

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Isoflurane USP

(Isoflurane, 99,9 %)

Anesthésique par inhalation

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

N° de contrôle : 215732

Date de révision :
23 mai 2018

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	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS ..	27

Pr Isoflurane USP

(Isoflurane, 99,9 %)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	Liquide / 99,9 %	Aucun

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'isoflurane est indiqué pour :

- l'induction et le maintien de l'anesthésie générale.

Gériatrie (> 65 ans) :

Plus l'âge du patient est élevé, plus la concentration alvéolaire minimale (CAM) de l'isoflurane diminue. La dose doit être ajustée en conséquence. Voir le tableau de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Pédiatrie (0 à 16 ans) :

Les valeurs de la CAM pour les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans, y compris les nouveau-nés prématurés, sont disponibles. La CAM de l'isoflurane diminue avec l'âge, sauf pour les nouveau-nés à terme et prématurés, mesurée à l'âge d'environ 1 mois. Voir le tableau de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

CONTRE-INDICATIONS

L'isoflurane est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité connue à l'isoflurane ou à d'autres anesthésiques halogénés par inhalation;
- qui ont des antécédents d'hépatite due à un anesthésique halogéné par inhalation ou chez qui est apparue une dysfonction hépatique, un ictère ou une fièvre inexpliquée, une leucocytose, ou une éosinophilie à la suite d'une administration d'un anesthésique halogéné (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);

- qui présentent une sensibilité génétique connue ou soupçonnée à l'hyperthermie maligne ou des antécédents d'hyperthermie maligne (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- chez qui l'anesthésie générale est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **L'isoflurane doit être administré uniquement par des personnes qualifiées ayant reçu une formation en anesthésie générale.**
- **Des appareils de dégagement des voies aériennes, de ventilation artificielle, de suroxygénation et de réanimation circulatoire doivent être immédiatement accessibles.**
- **L'isoflurane peut déclencher une hyperthermie maligne chez les personnes prédisposées et des issues fatales ont été signalées (voir la section Hyperthermie maligne ci-après).**
- **L'isoflurane peut entraîner une hyperkaliémie périopératoire chez les patients présentant des troubles neuromusculaires (voir la section Hyperkaliémie ci-après).**

Généralités

Administrer l'isoflurane au moyen d'un évaporateur spécialement conçu pour l'administration de l'isoflurane et réservé à cette fin. On peut envisager de surveiller la concentration d'isoflurane en fin d'expiration.

L'innocuité d'anesthésies répétées à l'isoflurane n'a pas été démontrée. Comme pour tous les anesthésiques halogénés, une administration répétée sur une courte période doit s'effectuer avec prudence.

Il faut aviser les patients que leur capacité à s'adonner à des activités nécessitant une attention particulière ou de la coordination, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machinerie lourde, peut être altérée pendant au moins 24 heures après une anesthésie générale.

Les réactions suivantes ont été rapportées après l'exposition professionnelle à l'isoflurane : dyspnée, bronchospasme, stridor, toux, étourdissements, paresthésie, réactions hépatiques, bouffées vasomotrices, éruption cutanée, dermatite de contact, érythème, œdème périorbitaire, irritation oculaire, hyperémie conjonctivale et céphalée. Voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés pendant la pharmacovigilance.

Système cardiovasculaire

Utilisation chez les patients atteint d'hypertension intracrânienne ou à risque de l'être

L'isoflurane peut augmenter le débit sanguin cérébral et ainsi la pression intracrânienne (PIC), de sorte qu'il doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients qui ont déjà présenté des augmentations de la pression intracrânienne. Chez les patients à risque d'augmentation de la PIC ou dont la PIC est accrue, l'isoflurane doit être administré avec précaution en y associant des mesures (comme l'hyperventilation optimisée) destinées à réduire la PIC.

Utilisation chez les patients hypovolémiques, hypotensifs ou présentant des troubles hémodynamiques

L'isoflurane cause une réduction liée à la dose de la résistance vasculaire systémique et de la tension artérielle. Des précautions particulières doivent être prises pendant la sélection de la posologie chez les patients hypovolémiques, hypotensifs ou présentant d'autres troubles hémodynamiques, par exemple, lorsque ces troubles sont dus à des médicaments concomitants. Les diminutions excessives de la tension artérielle peuvent être liées à la profondeur de l'anesthésie et répondre à une réduction de la concentration inspirée d'isoflurane.

Utilisation chez les patients atteints de coronaropathie

Chez les patients atteints de coronaropathie, il est important de maintenir l'hémodynamique normale afin d'éviter une ischémie du myocarde. L'isoflurane peut causer une vasodilatation coronarienne liée à la dose, et il a été démontré dans un modèle animal que ce phénomène détournait le sang du myocarde dépendant de la circulation collatérale vers des régions normalement irriguées (« détournement coronarien »). L'ampleur du détournement coronarien qui se produit chez les patients dont l'anatomie favorise ce type de phénomène n'est pas bien établie. L'isoflurane doit être administré avec précaution à ces patients.

Allongement de l'intervalle QT

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'isoflurane à des patients prédisposés. L'isoflurane 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 (p. ex., les patients atteints du syndrome du QT long congénital ou les patients prenant des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT). Des cas isolés d'arythmie cardiaque associés à l'allongement de l'intervalle QT ont été signalés après la commercialisation du produit. De très rares cas de torsades de pointes ont été signalés.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperthermie maligne

Chez les patients prédisposés, une anesthésie à l'isoflurane peut 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 inclut des caractéristiques comme une température corporelle centrale élevée, une rigidité musculaire, une tachycardie, une tachypnée, une cyanose, des arythmies et une tension artérielle instable. Une augmentation du métabolisme général peut se traduire par une élévation de la température (la température peut s'accroître rapidement au début ou à la fin de l'épisode, mais elle n'est généralement pas le premier signe d'une augmentation du métabolisme) et par un usage accru du système d'absorption du CO₂ (cartouche chaude). La PaO₂ et le pH peuvent diminuer, et une hyperkaliémie ainsi qu'une acidose peuvent également survenir. Le traitement comprend

l'interruption des agents déclencheurs (p. ex. l'isoflurane), l'administration intraveineuse de dantrolène sodique et le recours à un traitement de soutien. Ce dernier consiste à prendre toutes les mesures nécessaires pour ramener la température corporelle du patient 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 survenir par la suite, et le débit urinaire doit être maintenu dans la mesure du possible. Un certain nombre d'issues fatales liées à l'hyperthermie maligne ont été signalées avec l'isoflurane. Voir CONTRE-INDICATIONS.

Hyperkaliémie

L'utilisation d'agents anesthésiques par inhalation a été associée à de rares élévations des taux sériques de potassium qui ont entraîné des arythmies cardiaques et la mort chez des enfants pendant et après une chirurgie. 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 de ces cas, mais non la totalité de ceux-ci. Ces patients ont également présenté des élévations importantes des taux sériques de créatinine kinase et, dans certains cas, des changements urinaires qui correspondent à une myoglobulinurie. Malgré la similarité des symptômes qui semblent indiquer 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.

