

MONOGRAPHIE

PrISOFLURANE USP

(isoflurane, USP)

liquide volatil (isoflurane à > 99,9 % v,v)

Anesthésique par inhalation

Corporation AbbVie
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (QC) Canada H4S 1Z1

Date de préparation :
le 5 octobre 1998

Date de la dernière révision :
le 18 juillet 2014

Date de révision :
le 15 février 2018

N° de contrôle : 210900

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS SECONDAIRES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	16
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	30
^{Pt} ISOFLURANE (liquide volatil)	30

ISOFLURANE

(isoflurane, 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
inhalation	liquide volatil > 99,9 % v/v	aucun

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ISOFLURANE (isoflurane) est indiqué pour :

- l'induction et le maintien de l'anesthésie générale. On ne dispose pas encore de données suffisantes sur l'utilisation de ce produit en anesthésie obstétricale.

Gériatrie (personnes > 65 ans) :

La concentration alvéolaire minimale (CAM) de l'isoflurane diminue avec l'âge. La dose doit être ajustée en conséquence. Pour plus de renseignements, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**.

Pédiatrie (personnes < 18 ans) :

ISOFLURANE n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une sensibilité connue à ISOFLURANE (isoflurane) ou à d'autres agents halogénés.
- Patients ayant déjà présenté un dysfonctionnement hépatique, un ictère ou une fièvre inexpliquée, une leucocytose ou une éosinophilie après l'administration d'un anesthésique halogéné (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Patients qui sont, de façon confirmée ou soupçonnée, génétiquement prédisposés à l'hyperthermie maligne et chez les patients qui présentent des antécédents connus ou soupçonnés d'hyperthermie maligne.

- Patients chez qui une anesthésie générale est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

ISOFLURANE (isoflurane) ne doit être administré que par des médecins formés dans l'utilisation d'anesthésiques généraux.

On doit garder à portée de la main le matériel nécessaire au maintien de la perméabilité des voies respiratoires, à la ventilation artificielle, à l'enrichissement en oxygène et à la réanimation cardiorespiratoire.

ISOFLURANE peut provoquer une hyperthermie maligne chez les personnes sensibles et des décès ont été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hyperthermie maligne**).

ISOFLURANE peut entraîner une hyperkaliémie périopératoire chez les patients qui présentent des troubles neuromusculaires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hyperkaliémie périopératoire**).

Généralités

ISOFLURANE est administré à l'aide d'un évaporateur spécialement conçu et désigné pour être utilisé avec ISOFLURANE. La surveillance de la concentration de fin d'expiration peut être envisagée.

Emploi sécuritaire des absorbeurs de CO₂

De rares cas de chaleur extrême, de fumée et (ou) d'incendie spontané dans l'appareil d'anesthésie ont été signalés lors de l'utilisation de médicaments de cette classe au cours de l'anesthésie générale, en présence d'absorbeurs de CO₂ desséchés, particulièrement ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium (comme Baralyme[®]). Si le clinicien a des raisons de croire que l'absorbeur de CO₂ est desséché, ce dernier doit être remplacé avant l'administration d'ISOFLURANE. Les indicateurs de la plupart des absorbeurs de CO₂ ne changent pas nécessairement de couleur lorsque ces derniers sont desséchés. Un changement de couleur non significatif ne devrait donc pas être interprété comme l'assurance d'une hydratation adéquate. Les absorbeurs de CO₂ doivent être remplacés périodiquement, peu importe s'il y a un changement de couleur ou non.

Appareil cardiovasculaire

ISOFLURANE entraîne une réduction proportionnelle à la dose de la résistance vasculaire générale et de la tension artérielle. Il faut faire preuve d'une attention particulière lorsque vient le

temps de choisir la dose chez les patients qui présentent une hypovolémie ou une hypotension, ou dont la fonction hémodynamique est par ailleurs perturbée en raison, par exemple, de la prise de médicaments concomitants. Une hypotension marquée peut être attribuable à la profondeur de l'anesthésie et répond à une réduction de la concentration inspirée d'ISOFLURANE.

