Sprague-Dawley ont été exposés au composé A administré par inhalation par le nez uniquement, en système ouvert (25, 50, 100 ou 200 ppm [0,0025 à 0,02 %] de composé A seulement ou en association avec 2,2 % de sévoflurane). Les groupes témoins ont été exposés à l'air. La dose seuil, à laquelle il était possible d'observer des modifications réversibles des paramètres urinaires et cliniques signalant des lésions rénales (augmentations liées à la concentration de l'azote uréique [BUN], de la créatinine, du glucose, des rapports protéine/créatinine et N-acétylglucosamidase (NAG)/créatinine), était de 114 ppm du composé A. Les lésions histologiques étaient réversibles comme l'attestent les examens histologiques et les marqueurs de substitution d'analyse d'urine (cétones, sang occulte, glucose, acétylglucosamine/ créatinine, protéine/créatinine).

Étant donné que l'absorption des anesthésiques par inhalation chez les petits rongeurs est considérablement plus grande que chez l'être humain, on peut s'attendre à trouver des quantités plus élevées du médicament, du composé A (produit de dégradation du sévoflurane) ou du 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoro éthylène (BCDFE) (produit de dégradation et métabolite de l'halothane) chez ces animaux. En outre, l'activité de l'enzyme principale (β -lyase) responsable de la néphrotoxicité de l'alcène halogéné est dix fois plus grande chez le rat que chez l'être humain.

En pratique clinique, la concentration la plus élevée du composé A dans un circuit d'anesthésie employant de la chaux sodée comme absorbeur de CO₂ était de 15 ppm chez l'enfant et de 32 ppm chez l'adulte. Cependant, des concentrations pouvant atteindre 61 ppm ont été observées chez des patients reliés à des systèmes utilisant Baralyme[®] comme absorbeur de CO₂, sans que l'on puisse constater de signe de perturbation de la fonction rénale.

Composé B

En pratique clinique, la concentration de composé B détectée dans le circuit d'anesthésie n'a pas dépassé 1,5 ppm. L'exposition au composé B par inhalation à des concentrations allant jusqu'à 2 400 ppm (0,24 %) pendant 3 heures n'a produit aucun effet indésirable sur les paramètres rénaux ou l'histologie des tissus chez le rat Wistar.

RÉFÉRENCES

1. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of Sevoflurane and Isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990;72:659-662.
2. Cook TL, Beppu W, Hitt B, Kosek J, Mazze R. Renal effects and metabolism of Sevoflurane in Fisher 344 rats. *Anesthesiology* 1975;43:70-77.
3. Cook T, Beppu W, Hitt B, Kosek J, Mazze R. A comparison of renal effect and metabolism of Sevoflurane and Methoxyflurane in enzyme-induced rats. *Anesthesia and Analgesia* 1975;54:829-834.
4. Cook TL, Beppu W, Hitt B, Kosek J, Mazze R. Renal effects and metabolism of Sevoflurane in Fisher 344 rats: An in vitro comparison with methoxyflurane. *Anesthesiology* 1975;43:70-77.
5. Cousins MJ, Greenstein LR, Hitt BA, Mazze RI. Metabolite and renal effects of enflurane in man. *Anesthesiology* 1976;44:44-53.
6. Cowell DC, Taylor WH. Ionic fluoride: a study of its physiologic variation in man. *Ann Clin Biochem* 1981;18:76-83.
7. Dale O, Jenssen U. Interaction of isoflurane with the binding of drugs to proteins in serum and liver cell cytosol: an in vitro study. *Brit J Anesth* 1986;58:1022-1026.
8. Dale O, Nilsen OG. Binding and distribution of restrictively and non-restrictively eliminated drugs to serum and liver cell cytosol: effects of volatile anaesthetics. *Brit J Anesth* 1986;58:55-62.
9. Dale O, Nilsen OG. Displacement of basic drugs from human serum proteins by enflurane, halothane and their major metabolites: an in vitro study. *Brit J Anesth* 1984;56:535-541.
10. Dixon WL. The up-and-down method for small samples. *JASA* 1965;60:967-978.
11. Doi M, Yunoki H, Ikeda K. The minimum alveolar concentration of Sevoflurane in cats. *J Anesthesia* 1988;2:113-114.
12. DuBois BW, Cherlan SF, Evers AS. Volatile anaesthetics compete for common binding sites on bovine serum albumin: a 19F-NMR study. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:6478-6482.
13. Ekstrand J, Ehrnebo M, Whitford GM, *et coll.* Fluoride pharmacokinetics during acid-base balance changes in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:189-194.
14. Frink EJ, Malan P, Morgan S, Brown E, Malcomson M, Brown B. Quantification of the degradation products of Sevoflurane in two CO₂ absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology* 1992;77:1064-1069.