Hématologie

Une augmentation peropératoire de la glycémie et du nombre de globules blancs peut se produire. L'effet des anesthésiques généraux sur la glycémie doit être pris en considération dans la prise en charge des patients diabétiques.

Action hépatique, biliaire et pancréatique

L'isoflurane est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'hépatite due à un anesthésique halogéné par inhalation ou chez qui est apparue une dysfonction hépatique, un ictère ou une fièvre inexplicquée, une leucocytose, ou une éosinophilie à la suite d'une administration d'un anesthésique halogéné.

Des cas légers, modérés et graves de dysfonction hépatique ou d'hépatite postopératoire, avec ou sans ictère, y compris une nécrose hépatique mortelle et une insuffisance hépatique, ont été rapportés avec l'isoflurane. Comme d'autres anesthésiques halogénés, l'isoflurane peut provoquer une hépatite de sensibilité chez les patients qui ont été sensibilisés par une précédente exposition à un anesthésique halogéné. Ces réactions peuvent aussi se produire après la première exposition à l'isoflurane.

Bien qu'on ignore le mécanisme de ces réactions, des données provenant d'études sur l'halothane portent à croire que le métabolisme par le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) catalyse la formation d'haptènes trifluoroacétylés, qui peuvent jouer le rôle d'antigènes cibles dans le

mécanisme de l'hépatite induite par l'halothane. Bien que d'autres anesthésiques halogénés soient possiblement métabolisés à un moindre degré par le système CYP2E1 (20 % pour l'halothane comparativement à 0,2 % pour l'isoflurane), les lésions hépatiques signalées présentent des similitudes avec celles associées à l'halothane.

Chez les patients ayant déjà présenté des anomalies hépatiques ou qui suivent un traitement par des médicaments causant des anomalies hépatiques, il faut faire preuve de jugement clinique et envisager un autre anesthésique général. Des soins spécialisés sont recommandés lorsqu'un patient présente une dysfonction hépatique postopératoire après avoir reçu un anesthésique halogéné par inhalation.

Troubles psychiatriques

L'isoflurane peut causer une diminution des facultés intellectuelles et des variations de l'humeur pendant plusieurs jours après l'anesthésie générale.

Système respiratoire

L'isoflurane inhibe la respiration spontanée, laquelle est stimulée par l'administration concomitante d'autres anesthésiques par inhalation et par voie intraveineuse. La respiration doit être surveillée étroitement et soutenue par une ventilation assistée ou contrôlée si nécessaire. La dépression respiratoire excessive peut être liée à la profondeur de l'anesthésie et répondre à une concentration décroissante inspirée d'isoflurane.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, y compris l'anaphylaxie, ont été rapportées avec l'isoflurane. Les manifestations de telles réactions ont compris, entre autres, l'hypotension, l'éruption cutanée, les difficultés respiratoires et le collapsus cardiovasculaire. La prise en charge symptomatique, selon le cas, est recommandée conformément aux normes de soins.

Fonction sexuelle/reproduction

L'isoflurane exerce un effet relaxant sur les muscles lisses de l'utérus. Durant les interventions intra-utérines, la perte sanguine augmente lorsque des agents halogénés comme l'isoflurane servent d'anesthésiques.

Populations particulières

L'isoflurane ne doit être utilisé chez les femmes enceintes, incluant les femmes en travail ou qui accouchent, ou chez les jeunes enfants que si les bienfaits l'emportent sur les risques. Les patients ayant été exposés à l'isoflurane doivent faire l'objet d'un suivi postopératoire, selon le cas, afin d'identifier des effets indésirables potentiels (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie).

Grossesse : L'innocuité de l'anesthésie à l'isoflurane pour la mère et le fœtus n'a pas été

étudiée.

Travail et accouchement : L'innocuité et l'efficacité de l'administration d'isoflurane pendant le travail et l'accouchement vaginal n'ont pas été étudiées adéquatement.

Césariennes : L'utilisation de l'isoflurane comme anesthésique général pour les césariennes non urgentes a été décrite dans des publications scientifiques. L'isoflurane ne doit être utilisé que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques.

L'isoflurane exerce un effet relaxant sur les muscles lisses de l'utérus. Cette situation peut augmenter les pertes sanguines dans les situations où la contraction du muscle utérin facilite l'hémostase, comme c'est le cas en chirurgie obstétrique et chez les patientes subissant des interventions intra-utérines.

Allaitement : Comme on ne dispose pas de données suffisantes sur l'excrétion de l'isoflurane dans le lait maternel, les risques et les avantages possibles pour chaque cas particulier doivent être évalués avec soin avant l'administration d'isoflurane à des femmes qui allaitent.

Pédiatrie (0 à 16 ans) : La CAM de l'isoflurane diminue avec l'âge, sauf pour les nouveau-nés à terme et prématurés, mesurée à l'âge d'environ 1 mois. Voir le tableau de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Pendant l'induction de l'anesthésie, la salivation et la sécrétion trachéobronchique peuvent augmenter et causer un laryngospasme, particulièrement chez les enfants.

Gériatrie (> 65 ans) : Chez l'adulte, la CAM de l'isoflurane diminue avec l'âge. Voir le tableau de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Tous les patients anesthésiés à l'isoflurane doivent faire l'objet d'une surveillance continue (p. ex. surveillance de l'électrocardiogramme, de la tension artérielle, de la saturation en oxygène et du CO₂ en fin d'expiration). La respiration doit être étroitement surveillée et assistée au besoin.

Dans certains cas, la rétention de bromosulfaléine (BSP) est légèrement élevée après l'opération.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'information sur les effets indésirables provient d'études cliniques contrôlées menées auprès d'adultes et d'enfants exposés à l'isoflurane. Les études ont été menées en utilisant différentes prémédications, d'autres anesthésiques et des interventions chirurgicales de durée variable. Lors de ces études contrôlées, l'isoflurane a été utilisé dans 2 830 cas en tout : 2 643 adultes et 187 enfants de 19 ans ou moins. Les fréquences estimées des effets indésirables reposaient sur divers

ensembles de données regroupées. Compte tenu des différences de la taille des ensembles de données regroupées, les dénominateurs présentés dans le tableau des effets indésirables signalés lors des essais cliniques varient.

Les effets indésirables les plus graves survenus en cours de traitement, par ordre alphabétique, sont l'apnée, l'arrêt cardiaque, les arythmies ventriculaires incluant la fibrillation, le bloc auriculo-ventriculaire, la bradycardie, le bronchospasme, la dépression respiratoire, l'hypercapnie, l'hyperkaliémie, l'hypotension, l'hypoxie, l'hyperthermie maligne et l'insuffisance hépatique.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 10 %) survenus en cours de traitement sont l'augmentation du nombre de globules blancs, l'agitation, l'apnée volontaire, la toux, les nausées et les frissons.

Tous les effets indésirables survenus en cours de traitement énumérés dans le tableau ci-après peuvent nécessiter des examens cliniques et un traitement.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables du médicament issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.