Chez les patients atteints d'une coronaropathie, il est important de maintenir les paramètres hémodynamiques dans la plage des valeurs normales afin d'éviter une ischémie du myocarde. ISOFLURANE peut provoquer une vasodilatation coronarienne proportionnelle à la dose et, dans un modèle animal, a fait dévier l'irrigation sanguine myocardique collatérale vers des zones où l'irrigation sanguine était normale (« détournement de la circulation coronarienne » ou « vol coronarien »). L'ampleur du détournement de la circulation coronarienne pouvant survenir chez les patients dont l'anatomie coronarienne les prédispose à un tel détournement demeure incertaine. ISOFLURANE doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

La prudence est de mise lorsqu'on administre ISOFLURANE à des patients qui présentent un risque de prolongation de l'intervalle QT, car ISOFLURANE peut prolonger l'intervalle QT. Cet effet est exacerbé par certaines affections ou certains médicaments reçus en concomitance par le patient durant la période périopératoire. Des cas de prolongation de l'intervalle QT associés à des torsades de pointes (certains mortels dans des cas exceptionnels) ont été signalés.

Système endocrinien/métabolisme

Hyperthermie maligne

Chez les personnes sensibles, l'anesthésie par ISOFLURANE peut provoquer l'hypermétabolisme des muscles squelettiques menant à une forte demande en oxygène et au syndrome clinique appelé hyperthermie maligne. Ce syndrome clinique se caractérise par différents signes tels que la hausse de la température corporelle centrale, la rigidité musculaire, la tachycardie, la tachypnée, la cyanose, l'arythmie et la tension artérielle instable. Une accélération du métabolisme global peut se traduire par une augmentation de la température (qui peut s'élever rapidement au début ou à la fin de l'anesthésie, mais il ne s'agit habituellement pas du premier signe de l'accélération du métabolisme) et par un accroissement de l'utilisation du système d'absorption du CO₂ (absorbeur chaud). La PaO₂ et le pH peuvent diminuer, et il peut se produire une hyperkaliémie et un déficit en bases (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Le traitement consiste notamment à cesser l'administration d'ISOFLURANE, à administrer par voie intraveineuse du dantrolène sodique et à mettre en place les mesures de soutien. Il faut veiller énergiquement à normaliser la température de l'organisme, à assurer un soutien respiratoire et circulatoire au besoin et à rétablir l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique. Il peut se produire une insuffisance rénale par la suite, et il faut dans la mesure du possible maintenir le débit urinaire.

Hyperkaliémie périopératoire

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 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 la totalité, de ces cas. Ces patients ont également présenté des élévations importantes des taux sériques de créatine kinase et, dans certains cas, des changements urinaires qui correspondent à une myoglobinurie. 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.

Troubles mitochondriaux

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

Foie/voies biliaires/pancréas

ISOFLURANE est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté un dysfonctionnement hépatique, un ictère ou une fièvre inexpliquée, une leucocytose ou une éosinophilie à la suite de l'administration d'un anesthésique halogéné.

Des cas légers, modérés et graves de dysfonctionnement hépatique postopératoire ou d'hépatite avec ou sans ictère, y compris une nécrose hépatique mortelle et une insuffisance hépatique, ont été signalés avec l'isoflurane. Comme avec d'autres anesthésiques halogénés, ISOFLURANE peut causer une hépatite d'hypersensibilité chez les patients qui ont déjà été sensibilisés à ce type d'anesthésiques au cours d'une exposition antérieure (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS SECONDAIRES**). Par conséquent, il faut penser à utiliser un (des) anesthésique(s) de rechange approprié(s), tout particulièrement chez les patients présentant d'emblée un dysfonctionnement hépatique.

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 sont possiblement métabolisés dans une moindre mesure 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 présentant d'emblée 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 anesthésique général de rechange approprié. Des soins spécialisés sont recommandés lorsqu'un patient présente un dysfonctionnement hépatique postopératoire quel qu'il soit après avoir reçu un anesthésique halogéné par inhalation.