15. Frink Jr. EJ, Ghantous H, Malan TP, Morgan S, Fernando J, Gandolfi AJ, Brown Jr. BR. Plasma Inorganic Fluoride with Sevoflurane Anesthesia: Correlation with Indices of Hepatic and Renal Function. *Anesth Analg* 1992;74:231-235.
16. Fujii K, Morio M, Kikuchi H, Nakatani K, Ikeda K. Ionchromatographical Analysis of a Glucuronide as a Sevoflurane Metabolite. *Hiroshima J Anesthesia* 1987;23:3-7.
17. Fujii K, Morio M, *et coll.* Pharmacokinetic study on excretion of inorganic fluoride ion, a metabolite of Sevoflurane. *Hiroshima J Med Sci* 1987;36:89-92.
18. Ghantous HN, Fernando J, Gandolfi AJ, Brendel K. Sevoflurane is Biotransformed by Guinea Pig Liver Slices but Causes Minimal Cytotoxicity. *Anesth Analg* 1992;75:436-440.
19. Gonsowski C, Laster M, Eger E, Ferrell L, Kerschmann RL. Toxicity of Compound A in rats: Effect of a three-hour administration. *Anesthesiology* 1994;80:556-565.
20. Gonsowski C, Laster M, Eger E, Ferrell L, Kerschmann RL. Toxicity of Compound A in rats: Effect of increasing duration of administration. *Anesthesiology* 1994;80:566-573.
21. Hanaki C, Fujii K, Morio M, Tashima T. Decomposition of Sevoflurane by sodalime. *Hiroshima J Med Sci* 1987;36:61-67.
22. Hayashi Y, Sumikawa K, Tashiro C, Yamatodani A, Yoshiya I. Arrhythmogenic threshold of epinephrine during Sevoflurane, Enflurane and Isoflurane anesthesia in dogs. *Anesthesiology* 1988;69:145-147. (PH-26)
23. Henriksen HT, Jorgensen PB, *et coll.* The effect of nitrous oxide on intracranial pressure in patients with intracranial disorders. *Br J Anaesth* 1973;45:486-492.
24. Holaday DA, Smith FR. Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in health human volunteers. *Anesthesiology* 1981;54:100-106.
25. Holaday DA. Sevoflurane: an experimental anaesthetic. *New Pharmacologic Vistas in Anesthesia* 1983;23:45-59.
26. Holaday DA, Smith FR. Sevoflurane anaesthesia and biotransformation in man. *Anesthesiology* 1981;54:100-106.
27. Hossain MD, Fujii K, Yuge O, Kawahara M, Morio M. Dose-Related Sevoflurane Metabolism to Inorganic Fluoride in Rabbits. *Hiroshima J Med Sci* 1991;40:1-7.
28. Imamura S, Ikeda KJ. Comparison of the epinephrine-induced arrhythmogenic effect of Sevoflurane with Isoflurane and Halothane. *J Anesth* 1987;1:62-68. (PH-16)
29. Jones RM. Desflurane and Sevoflurane: Inhalation Anaesthetics For This Decade? *Br J Anaesth* 1990;65:527-536.