Les effets indésirables suivants survenus en cours de traitement ont été identifiés lors d'études cliniques contrôlées menées auprès d'adultes et d'enfants exposés à l'isoflurane. Ces essais ont porté sur une variété de prémédications, sur l'administration d'autres anesthésiques ainsi que sur des interventions chirurgicales de durées diverses.

Classification par système organique (CSO)	Effet indésirable	Fréquence (%)	
TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES	Augmentation du nombre de globules blancs	> 10 %	
TROUBLES CARDIAQUES	Arythmie ventriculaire (peropératoire)	Induction 2 % (45/2 161)	Maintien 3 % (60/2 253)
	Arythmie nodale (peropératoire)	Induction 4 % (87/2 161)	Maintien 2 % (38/2 253)
	Arythmie auriculaire (peropératoire)	Induction 2 % (35/2 161)	Maintien 2 % (50/2 253)
	Arythmie (postopératoire)	1 % (32/2 830)	

Classification par système organique (CSO)	Effet indésirable	Fréquence (%)	
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	Nausées (réveil)	15 % (436/2 830)	
	Vomissements (réveil)	10 % (269/2 830)	
TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'ADMINISTRATION	Frissons	14 % (237/1 691)	
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	Agitation (Excitation)	Induction 52 % (267/515)	Données non disponibles
	Mouvement	Données non disponibles	Maintien 2 % (52/2 830)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	Délire	6 % (176/2 830)	
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX	Apnée volontaire	Induction 24 % (123/515)	Maintien 1 % (4/359)
	Toux	Induction 28 % (145/515)	Maintien 4 % (15/359)
	Laryngospasme	Induction 8 % (41/515)	Voir la section Effets indésirables du médicament moins fréquents lors des essais cliniques (< 1 %)

Dans l'ensemble, « l'augmentation du nombre de globules blancs » observée durant les études cliniques était très fréquente. L'augmentation du nombre de globules blancs a été signalée chez tous les patients entre le premier et le deuxième jour, ainsi qu'entre le troisième et le cinquième jour postopératoire.

Les fréquences des effets indésirables ci-dessous ne peuvent être calculées à partir de la base de données.

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : iléus postopératoire

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'ADMINISTRATION : asthénie, fatigue

TROUBLES HÉPATOBIILIAIRES : augmentation du taux sanguin de bilirubine, diminution de la clairance de la bromosulfaléine, augmentation du taux d'alanine aminotransférase,

augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de phosphatase alcaline sanguine, augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS : augmentation de la glycémie

TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES, DES TISSUS CONJONCTIFS ET DES OS : myalgie

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : ataxie, étourdissements, somnolence, diminution de la fonction intellectuelle

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : état de confusion, nervosité

TROUBLES VASCULAIRES : hypotension (peropératoire), hypertension (peropératoire)

Effets indésirables du médicament moins fréquents lors des essais cliniques (< 1 %)

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : vomissements (induction), haut-le-cœur (induction et maintien)

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : profil convulsif à l'électro-encéphalogramme, crise convulsive

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : variations de l'humeur, cauchemar

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX : laryngospasme (maintien), sécrétions (induction)

TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS : diaphorèse (induction)

TROUBLES VASCULAIRES : hypotension (postopératoire), hypertension (postopératoire)

Effets indésirables du médicament signalés dans le cadre de la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Ils sont énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA, puis selon le terme privilégié par ordre de gravité.

Utilisation périopératoire :

TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES : augmentation des taux de carboxyhémoglobine

TROUBLES CARDIAQUES : arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, torsade de pointes, infarctus du myocarde, ischémie du myocarde, bloc auriculo-ventriculaire complet, bloc auriculo-ventriculaire du second degré, fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à

l'électrocardiogramme, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, tachycardie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachycardie, bradycardie, diminution du débit cardiaque

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX : pancréatite

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU SITE D'ADMINISTRATION :
hyperthermie maligne, hypothermie

TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES : insuffisance hépatique, nécrose hépatique, hépatite fulminante, hépatite cholestatique, hépatite, stéatose hépatique, ictère, augmentation du taux de gamma-glutamyltransférase

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE : réaction anaphylactique

BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS LIÉES À L'INTERVENTION : état indésirable de conscience pendant l'anesthésie

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS : hyperkaliémie

TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES, DES TISSUS CONJONCTIFS ET DES OS : rhabdomyolyse

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX : œdème cérébral, augmentation de la pression intracrânienne, migraine, myoclonie, nystagmus, pupilles inégales, céphalée

TROUBLES PSYCHIATRIQUES : syndrome de sevrage (après une exposition de plusieurs jours; les symptômes incluent les crises convulsives, les hallucinations, l'ataxie, l'agitation, la confusion)

TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX : insuffisance rénale aiguë, oligurie

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX : apnée, hypoxie, bronchospasme, obstruction des voies aériennes, dépression respiratoire, hypercapnie, stridor, hoquets

TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS : éruptions cutanées

TROUBLES VASCULAIRES : bouffées vasomotrices

Exposition professionnelle :

BLESSURE, EMPOISONNEMENT ET COMPLICATIONS LIÉES À L'INTERVENTION : dyspnée, bronchospasme, stridor, toux, étourdissements, paresthésie, réactions hépatiques, bouffées vasomotrices, éruption cutanée, dermatite de contact, érythème, œdème périorbitaire, irritation oculaire, hyperémie conjonctivale et céphalée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- Chez les patients qui présentent des dystrophies musculaires latentes ou manifestes, particulièrement la dystrophie musculaire de Duchenne, l'administration concomitante du médicament avec la succinylcholine est associée à une hyperkaliémie et à des arythmies cardiaques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Aperçu

La concentration alvéolaire minimale (CAM) de l'isoflurane diminue en cas d'administration concomitante d'anesthésiques par inhalation comme le N₂O ou d'anesthésiques intraveineux comme les opioïdes et les benzodiazépines. L'isoflurane potentialise les effets des relaxants musculaires courants.

Interactions médicament-médicament

Opioïdes

La concentration alvéolaire minimale (CAM) de l'isoflurane diminue en cas d'administration concomitante d'anesthésiques intraveineux comme les opioïdes et les benzodiazépines. Lorsqu'ils sont associés à l'isoflurane, les opioïdes comme le fentanyl et ses analogues peuvent causer une baisse synergique de la tension artérielle et de la fréquence respiratoire.

Oxyde nitreux

Le N₂O diminue la CAM de l'isoflurane (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Agents inhibiteurs neuromusculaires

Avec l'isoflurane, les doses requises d'inhibiteurs neuromusculaires sont inférieures. L'isoflurane renforce l'effet de tous les relaxants musculaires courants, surtout celui des relaxants non dépolarisants. Il faut donc réduire la dose habituelle de ces agents. En général, les concentrations anesthésiques d'isoflurane à l'état d'équilibre diminuent la DE₉₅ de la succinylcholine, de l'atracurium, du pancuronium, du rocuronium et du vécuronium d'environ 25 % à 40 % ou plus comparativement à une anesthésie par N₂O/opioïde. La néostigmine inverse les effets des relaxants musculaires non dépolarisants, mais elle n'inhibe pas la dépression neuromusculaire directe provoquée par l'isoflurane.