Système nerveux

ISOFLURANE peut augmenter le débit sanguin cérébral et, par conséquent, la pression du liquide céphalorachidien, et doit donc être utilisé avec des précautions particulières chez les patients dont la pression du liquide céphalorachidien est élevée. Chez les patients présentant une élévation de la pression du liquide céphalorachidien ou chez ceux qui sont à risque d'une telle élévation, ISOFLURANE doit être administré avec précaution en y associant des mesures (comme l'hyperventilation optimisée) destinées à réduire la pression du liquide céphalorachidien.

Appareil respiratoire

ISOFLURANE inhibe la respiration spontanée, cet effet étant 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 d'ISOFLURANE.

Troubles psychiatriques

ISOFLURANE, tout comme d'autres anesthésiques généraux, peut causer une légère diminution des facultés cognitives au cours des deux à quatre jours suivant l'anesthésie. À l'instar des autres anesthésiques, de légères modifications de l'humeur et des symptômes peuvent persister jusqu'à six 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 une attention particulière, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machinerie lourde, puisque leur vigilance peut être amoindrie (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur le mode de vie, Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser de la machinerie**).

Sensibilité/résistance

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

Fonction sexuelle/reproduction

ISOFLURANE exerce un effet relaxant sur les muscles lisses de l'utérus. Durant les interventions intra-utérines, la perte de sang augmente lors de l'utilisation d'anesthésiques halogénés comme ISOFLURANE.

Populations particulières

L'administration d'ISOFLURANE 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 ISOFLURANE, afin de déceler les effets secondaires potentiels. Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Reproduction et tératologie.**

Femmes enceintes

L'innocuité n'a pas été établie chez la femme enceinte.

Travail et accouchement

L'innocuité et l'efficacité de l'administration d'ISOFLURANE pendant le travail et l'accouchement vaginal n'ont pas fait l'objet d'études approfondies.

Césarienne

L'administration d'ISOFLURANE comme anesthésique général dans le cadre de césariennes non urgentes a été décrite dans des publications scientifiques. ISOFLURANE ne doit être administré que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

ISOFLURANE exerce un effet relaxant sur les muscles lisses de l'utérus, ce qui peut augmenter la perte de sang dans les situations où la contraction du muscle utérin facilite l'hémostase, comme c'est le cas en chirurgie obstétricale et chez les patientes subissant des interventions intra-utérines.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si l'isoflurane est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre ISOFLURANE aux femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans)

ISOFLURANE n'est pas indiqué chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans)

Comme c'est le cas avec d'autres produits, des concentrations plus faibles d'ISOFLURANE sont habituellement nécessaires pour maintenir l'anesthésie chirurgicale dans cette population (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées.**

Surveillance et épreuves de laboratoire

Dans certains cas, les taux sanguins de bilirubine s'accroissent légèrement après l'opération. Une élévation peropératoire de la glycémie et du nombre de leucocytes a été observée. On doit tenir compte du risque d'aggravation de l'hyperglycémie chez les diabétiques.

On a observé des augmentations transitoires des taux sériques de créatinine avec une diminution des taux d'azote uréique du sang et des taux sériques de cholestérol et de phosphatase alcaline.

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires du médicament

Les effets secondaires observés pendant l'administration d'ISOFLURANE sont généralement dépendants de la dose et résultent d'effets pharmaco-physiologiques. Ils comprennent la dépression respiratoire, l'hypotension et les arythmies. Les effets indésirables potentiellement graves comprennent l'hyperthermie maligne, les réactions anaphylactiques, l'hyperkaliémie, l'augmentation des taux sériques de créatine kinase, la myoglobinurie et les effets secondaires hépatiques (voir **Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation**). Les effets suivants ont été observés pendant la période postopératoire : frissons, nausées, vomissements, iléus, agitation et délire.

Des arrêts cardiaques ont été observés avec l'administration d'anesthésiques généraux par inhalation, dont ISOFLURANE.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires 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 études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'induction de l'anesthésie par ISOFLURANE chez 20 patients n'ayant pas reçu de prémédication a été associée à de l'hypersalivation (5), de l'agitation (11), de la toux ou le spasme du sanglot (12) et au laryngospasme (3).