30. Kharasch ED, Thummel K. Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993;79:795-807.
31. Machen TE, Rutten MJ, Ekblad EBM. Histamine, cyclic AMP and activation of piglet gastric mucosa. *AM J Physiol* 1982;242:G79-G84.
32. Mazze RI. Fluorinated anaesthetic nephrotoxicity: an update. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:S16-22.
33. Morio M, Fujii K, Satoh N, *et coll.* Reaction of Sevoflurane and its degradation products with soda lime. *Anesthesiology* 1992;77:1155-1164.
34. Scheller MS, Saidman LJ, Partridge BL. MAC of sevoflurane in humans and New Zealand white rabbit. *Can J Anaesth* 1988;35:153-156.
35. Shiraishi Y, Ikeda K. Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: a comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anesth* 1990;2(6):381-386.
36. Strum DP, Eger EI II, Johnson BH, Steffey EP, Ferrell LD. Toxicity of Sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 1987;66:769-773.
37. Wallin RF, Regan BM, Napoli MD, Stern IJ. Sevoflurane: A New Inhalation Anesthetic. *Anesth Analg* 1975;54:758-765.
38. Warneke G, Setniker I. Bioavailability and pharmacokinetics of fluoride from two glutamine monofluorophosphate preparations. *Arzeim Forsch/Drug Res* 1993;43(1)584-590.
39. Waud DR. On biological assays involving quantal responses. *J Pharmacol Exp Ther* 1972;183(3):577-607.
40. Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride. Vol. 13, HM Myers, editor. New York:Karger, 1989;67-117.
41. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI, *et coll.* Comparison of the kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316-324.
42. Yasuda N, Targ AG, Eger II, EI, Johnson BH, Weiskopf RB. Pharmacokinetics of Desflurane, Sevoflurane, Isoflurane, and Halothane in Pigs. *Anesth Analg* 1990;71:340-348.
43. Corporation AbbVie. Monographie de SEVORANE[®] AF (sévoflurane). Date de révision : 8 février 2019. Numéro de contrôle : 209018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SEVOFLURANE sévoflurane, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de sévoflurane, USP et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet du sévoflurane. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le sévoflurane est un anesthésique général utilisé pour la chirurgie.

Les effets de ce médicament :

Le sévoflurane entraîne une perte de conscience, un relâchement des muscles et la perte de sensations dans l'ensemble du corps pour que l'intervention chirurgicale puisse avoir lieu.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Le sévoflurane ne doit pas être administré dans les cas suivants :

- allergie au sévoflurane ou à d'autres agents halogénés;
- antécédents de problèmes au foie, jaunisse, fièvre inexplicée ou certains types de réactions inflammatoires après l'administration d'un anesthésique halogéné;
- vulnérabilité à l'hyperthermie maligne.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le sévoflurane, USP.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Le produit fini renferme uniquement l'ingrédient actif, le sévoflurane, USP.

Les formes posologiques sont :

Le sévoflurane est offert sous forme de liquide volatil d'une pureté de 99,97 % (v/v).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Le réveil après l'administration du sévoflurane se produit généralement en quelques minutes. Comme avec d'autres anesthésiques, de légères modifications de l'humeur peuvent persister pendant plusieurs jours suivant l'administration.

Pendant un certain temps après l'anesthésie générale, les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils s'adonnent à des activités nécessitant de la vigilance, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machinerie lourde, puisque leur vigilance peut être amoindrie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

De nombreux médicaments sont susceptibles d'interagir avec le sévoflurane. Informez votre médecin de tout antécédent d'interactions médicamenteuses. Votre médecin prendra les mesures nécessaires en fonction de votre situation.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose appropriée est déterminée par un médecin formé dans l'utilisation d'anesthésiques généraux.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Parmi les effets secondaires connus au moment du réveil, on compte : l'agitation, l'augmentation de la toux, la nausée et les vomissements.

Vous devez discuter avec votre anesthésiste avant la chirurgie si l'une ou l'autre des situations suivantes vous concerne :

- vous êtes difficile à intuber;
- vous êtes vulnérable à l'hyperthermie maligne;
- vous prenez des médicaments, des médicaments en vente libre ou des produits à base de plantes médicinales;
- vous avez des problèmes aux reins ou au foie;
- vous souffrez de la maladie de Pompe ou d'un trouble mitochondrial;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
PROCÉDURES À SUIVRE**

Après votre intervention chirurgicale, vous devez informer votre médecin si vous éprouvez un ou plusieurs des effets secondaires suivants :

- Frissons
- Difficulté à respirer/étouffement
- Étourdissements
- Augmentation de la glycémie, si mesurée
- Hypertension
- Urticaire
- Jaunisse/jaunissement des yeux
- Hypotension, si mesurée
- Réactions allergiques légères à graves
- Rythme cardiaque rapide
- Éruptions cutanées
- Convulsions/convulsions ressemblant à des crises d'épilepsie
- Démangeaisons graves
- Rythme cardiaque lent
- Fièvre soudaine avec raideurs, douleurs et faiblesse musculaire
- Respiration sifflante

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de sévoflurane, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le sévoflurane doit être conservé à une température se situant entre 15°C et 30°C.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Corporation Baxter, au :

1-888-719-9955

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter, Mississauga (Ontario) L5N 0C2

Baxter est une marque déposée de Baxter International Inc.

Dernière révision : 21 février 2019