Épinéphrine/adrénaline

L'isoflurane est similaire au sévoflurane quant à la sensibilisation du myocarde à l'effet arythmogène de l'adrénaline administrée par voie exogène. La dose seuil à laquelle l'adrénaline administrée de façon sous-muqueuse produit plusieurs arythmies ventriculaires a été établie à 5 mcg/kg de poids corporel.

Inhibiteurs calciques

L'isoflurane peut entraîner une hypotension marquée chez les patients prenant des inhibiteurs

calciques.

Utilisation concomitante de bêta-bloquants

L'utilisation concomitante de bêta-bloquants peut amplifier les effets cardiovasculaires des anesthésiques par inhalation, y compris l'hypotension et les effets inotropes négatifs.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MAO

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) et d'anesthésiques par inhalation peut augmenter le risque d'instabilité hémodynamique pendant une intervention chirurgicale ou médicale.

Utilisation concomitante d'inducteurs du CYP2E1

Le CYP2E1 est la principale isoforme du CYP responsable du métabolisme de l'isoflurane *in vivo*. Les produits thérapeutiques et autres agents qui augmentent l'activité de l'isoenzyme CYP2E1 du cytochrome P450, tels que l'isoniazide et l'alcool, peuvent accélérer le métabolisme de l'isoflurane et entraîner une augmentation significative des concentrations de fluorure plasmatique. De plus, les voies métaboliques du CYP2E1 pourraient contribuer aux effets hépatotoxiques rares observés avec l'utilisation des anesthésiques halogénés; l'utilisation concomitante d'un inducteur du CYP2E1 pourrait potentialiser le risque de présenter ces effets chez les patients qui en sont susceptibles. En revanche, le disulfirame, un inhibiteur sélectif du CYP2E1, inhibe 80 % à 90 % du métabolisme de l'isoflurane.

Sympathomimétiques à action indirecte

Les sympathomimétiques à action indirecte (les amphétamines et leurs dérivés, les psychostimulants, les supprimeurs de l'appétit, ainsi que l'éphédrine et ses dérivés) peuvent augmenter le risque d'hypertension périopératoire. Idéalement, les patients subissant une intervention chirurgicale non urgente devraient arrêter le traitement plusieurs jours avant l'intervention.

Millepertuis

On a rapporté une hypotension grave et un réveil retardé de l'anesthésie par des agents halogénés par inhalation chez des patients prenant du millepertuis à long terme.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Médicaments préanesthésiques

Les médicaments administrés avant l'anesthésie doivent être choisis en fonction des besoins du patient, en tenant compte du fait que l'isoflurane stimule peu la sécrétion et a tendance à accroître la fréquence cardiaque. L'administration d'anticholinergiques est une décision laissée au choix du clinicien.

Concentration alvéolaire minimale (CAM)

La concentration alvéolaire minimale (CAM) de l'isoflurane diminue avec l'âge du patient, sauf pour les nouveau-nés à terme et prématurés, mesurée à l'âge d'environ 1 mois.

Aux fins de référence, les valeurs de la CAM de l'isoflurane sont affichées ci-dessous en fonction de l'âge :

Âge	CAM moyenne dans 100 % d'oxygène	CAM moyenne dans 30 % d'oxygène et 70 % de N ₂ O
Nouveau-né prématuré (âge gestationnel de < 32 semaines)	1,28 %	-
Nouveau-né prématuré (âge gestationnel entre 32 et 37 semaines)	1,41 %	-
0 à 1 mois	1,60 %	-
1 à 6 mois	1,87 %	-
6 à 12 mois	1,80 %	-
1 à 5 ans	1,60 %	-
6 à 18 ans	-	-
19 à 30 ans	1,28 %	0,56 %
32 à 55 ans	1,15 %	0,50 %
55 à 83 ans	1,05 %	0,37 %

Matériel d'administration

L'isoflurane est administré par inhalation. L'isoflurane doit être administré au moyen d'un évaporateur spécialement conçu pour l'administration de l'isoflurane et réservé à cette fin. La concentration de l'isoflurane administrée doit faire l'objet d'un suivi.

Bague de verrouillage du flacon (à utiliser avec le l'évaporateur Key-fil) – À remarquer que la bague de verrouillage du flacon et l'adaptateur sont de la même couleur.

Instructions d'utilisation :

- Pour mettre un adaptateur de verrouillage en place, retirer le bouchon et la pellicule du flacon.
- S'assurer que le goulot du flacon est intact, qu'il n'est ni ébréché ni endommagé.
- Appairer l'adaptateur de verrouillage du flacon à la bague de verrouillage du flacon, et bien les visser.
- À ce stade, joindre le flacon au récipient de remplissage du vaporisateur.

Réaction avec les absorbeurs de CO₂

L'isoflurane, à l'instar d'autres agents anesthésiques par inhalation, peut réagir avec les absorbeurs de dioxyde de carbone (CO₂) desséchés et produire du monoxyde de carbone susceptible d'entraîner des taux élevés de carboxyhémoglobine chez certains patients. La chaux barytée et la chaux sodée de l'absorbeur de CO₂ se dessèchent lorsque les gaz frais passent au travers de la cartouche à des débits élevés pendant plusieurs heures. Le clinicien doit vérifier que l'absorbeur de CO₂ utilisé est bien hydraté avant l'emploi de l'isoflurane.

L'indicateur de couleur de la plupart des absorbeurs de CO₂ ne change pas nécessairement en réponse à la dessiccation. Par conséquent, l'absence d'un changement de couleur important ne doit pas être interprétée comme la garantie d'une bonne hydratation. Les absorbeurs de CO₂ doivent être remplacés régulièrement, quel que soit l'état de l'indicateur de couleur, en suivant les lignes directrices courantes en ce qui a trait à l'utilisation d'équipement d'anesthésiologie.

Induction

L'induction de l'anesthésie au l'isoflurane dans de l'oxygène ou en association avec des mélanges d'oxygène et d'oxyde de diazote peut causer une toux, une apnée volontaire ou un laryngospasme. Il est possible d'éviter ces problèmes en administrant une dose hypnotique d'un agent d'induction intraveineux (comme le propofol) ou un barbiturique à courte durée d'action avant d'administrer le mélange à base de l'isoflurane.

Il faut savoir que le risque de toux, d'apnée volontaire, de laryngospasme et de bronchospasme pendant l'induction augmente avec la concentration de l'isoflurane.

Dose recommandée et adaptation posologique

Pour l'induction et le maintien de l'anesthésie, il faut personnaliser la posologie et l'ajuster en fonction de l'effet souhaité en tenant compte de l'âge du patient, de l'état clinique et des exigences chirurgicales.

Induction

Un mélange contenant 1,5 à 3,0 % d'isoflurane et 50 à 70 % d'oxyde de diazote provoque en général une anesthésie chirurgicale 7 à 10 minutes après l'inspiration. Si on n'utilise d'oxyde de diazote, il peut falloir administrer 1,0 à 1,5 % de plus d'isoflurane pour l'induction de l'anesthésie.