Les effets secondaires observés le plus fréquemment durant la période de récupération de l'anesthésie dans le cadre d'une étude clinique (n = 100) sont présentés au **tableau 1**.

Tableau 1. Effets secondaires survenus durant la période de récupération

	ISOFLURANE n = 100 (%)
Système gastro-intestinal	
Nausées	5
Vomissements	3
Organisme entier	
Frissons	62
Système musculosquelettique	
Rigidité musculaire	26
Système nerveux	
Agitation et délire	6

Dans une étude clinique pivot (menée chez 204 patients), les frissons ont été observés chez seulement 4 patients (2 %) après l'opération. Les nausées et (ou) les vomissements sont survenus chez 12 des 71 hommes (17 %) et chez 37 des 133 femmes (28 %). La fréquence globale des effets secondaires durant les 24 premières heures était de 24 % et les symptômes sont réapparus dans un tiers des cas.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

On a observé des augmentations transitoires des taux sanguins de bilirubine, des taux sériques de créatinine et de la glycémie avec une diminution des taux d'azote uréique du sang et des taux sériques de cholestérol et de phosphatase alcaline.

Une élévation des taux d'AST (SGOT), de lactico-déshydrogénase (LDH) et de bilirubine, avec ou sans ictère, a été observée dans la période postopératoire chez certains patients à la suite de l'administration d'ISOFLURANE.

Une élévation peropératoire de la glycémie et du nombre de leucocytes a été observée. On doit tenir compte du risque d'aggravation de l'hyperglycémie chez les diabétiques.

Les taux sériques de fluorure inorganique augmentent légèrement pendant et après une anesthésie par ISOFLURANE en raison de la biodégradation de l'agent. Il est improbable que les faibles taux sériques de fluorure inorganique observés puissent entraîner une toxicité rénale, étant donné qu'ils sont bien inférieurs aux taux seuils proposés auxquels des effets toxiques pourraient être observés.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

On a observé les effets secondaires suivants pendant l'administration d'ISOFLURANE (isoflurane) :

- Hyperthermie maligne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), y compris des décès
- Hyperkaliémie, augmentation des taux sériques de créatine kinase et myoglobulinurie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Hypotension et dépression respiratoire
- Arythmies
- Frissons, nausées, vomissements et iléus postopératoires
- Augmentation du nombre de leucocytes (même en l'absence de stress chirurgical)
- Délire, hallucinations, agitation et hoquet
- Changements à l'électroencéphalogramme et convulsions

Des arrêts cardiaques, ainsi que des cas de bradycardie et de tachycardie, ont été observés avec l'administration d'anesthésiques généraux par inhalation, dont ISOFLURANE.

Des cas de prolongation de l'intervalle QT associés à des torsades de pointes (certains mortels dans des cas exceptionnels) ont été signalés.

Des cas de bronchospasme et de laryngospasme dus à l'irritation des voies aériennes ont été signalés avec des anesthésiques volatils pendant l'inhalation.

ISOFLURANE, comme d'autres anesthésiques par inhalation, a des effets relaxants sur l'utérus et est associé à un risque de saignement utérin.

Certaines données cliniques ont révélé qu'ISOFLURANE peut entraîner une atteinte hépatique qui varie d'augmentations légères et transitoires du taux des enzymes hépatiques à une nécrose hépatique mortelle dans de très rares cas.

On a fait état dans des rapports 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 ISOFLURANE. Ces réactions ont été confirmées par des tests cliniques (p. ex., épreuve de provocation à la méthacholine). La cause des réactions anaphylactiques survenues durant l'exposition à l'anesthésique par inhalation

demeure cependant obscure, à cause de l'exposition concomitante à de multiples médicaments, dont plusieurs sont connus pour entraîner de telles réactions.

Les réactions suivantes ont été signalées 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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

Chez les patients qui présentent une dystrophie musculaire latente ou manifeste, particulièrement la dystrophie musculaire de Duchenne, l'emploi concomitant de succinylcholine est associé à de l'hyperkaliémie et à des arythmies cardiaques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

ISOFLURANE potentialise tous les myorelaxants couramment utilisés, cet effet étant le plus marqué en présence de myorelaxants non dépolarisants. Il faut par conséquent administrer ces médicaments à une posologie inférieure à la posologie habituelle.

Interactions médicament-médicament

Tableau 2. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Médicament	Effet	Commentaires cliniques
Benzodiazépines	↓ de la concentration alvéolaire minimale (CAM) d'ISOFLURANE	On s'attend que les benzodiazépines diminuent la CAM d'ISOFLURANE de la même façon que celle d'autres anesthésiques par inhalation.
Inhibiteurs calciques		ISOFLURANE peut entraîner une hypotension marquée chez des patients traités par des inhibiteurs calciques, en particulier ceux de type 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 de la CYP2E1		<p>L'utilisation concomitante d'ISOFLURANE et d'isoniazide peut augmenter le risque de potentialisation des effets hépatotoxiques.</p> <p>Les produits et les composés médicinaux qui augmentent l'activité de l'isoenzyme CYP2E1 du cytochrome P₄₅₀, comme l'isoniazide et l'alcool, peuvent accélérer le métabolisme d'ISOFLURANE et entraîner une hausse importante des concentrations plasmatique de fluorure. 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 potentialiser le risque de présenter ces effets chez les patients prédisposés.</p>
Agents de blocage neuromusculaire	↑ de l'effet sur le blocage neuromusculaire	Comme c'est le cas avec d'autres anesthésiques volatils, ISOFLURANE augmente à la fois l'intensité et la durée du blocage neuromusculaire secondaire à l'administration de myorelaxants non dépolarisants.
Protoxyde d'azote	↓ de la concentration alvéolaire minimale (CAM) d'ISOFLURANE	Comme c'est le cas avec d'autres anesthésiques halogénés volatils, la quantité d'ISOFLURANE nécessaire est moindre lorsque ce produit est administré en association avec du protoxyde d'azote (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Relaxants non dépolarisants	↑ de l'action des relaxants non dépolarisants	L'action des relaxants non dépolarisants s'accroît en présence d'ISOFLURANE. Il faut par conséquent administrer ces médicaments à une posologie inférieure à la posologie habituelle. Si on les administre à la posologie habituelle, le temps nécessaire pour lever le blocage neuromusculaire sera plus long en présence d'ISOFLURANE qu'en présence d'halothane ou avec l'emploi d'une technique d'équilibrage.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) non sélectifs		Risque de crise pendant l'opération. Il est généralement recommandé d'arrêter le traitement deux semaines avant l'intervention.
Opioides	↓ de la concentration alvéolaire minimale (CAM) d'ISOFLURANE	<p>On s'attend que les opioides diminuent la CAM d'ISOFLURANE de la même façon que celle d'autres anesthésiques par inhalation.</p> <p>Les opioides sont associés à la dépression respiratoire. La prudence est de mise lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec ISOFLURANE.</p>
Autres sédatifs		Les sédatifs sont associés à la dépression respiratoire. La prudence est de mise lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec ISOFLURANE.

Succinylcholine		Chez les patients qui présentent une dystrophie musculaire latente ou manifeste, particulièrement la dystrophie musculaire de Duchenne, l'emploi concomitant de succinylcholine est associé à de l'hyperkaliémie et à des arythmies cardiaques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Agents sympathomimétiques		Les alpha- et bêta-sympathomimétiques, comme l'adrénaline et la noradrénaline, doivent être utilisés avec prudence pendant la narcose par ISOFLURANE en raison du risque possible d'arythmies ventriculaires.

Interactions médicament-aliment

L'augmentation de la solubilité dans le sang et de l'absorption des anesthésiques solubles après la prise de nourriture prolongent le temps d'induction de l'anesthésie en diminuant la vitesse d'augmentation de la concentration téléexpiratoire (alvéolaire).

Dans une étude menée chez 12 hommes volontaires en bonne santé, on a observé une augmentation significative ($p < 0,01$) de la solubilité de l'isoflurane dans le sang dans les 30 à 45 minutes qui ont suivi la prise de nourriture. Cette augmentation n'était pas statistiquement significative une heure après la prise de nourriture.