Maintien

L'anesthésie chirurgicale peut être maintenue avec 1,0 à 2,5 % d'isoflurane quand 50 à 70 % d'oxyde de diazote est administré en même temps. Il peut falloir administrer 0,5 à 1,0 % de plus d'isoflurane quand le mélange ne contient que de l'isoflurane et de l'oxygène. On peut accentuer le relâchement en administrant d'autres doses de relaxants musculaires.

En l'absence d'autres complications, la tension artérielle durant le maintien de l'anesthésie varie de façon inversement proportionnelle à la concentration d'isoflurane. L'hypotension peut être liée à la profondeur de l'anesthésie et répondre à une concentration décroissante inspirée d'isoflurane, s'il y a lieu. La profondeur adéquate de l'anesthésie doit être maintenue avec l'isoflurane et d'autres anesthésiques, selon le cas, afin de réduire le risque d'état de conscience indésirable pendant la chirurgie.

SURDOSAGE

Le surdosage par isoflurane produit une hypotension importante et peut causer de l'apnée. En cas de surdosage, ou ce qui peut sembler être un surdosage, prendre les mesures suivantes,

selon le cas :

1. Cesser l'administration d'isoflurane.
2. Dégager les voies aériennes du patient et instaurer une ventilation assistée ou contrôlée avec une supplémentation d'oxygène au besoin.
3. Maintenir les paramètres cardiovasculaires dans l'intervalle physiologique acceptable.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'isoflurane est un anesthésique par inhalation qui, en raison de sa faible solubilité (coefficient de partage sang/gaz est de 1,4), permet une induction de l'anesthésie et un réveil rapides. L'isoflurane ayant une odeur légèrement piquante, l'induction peut être ralentie. Le médicament ne semble toutefois pas provoquer de salivation ni de sécrétion trachéobronchique excessive. Avec l'isoflurane, la profondeur de l'anesthésie peut être rapidement modifiée, et les réflexes pharyngé et laryngé atténués rapidement et aisément. L'isoflurane est un dépresseur respiratoire puissant. Une augmentation de la dose de l'anesthésique réduit le volume courant sans changer la fréquence respiratoire. Cette dépression peut être partiellement corrigée par la stimulation chirurgicale, même quand l'anesthésie est très profonde. L'isoflurane provoque un soupir semblable à celui observé avec l'oxyde de diéthyle et l'enflurane.

En général, la tension artérielle est réduite par l'induction de l'anesthésie, mais elle peut avoisiner des valeurs normales par la stimulation chirurgicale. Plus l'anesthésie est profonde, plus la tension artérielle baisse. L'oxyde de diazote diminue la concentration inspirée d'isoflurane requise pour atteindre la profondeur d'anesthésie désirée et a un effet favorable sur les paramètres du processus d'anesthésie. Si la ventilation est contrôlée et si la PaCO₂ est normale, le débit cardiaque se maintient même si la profondeur de l'anesthésie augmente, principalement parce qu'une augmentation de la fréquence cardiaque compense la réduction du débit systolique. L'hypercapnie qui accompagne la ventilation spontanée pendant l'anesthésie à l'isoflurane augmente encore davantage la fréquence cardiaque et porte le débit cardiaque à des niveaux supérieurs à ceux observés à l'état de veille.

Pendant l'anesthésie à l'isoflurane, le rythme cardiaque est stable. Au cours des expériences sur le chien, on n'a pas constaté que l'isoflurane rendait le myocarde sensible à l'administration d'épinéphrine exogène. Des données limitées indiquent que l'injection sous-cutanée de 0,25 mg d'épinéphrine (soit 50 mL d'une solution 1:200 000) ne cause pas d'arythmies ventriculaires chez les patients anesthésiés à l'isoflurane. Une dose deux fois supérieure produit des extrasystoles ventriculaires chez environ la moitié des patients anesthésiés par 1,25 fois la concentration alvéolaire minimale (CAM) d'isoflurane.

Aux profondeurs d'anesthésie courantes, le relâchement musculaire est habituellement suffisant pour les interventions abdominales. Tous les relaxants musculaires courants sont compatibles avec l'isoflurane. Une paralysie totale peut être obtenue avec de petites doses de relaxants musculaires. L'isoflurane potentialise l'effet de tous les relaxants musculaires courants, surtout celui des relaxants musculaires non dépolarisants. La néostigmine inverse l'effet des relaxants musculaires non dépolarisants en présence d'isoflurane, mais pas la dépression neuromusculaire directe provoquée par l'isoflurane.

Profil pharmacocinétique

Métabolisme : Le CYP2E1 est la principale isoforme du CYP responsable du métabolisme de l'isoflurane *in vivo*.

Le métabolisme de l'isoflurane est faible chez le porc miniature, la souris noire C-57 et le rat Fischer 344. Moins de 0,5 % de l'isoflurane administré à des humains peut être récupéré sous forme de métabolites.

Chez les rats Fischer 344, les pics des concentrations de fluorure inorganique sont apparus pendant les deuxièmes 24 heures suivant l'anesthésie; toutes les valeurs sont revenues aux concentrations initiales 2 à 3 jours plus tard (ratio fluorure organique-fluorure inorganique = 0,53 : 1). Le prétraitement par le phénobarbital n'a pas modifié les concentrations de fluorure. Que ce soit chez la souris ou le rat, on a noté peu de dépôts squelettiques de fluorure, voire aucun, ce qui indique un faible métabolisme de l'isoflurane, ou l'absence de ce métabolisme.

Chez des porcs miniatures traités par des doses sous-anesthésiques, les valeurs ont indiqué un métabolisme faible ou nul de l'isoflurane.

Les résultats ont été confirmés à partir d'études *in vitro* réalisées sur des foies de souris et de rats non traités ou prétraités au phénobarbital. Lorsque des homogénats de foies ont été exposés à l'isoflurane, la production de fluorure inorganique était très faible.

Chez trois personnes volontaires ayant reçu 0,9 % (0,8 CAM) d'isoflurane pendant une moyenne de 2,8 heures, on a également trouvé que le métabolisme de l'isoflurane était faible. Les concentrations maximales sont apparues pendant la première journée postanesthésique; le troisième jour, toutes les concentrations sont retournées aux valeurs préanesthésiques. Les concentrations toniques de fluorure dans l'urine ont augmenté, passant d'environ 100 mcM/jour avant l'anesthésie à un pic d'environ 400 mcM, et sont retournées aux valeurs initiales le quatrième jour postanesthésie.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

L'Isflurane USP (Isflurane, 99,9 %) est présenté en flacons ambrés de 100 et de 250 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

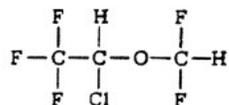
Substance pharmaceutique

Nom propre : Isoflurane, USP

Nom chimique : Éther difluorométhyle du 1-chloro-2,2, 2-trifluoréthyle

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_3H_2ClF_5O$ 184,50 g/mol

Formule développée :



Description : L'isoflurane est un liquide clair et incolore ayant une légère odeur. Il est ininflammable et stable dans la chaux sodée. Aisément miscible avec les liquides organiques, dont les matières grasses et les huiles, il est insoluble dans l'eau. Son point d'ébullition est de 48,5 °C (brut).