Interactions médicament-plante médicinale

La possibilité d'interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur le mode de vie

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser de la machinerie

On doit mentionner aux patients que, de deux à quatre jours après l'anesthésie par ISOFLURANE, ils doivent faire preuve de prudence en effectuant des occupations nécessitant une attention particulière, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machinerie lourde, puisque leur vigilance peut être amoindrie. À l'instar des autres anesthésiques, de légères modifications de l'humeur et des symptômes peuvent persister jusqu'à six jours suivant l'administration. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système nerveux**.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Prémédication anesthésique

La prémédication anesthésique doit être choisie en fonction des besoins du patient, en tenant compte du fait qu'ISOFLURANE (isoflurane) stimule un peu la production de sécrétions et que la fréquence cardiaque a tendance à s'accélérer. L'emploi d'anticholinergiques est facultatif.

Induction : Adultes

L'induction peut être obtenue avec ISOFLURANE seul, administré avec de l'oxygène ou en association avec des mélanges d'oxygène et de protoxyde d'azote. Dans ces cas, il peut se produire une toux, un spasme du sanglot ou un laryngospasme. Pour éviter ces effets, on peut recourir à une dose hypnotique d'un barbiturique à très courte durée d'action pour produire la perte de conscience, avant d'administrer le mélange d'isoflurane. Une fois l'anesthésie induite au moyen d'un barbiturique à courte durée d'action ou d'un autre médicament d'induction administré par voie intraveineuse, l'administration d'ISOFLURANE à une concentration de 0,5 % peut être entreprise.

En général, l'inspiration d'ISOFLURANE à une concentration de 1,5 à 3,0 % en association avec du protoxyde d'azote à une concentration de 50 à 70 %, produit une anesthésie chirurgicale en sept à dix minutes. Si on n'a pas recours au protoxyde d'azote, une concentration additionnelle d'ISOFLURANE de 1,0 à 1,5 % peut s'avérer nécessaire pour obtenir l'induction.

L'administration d'ISOFLURANE en anesthésie générale doit être ajustée individuellement en fonction de la réponse du patient.

Maintien

ISOFLURANE à une concentration de 1,0 à 2,5 % peut maintenir l'anesthésie chirurgicale lorsque le produit est administré en association avec du protoxyde d'azote à une concentration de 50 à 70 %. Si on n'a recours qu'à de l'oxygène seul, une concentration additionnelle d'ISOFLURANE de 0,5 à 1,0 % peut s'avérer nécessaire. Si on souhaite une relaxation musculaire plus profonde, on peut administrer des doses supplémentaires de myorelaxants.

Pendant la période de maintien de l'anesthésie, la tension artérielle est inversement proportionnelle à la concentration d'ISOFLURANE en l'absence d'autres facteurs de complication. Une hypotension marquée peut être attribuable à la profondeur de l'anesthésie; dans ce cas, il faut la corriger en réduisant l'anesthésie.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Voir le **tableau 3** pour les valeurs de la CAM en fonction de l'âge.

Tableau 3. CAM (concentration alvéolaire minimale) en fonction de l'âge

Âge	Avec 100 % d'oxygène	Avec 70 % de protoxyde d'azote
26 ± 4 ans	1,28 %	0,56 %
44 ± 7 ans	1,15 %	0,50 %
64 ± 5 ans	1,05 %	0,37 %

Personnes âgées (> 65 ans)

Comme c'est le cas avec d'autres produits, des concentrations plus faibles d'ISOFLURANE sont habituellement nécessaires pour maintenir l'anesthésie chirurgicale dans cette population.

Administration

Matériel d'administration

ISOFLURANE ne doit être administré que par des médecins formés dans l'utilisation d'anesthésiques généraux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Il faut connaître la concentration exacte d'ISOFLURANE administré par évaporateur au cours de l'anesthésie. Pour ce faire, on peut utiliser a) un évaporateur spécifiquement étalonné pour ISOFLURANE ou b) un évaporateur dont on peut calculer facilement et rapidement le débit.

Voici la façon de calculer la concentration du produit libéré par l'évaporateur :

$$\% \text{ d'isoflurane} = \frac{100 P_V F_V}{F_T (P_A - P_V)}$$

P_A = pression atmosphérique

P_V = pression de vapeur de l'isoflurane

F_V = débit du gaz dans l'évaporateur (mL/min)

F_T = débit total de gaz utilisé (mL/min)

SURDOSAGE

Pour obtenir les renseignements les plus récents sur les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Le surdosage d'ISOFLURANE (isoflurane) produit généralement une hypotension marquée et une apnée. En cas de surdosage réel ou apparent :

1. Cesser l'administration d'ISOFLURANE.
2. Maintenir la perméabilité des voies respiratoires.
3. Instaurer la ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène pur, selon les circonstances.

Des cas d'hypotension et de dépression respiratoire ont été observés. Il est recommandé de surveiller étroitement la tension artérielle et la respiration. Il peut être nécessaire d'instaurer un traitement de soutien pour corriger l'hypotension et la dépression respiratoire résultant d'une anesthésie trop profonde.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ISOFLURANE (isoflurane), éther éthylméthylque halogéné, est un anesthésique par inhalation servant à l'induction et au maintien de l'anesthésie générale.

Pharmacodynamie

L'induction et la récupération à la suite d'une anesthésie par l'isoflurane sont rapides en raison de la faible solubilité (coefficient de partage sang/gaz de 1,4) du produit. L'isoflurane ne semble pas stimuler de façon excessive la salivation ou les sécrétions trachéo-bronchiques, bien que l'odeur piquante du produit puisse limiter la vitesse d'induction. Les réflexes pharyngé et laryngé sont affaiblis rapidement. La profondeur de l'anesthésie provoquée par l'isoflurane peut changer rapidement; ce sont les coefficients de partage d'Oswald qui servent à la prédire.

L'isoflurane produit une dépression respiratoire profonde. Il réduit la ventilation à mesure que l'anesthésie s'approfondit en raison de la diminution du volume courant, la fréquence respiratoire demeurant sensiblement la même. La dépression respiratoire est partiellement annulée par la stimulation chirurgicale, même à des degrés plus profonds d'anesthésie. L'isoflurane provoque un soupir ressemblant à celui qu'entraîne l'éther diéthylique et l'enflurane.

La tension artérielle diminue avec l'induction de l'anesthésie et redevient presque normale au moment de la stimulation chirurgicale. Cette diminution s'accroît en fonction de la profondeur de l'anesthésie. En outre, le protoxyde d'azote réduit les concentrations d'isoflurane inspiré nécessaires à l'atteinte de la profondeur recherchée d'anesthésie et a également un effet favorable sur les paramètres du processus d'anesthésie.

Sous anesthésie en ventilation contrôlée avec une PaCO₂ normale, le débit cardiaque a tendance à se maintenir en dépit d'un accroissement de la profondeur de l'anesthésie, principalement à cause d'une augmentation de la fréquence cardiaque qui permet de compenser la réduction du volume systolique.

Sous anesthésie en ventilation spontanée, l'hypercapnie secondaire risque d'augmenter davantage la fréquence cardiaque et d'accroître le débit cardiaque au-delà des valeurs observées en période d'éveil.

Le rythme cardiaque sous anesthésie par l'isoflurane est stable. Il ne semble pas que l'isoflurane sensibilise le système de conduction myocardique à l'action de l'épinéphrine ni qu'il entraîne d'arythmie grave chez l'animal.

Les données limitées provenant d'études chez l'homme indiquent que l'injection sous-cutanée de 0,25 mg d'épinéphrine (50 mL d'une solution à 1:200 000) ne provoque pas d'arythmie ventriculaire chez les patients anesthésiés par l'isoflurane. Il est à noter que le double de cette dose entraîne la survenue d'extrasystoles ventriculaires chez environ la moitié des patients auxquels on a administré 1,25 CAM (concentration alvéolaire minimale) d'isoflurane.

La relaxation musculaire chez l'homme est suffisante pour permettre une intervention chirurgicale dans l'abdomen, la profondeur de l'anesthésie étant normale. Tous les myorelaxants couramment utilisés sont compatibles avec l'isoflurane.