Propriétés physicochimiques :

Point d'ébullition (à 760 mm Hg)	48,5 °C	
Indice de réfraction D^{20}	1,2990 – 1,3005	
Densité 25°/25 °C :	1,496	
Pression de vapeur en mm Hg	18 °C	218
	20 °C	238
	22 °C	261
	24 °C	285
	26 °C	311

Équation pour le calcul de la pression de vapeur :

$$\log_{10} P_{\text{vap}} = A + \frac{B}{T}$$

A = 8,056
B = -1 664,58
T = °C + 273,16 (Kelvin)

Coefficients de partage à 37 °C

Eau/gaz	0,61
Sang/gaz	1,43
Huile/gaz	90,8

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'isoflurane est un méthyléthyléther halogéné.

Données humaines

La dose d'épinéphrine produisant des extrasystoles ventriculaires chez 50 % des personnes anesthésiées avec 1,25 CAM d'isoflurane est de 6,7 mcg/kg lorsque l'épinéphrine est injectée par voie sous-muqueuse. Cela équivaudrait à 47 mL d'une solution de 1:100 000 à base d'épinéphrine chez un homme de 70 kg.

L'isoflurane ne cause pas de tracé en forme de pointes ou d'activité convulsive à l'EEG lorsque les taux de pCO₂ artériel sont élevés, normaux ou faibles. L'isoflurane ne cause pas de myoclonie ou d'autres mouvements musculaires évoquant une hyperactivité du système nerveux central.

Données animales

L'isoflurane produit une anesthésie générale par inhalation chez la souris, le chien, le singe, le lapin et le rat. Le faible coefficient de partage sang/gaz (1,4 pour l'isoflurane comparativement à 1,9 pour l'enflurane et à 2,4 pour l'halothane) permet une induction et un réveil rapides de l'anesthésie. Le réveil ne s'accompagne pas de nausées, de vomissements ou de signes de malaise.

Chez le chien, la concentration alvéolaire minimale à laquelle 50 % des animaux bougent en réponse à une stimulation douloureuse est de 1,46 %. Chez le chien, l'indice anesthésique (dose d'apnée divisée par la CAM) est de 2,5. L'indice anesthésique des autres anesthésiques est de 2,0 pour l'enflurane; de 2,9 pour l'halothane; de 2,4 pour le cyclopropane et de 2,9 pour l'étherdiéthylique.

Chez le rat, les deux indices anesthésiques sont favorables dans le cas de l'isoflurane, indiquant une marge d'innocuité (voir le tableau Indices anesthésiques). L'indice anesthésique respiratoire est le ratio de la concentration anesthésique cérébrale lors de l'arrêt respiratoire/concentration minimale d'anesthésique cérébrale produisant une anesthésie. L'indice d'arrêt cardiaque est le ratio de la concentration d'anesthésique myocardique au moment du collapsus cardiovasculaire/concentration minimale d'anesthésique cardiaque à laquelle une anesthésie se produit.

Indices anesthésiques :	<u>Respiratoire</u>	<u>Cardiaque</u>
ISOFLURANE	3,1	5,7
HALOTHANE	2,3	3,0
MÉTHOXYFLURANE	2,2	3,7
ENFLURANE	1,8	3,3

Comme les autres agents halogénés, l'isoflurane cause une dépression respiratoire et une acidose respiratoire chez le chien, le rat, le lapin, le singe et l'humain.

Chez le chien anesthésié à l'isoflurane, les doses arythmiques d'épinéphrine ne diffèrent pas de celles produisant des arythmies chez l'animal réveillé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Une seule étude de toxicité aiguë menée chez des souris femelles de quatre semaines qui ont reçu, par voie intrapéritonéale, de l'isoflurane dans l'huile d'olive, a fait état d'une DL₅₀ de 6,74 g/kg (5,87 à 7,77). Les animaux ont affiché une désorientation et une hypnose; aux doses plus élevées, certains ont présenté des convulsions.

Toxicité subaiguë et chronique

Des groupes de cinq chiens Beagle matures ont été exposés à 1,5 CAM d'isoflurane, d'enflurane, d'halothane, de méthoxyflurane, d'oxyde de diazote ou de thiopental. Cette étude incluait un groupe témoin de cinq animaux. Chaque groupe a été exposé pendant 4 heures par jour, tous les 2 jours, pour un total de 16 heures d'anesthésie. L'examen histopathologique du foie et des tissus rénaux a montré l'absence de lésion cellulaire liée aux anesthésiques. Les taux de créatinine sérique, d'azote uréique du sang et de SGPT étaient normaux. Les mesures des taux de lysozyme urinaire n'ont révélé aucune modification constante de l'excrétion des lysozymes, ni de différences entre les anesthésiques. Ces résultats ont permis de conclure à l'absence d'effet toxique rénal ou hépatique de l'isoflurane ou de tout autre anesthésique.

Cinq groupes de cinq singes Rhésus ont été exposés à un anesthésique pendant 4 heures par jour, tous les 2 jours, pour un total de 16 heures d'anesthésie. Les anesthésiques utilisés étaient l'isoflurane (1,5 % à 2,5 %), l'enflurane (1,5 % à 2,0 %), le méthoxyflurane (0,5 % à 0,7 %) et l'halothane (1,0 % à 1,25). Aucun autre médicament n'a été administré. On n'a noté aucune variation significative des taux sériques de créatinine, d'azote uréique du sang et de SGPT. Les modifications minimales des tissus hépatiques et rénaux n'ont pas indiqué que l'isoflurane était néphrotoxique ou hépatotoxique.

La toxicité chronique de l'isoflurane a été comparée avec celle de l'halothane et de l'étherdiéthylique chez la souris, le rat et le cobaye. Les animaux ont été exposés

continuellement, pendant 35 jours, à 0,05 % ou 1/30^e de la CAM de l'isoflurane. À la fin de cette période, toutes les espèces ont fait état de l'absence d'effet sauf pour ce qui était d'un gain pondéral légèrement inférieur par rapport aux témoins. À titre de comparaison, les animaux exposés à l'halothane ont toléré seulement 1/200^e de la CAM, ou une concentration de 0,005 %. Aux concentrations plus élevées, l'halothane a entraîné une nécrose hépatique focale et une lipéidose, lesquelles n'ont pas été observées chez les animaux exposés à l'isoflurane.

Des personnes volontaires exposées à 1 – 2 CAM d'isoflurane pendant 6 à 7,5 heures n'ont pas démontré de signe postanesthésique de trouble hépatique ou rénal significatif. La rétention de BSP était légèrement plus élevée 24 heures après l'anesthésie, bien que les concentrations soient restées dans l'intervalle normal, et ce, contrairement au résultat obtenu lors de tests similaires avec l'halothane ou le fluroxène. En effet, ces derniers ont significativement augmenté le taux de BSP au-dessus de la normale. L'isoflurane n'a pas significativement affecté les taux de SGOT, de SGPT ou de LDH. L'isoflurane n'a pas augmenté le taux d'azote uréique du sang ou de créatinine sérique.

Une étude de toxicité chronique de 15 mois a également été effectuée sur des souris Swiss ICR. L'étude portait sur l'isoflurane, l'enflurane, l'halothane, le méthoxyflurane et l'oxyde de diazote; de l'air et de l'oxygène ont été administrés à des groupes de souris témoins. Des anesthésiques ont été administrés à raison de 1/2, 1/8^e et 1/32^e de leur CAM dans le cadre de 4 expositions de mères gravides, et de 24 expositions de petits *post-partum*. Les petits ont été suivis jusqu'à 15 mois, moment auquel ils ont été sacrifiés pour l'autopsie. On n'a noté aucune différence significative entre les animaux traités par l'isoflurane et ceux exposés à l'halothane, à l'enflurane, au méthoxyflurane ou à l'oxyde de diazote.

Reproduction et tératologie

Des études de reproduction, y compris de fertilité, de performance générale de la reproduction, de tératogénicité et de lactation n'ont pas démontré d'anomalie chez des rats exposés à des concentrations pouvant atteindre 2,34 %.

Aucun effet fœtotoxique n'a été noté après l'administration de 1,05 % d'isoflurane à des rates gravides durant 6 heures/jour, pendant 3 jours de l'organogenèse, après l'administration de 1,63 % – 1,73 % d'isoflurane à des rates gravides durant 1 heure/jour pendant 5 jours de l'organogenèse, ni après l'administration de 2,28 % – 2,34 % d'isoflurane à des lapines gravides durant 1 heure/jour pendant 4 jours de l'organogenèse. En revanche, il a été démontré que l'administration d'isoflurane à des souris gravides, aux concentrations anesthésiques (0,6 %), durant 4 heures/jour pendant 10 jours de l'organogenèse, a pu avoir des effets fœtotoxiques. La pertinence de ces études pour l'humain est inconnue.

Des études menées chez des rats ont démontré que l'utilisation d'agents anesthésiques durant la période où le cerveau croît rapidement, ou synaptogénèse, cause une perte généralisée de neurones et d'oligodendrocytes lors du développement du cerveau et des altérations de la morphologie synaptique et de la neurogénèse. D'après des comparaisons avec d'autres études, il semblerait que la période de vulnérabilité à ces changements corresponde à des expositions au

troisième trimestre jusqu'aux premiers mois de la vie, mais puisse s'étendre jusqu'à l'âge approximatif de 3 ans chez les humains.

Chez les primates, trois heures d'exposition à un schéma anesthésique ayant produit un plan d'anesthésie léger n'ont pas accru la perte de neurones; par contre, des schémas anesthésiques de cinq heures ou plus en ont induit.

Les données obtenues chez les rongeurs et les primates suggèrent que les pertes de cellules neuronales et d'oligodendrocytes sont associés à des déficits cognitifs subtils, mais prolongés, touchant la mémoire et l'apprentissage (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

RÉFÉRENCES

1. Stevens, W.C., Dolan, W.M., Gibbons, R.T., White, A., Eger, E.I. II, Miller, R.D., De Jong, R.H., and Elashoff, R.M. : Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* **42**(2) : 197-200, 1975.
2. Dobkin, A.B., Byles, P.H., Ghanooni, S., and Valbuena, D.A. : Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anaesthetic, Forane[®] (Compound 469) CHF₂-O-CHClCF₃. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **18**(3) : 264-271, 1971.
3. Homi, J., Eckenhoff, J.E., Konchigeri, H.N., and Linde, H.W. : A new anesthetic - Forane[®]: Preliminary observations in man. *Anesth. and Analg.* **51**(3) : 439-447, 1972.
4. Pauca, A.L. and Dripps, R.D. : Clinical experience with isoflurane (Forane[®]): Preliminary communication. *Br. J. Anaesth.* **45** : 697-703, 1973.
5. Joas, T.A. and Stevens, W.C. : Comparison of the arrhythmic doses of epinephrine during Forane[®], halothane and fluroxene anesthesia in dogs. *Anesthesiology* **35**(1) : 48-53, 1971.
6. Johnston, R.R., Eger, E.I. II, and Wilson, C. : A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane, and halothane in man. *Anesth. and Analg.* **55**(5) : 709-712, 1976.
7. Halsey, M.J., Sawyer, D.C., Eger, E.I. II, Bahlman, S.H., and Impelman, D.M.K. : Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropane, Ethrane[®], and Forane[®] in miniature swine. *Anesthesiology* **35**(1) : 43-47, 1971.
8. Fiserova-Bergerova, V. : Changes of fluoride content in bone: An index of drug defluorination *in vivo*. *Anesthesiology* **38**(4) : 345-351, 1973.
9. Cousins, M.J., Mazze, R.I., Barr, G.A, and Kosek, J.C. : A comparison of the renal effects of isoflurane and methoxyflurane in Fischer 344 rats. *Anesthesiology* **38**(6) : 557-563, 1973.
10. Stevens, W.C., Eger, E.I. II, White, A, Halsey, M.J., Munger, W., Gibbons, R.D., Dolan, W., and Shargel, R. : Comparative toxicities of halothane, isoflurane and diethyl ether at subanesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology* **42**(4) : 408-419, 1975.
11. Byles, P.H., Dobkin, A.B., and Jones, D.B. : Forane[®] (Compound 469) : 3. Comparative effects of prolonged anaesthesia on mature beagle dogs and young Rhesus monkeys. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **18**(4) : 397-407, 1971.

12. Eger, E.I. II, White, A.E., Brown, C.L., Biava, C.G., Corbett, T.H., and Stevens, W.C. : A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth. and Analg.* **57** : 678-694, 1978.
13. Holaday, D.A., Fiserova-Bergerova, V., Latta, I.P. et al. : Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* **43** : 325-332, 1975.
14. Stevens, W.C., Eger, E.I. II, Joas, T.A., et al. : Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene, and diethyl ether in human volunteers. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **20** : 357-368, 1973.
15. Wolfson, B., Hetrick, W.D., Lake, C.L., and Siker, E.S. : Anesthetic indices - further data. *Anesthesiology* **48** : 187-190, 1978.
16. Cameron CB, Robinson S, Gregory GA. The minimum anesthetic concentration of isoflurane in children. *Anesth. and Analg.* **63**(4) : 418-420, 1984.
17. Friesen RH et Lichtor JL. Cardiovascular effects of inhalation induction with isoflurane in infants. *Anesth Analg.* **62**: 411-4, 1983.
18. LeDez, KM et Lerman J. The minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in preterm neonates. *Anesthesiology* **67**: 301-307, 1987.
19. Mazoit JX. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Anesthetics in Children. *Paediatr Drugs.* **8**(3):139-50, 2006.
20. Phillips AJ, Brimacombe JR, and Simpson DL. Anaesthetic induction with isoflurane or halothane. *Anaesthesia.* **43**:927-9, 1988.
21. Forane[®], monographie du produit, Baxter Corporation. Mississauga, On, N° de contrôle de la présentation : 207201, version datée du 30 janvier 2018.

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

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS
SUR LES MÉDICAMENTS**

Pr **Isoflurane USP**

(Isoflurane, 99,9 %)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre le produit l'Isoflurane USP et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet du produit l'Isoflurane USP.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

L'Isoflurane USP est utilisé pour vous faire une anesthésie générale.

Les effets de ce médicament :

L'Isoflurane USP est utilisé pour induire et maintenir une anesthésie.

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

L'Isoflurane USP ne doit pas être employé si :

- on vous a dit que vous êtes allergique à l'isoflurane ou à d'autres anesthésiques généraux par inhalation, ou à des composantes du contenant;
- vous avez des antécédents d'inflammation du foie (hépatite) en raison de l'utilisation d'un anesthésique général par inhalation ou avez présenté, sans explication, des problèmes de foie (par exemple un ictère avec fièvre) après une utilisation antérieure d'anesthésique général par inhalation;
- vous ou un membre de votre famille avez présenté une affection appelée hyperthermie maligne (trouble génétique causant une élévation rapide de la température corporelle) pendant une opération.

L'ingrédient médicamenteux est :

Isoflurane, USP

Les ingrédients non médicinaux sont :

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

Les formes posologiques sont :

L'Isoflurane USP (Isoflurane, 99,9 %) est offert dans des flacons ambrés de 100 mL et de 250 mL. Le liquide se transforme en gaz dans un vaporisateur pour inhalation. Le vaporisateur est conçu spécifiquement pour être utilisé avec l'Isoflurane USP.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'Isoflurane USP ne doit être administré que par des personnes ayant la formation requise en anesthésie générale, dans des établissements munis de l'équipement adéquat.
- L'Isoflurane USP peut déclencher une augmentation du taux sanguin de potassium ou de la température corporelle. Il se peut que vous présentiez une raideur musculaire, des variations de la pression artérielle, une respiration rapide, une coloration bleuâtre des lèvres ou des doigts, une fréquence cardiaque rapide ou irrégulière. Des professionnels de la santé formés s'occuperont de vous dans cette éventualité.

Vous devez parler à votre anesthésiologiste avant l'anesthésie en présence de l'une ou plusieurs des conditions suivantes :

- on vous a dit que vous êtes allergique à l'isoflurane ou à d'autres anesthésiques généraux par inhalation, ou à des composantes du contenant;
- vous avez déjà subi une anesthésie générale, en particulier de manière répétée sur une courte période;
- les médecins éprouvent des difficultés à installer une sonde dans votre gorge pour vous aider à respirer;
- vous êtes enceinte (ou pourriez l'être);
- vous allaitez;
- vous (ou un membre de votre famille) souffrez d'hyperthermie maligne (trouble génétique causant une élévation rapide de la température corporelle);
- vous souffrez d'une autre affection telle que le diabète, des céphalées graves, le cancer, des problèmes nerveux ou musculaires (notamment la dystrophie musculaire), des nausées ou des vomissements;
- vous présentez un risque d'augmentation de la pression intracrânienne (PIC); la PIC consiste en une augmentation de la pression à l'intérieur du crâne qui s'accompagne de symptômes généraux comme les maux de tête, les vomissements sans nausée, une modification de l'état de conscience, des douleurs au dos et des modifications de la vue;
- vous présentez une faible tension artérielle, des problèmes de cœur, de reins ou de foie;
- vous prenez des médicaments, des médicaments en vente libre ou des produits à base de plantes médicinales.

Le réveil après l'administration de l'Isoflurane USP se produit généralement en quelques minutes. Des modifications de l'humeur peuvent persister pendant plusieurs jours suivant l'administration.

Pendant un certain temps après l'anesthésie générale, vous devez faire preuve de prudence lorsque vous vous adonnez à des activités nécessitant une attention particulière ou de la coordination, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machinerie lourde. Ne conduisez pas un véhicule motorisé et n'opérez pas de machinerie lourde pendant au moins 24 heures après une anesthésie générale.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses graves

- Faites savoir à votre professionnel de la santé si vous êtes atteint de maladies musculaires (en particulier la dystrophie musculaire) et si :
 - vous prenez du potassium, et/ou
 - vous avez des problèmes au cœur, en particulier des battements cardiaques irréguliers.

Aviser votre médecin, votre personnel infirmier ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine parallèle.

Les médicaments qui peuvent interagir avec l'isoflurane USP comprennent :

- d'autres anesthésiques, des tranquillisants (p. ex. benzodiazépines), des narcotiques (p. ex. opioïdes), des relaxants musculaires (p. ex. pancuronium) et l'oxyde de diazote sous forme de gaz;
- des inhibiteurs calciques (p. ex. utilisés pour le traitement de l'hypertension ou des crises convulsives);
- les bêtabloquants (p. ex. utilisés pour le traitement de l'hypertension et de troubles cardiaques);
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex. utilisés pour le traitement de la dépression, de l'anxiété et des migraines);
- l'isoniazide (pour le traitement de la tuberculose);
- les sympathomimétiques à action indirecte (amphétamines et leurs dérivés, psychostimulants, supprimeurs de l'appétit, éphédrine et ses dérivés);
- l'alcool (consommation constante avant l'anesthésie);
- le millepertuis.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre anesthésiologiste décidera de la dose d'isoflurane USP que vous recevrez. La dose variera selon votre âge, votre poids, le type d'anesthésie que vous devez recevoir et d'autres facteurs.

Surdosage :

Cette situation sera gérée par l'anesthésiologiste.

En cas de surdosage (surtout après une exposition accidentelle à l'isoflurane USP par contact cutané ou oculaire, par son ingestion ou sa respiration), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires incluent les maux de tête, la toux, la fatigue, les variations de l'humeur et les cauchemars.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Après l'exposition à l'isoflurane USP, vous devez communiquer avec votre médecin ou votre anesthésiologiste si vous présentez l'une des réactions suivantes :

Fréquentes	Agitation, confusion
	Frissons
	Difficulté à respirer
	Augmentation du taux de sucre dans le sang mictions fréquentes, soif et faim
	Troubles du foie : coloration jaune de la peau et des yeux, urine foncée
	Douleurs musculaires
	Nausées, vomissements
	Troubles du système nerveux : confusion, nervosité, démarche anormale, étourdissements, somnolence, diminution des facultés intellectuelles
	Éruptions cutanées
	Rythme cardiaque lent, rapide ou irrégulier
Peu fréquentes	Faiblesse
	Pression artérielle élevée : maux de tête, vision trouble, nausées, vomissements
	Pression artérielle faible : étourdissements, évanouissement, surtout lorsque vous vous levez de la position couchée ou assise
	Hyperthermie maligne : fièvre soudaine avec raideurs, douleurs et faiblesse musculaire
Fréquence inconnue	Crises convulsives ou crises
	Crise cardiaque : douleur à la poitrine, essoufflement, brûlure d'estomac, sueurs, faiblesse, fatigue, étourdissements, nausées

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

L'isoflurane USP ne doit être administré que dans des établissements munis de l'équipement adéquat. L'isoflurane USP doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants. **Conserver 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

Pour en savoir davantage au sujet du produit l'Isoflurane USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site Web du fabricant (fresenius-kabi.ca), ou en téléphonant au 1 877 821-7724.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 23 mai 2018