S'il était nécessaire d'obtenir une plus grande relaxation musculaire ou une paralysie complète, on peut administrer de faibles doses de myorelaxants. L'isoflurane potentialise tous les myorelaxants couramment utilisés, cet effet étant le plus marqué avec les myorelaxants non dépolarisants.

La néostigmine renverse les effets des myorésolutifs non dépolarisants en présence d'isoflurane mais n'a aucun effet sur les propriétés myorésolutives de l'isoflurane.

Le métabolisme général de l'isoflurane chez l'homme a été étudié chez 189 patients. Les taux de fluorure observés indiquent que l'isoflurane administré à une concentration de 0,7 % pendant 178 minutes ne subit pas de dégradation enzymatique libérant du fluorure dans le sang.

Dans d'autres études, le métabolisme de l'isoflurane chez l'homme est relativement peu important. Les taux peu élevés de fluorure ne devraient pas provoquer d'altération de la fonction rénale.

Des cas isolés de convulsions ont été signalés chez des patients recevant de l'isoflurane. En général, l'isoflurane entraîne des effets semblables sur le tracé EEG à ceux d'autres anesthésiques volatils.

Pharmacocinétique

Les résultats d'une étude clinique visant à évaluer le comportement pharmacocinétique d'anesthésiques par inhalation chez 48 patients (16 patients ont reçu de l'isoflurane) ont montré que le volume de distribution médian à l'état d'équilibre de l'isoflurane est en moyenne de 4285 (fourchette de 1509 à 9640) mL_{vapeur} kg_{poids corporel}⁻¹. La clairance médiane de l'isoflurane entre le compartiment central et le compartiment périphérique est de 30,7 (fourchette de 15,9 à 38,7) mL_{vapeur} kg_{poids corporel}⁻¹ min.⁻¹.

Solubilité

Les coefficients de partage pour ISOFLURANE à une température de 37 °C sont présentés au tableau 4 :

Tableau 4. Coefficients de partage pour ISOFLURANE à une température de 37 °C

Eau/gaz	0,61
Sang/gaz	1,43
Lipides/gaz	90,80

Métabolisme

Le métabolisme de l'isoflurane est relativement peu important chez l'homme. Durant la période postopératoire, seulement de 0,2 à 1 % de l'isoflurane absorbé est éliminé sous forme de métabolites urinaires. Les concentrations maximales de fluorure inorganique atteignent en moyenne moins de 5 micromoles par litre environ quatre heures suivant la fin de l'anesthésie et les valeurs reviennent à la normale dans les 24 heures. Aucun signe d'atteinte rénale n'a été signalé après l'administration d'isoflurane.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Pour plus de détails, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Posologie recommandée et ajustement posologique**, **Personnes âgées (> 65 ans)**.

Insuffisance hépatique

Pour plus de détails, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Foie/voies biliaires/pancréas**.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 ° et 25 °C. ISOFLURANE (isoflurane) ne contient pas d'additifs.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ISOFLURANE (isoflurane) est présenté en flacons ambrés de 100 et de 250 mL.

ISOFLURANE, anesthésique par inhalation ininflammable, est un liquide clair, incolore et stable dont la pureté dépasse 99,9 %. Le produit fini renferme uniquement le médicament actif, l'isoflurane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

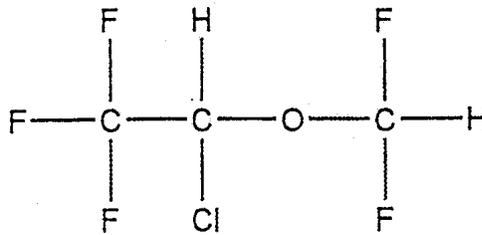
Substance pharmaceutique

Nom propre : isoflurane

Nom chimique : 1-chloro-2,2,2-trifluoroéthyl difluorométhyl éther

Formule moléculaire $C_3H_2ClF_5O$ 184,50
et masse moléculaire :

Formule
développée :



Propriétés physicochimiques :

L'isoflurane, anesthésique par inhalation ininflammable, est un liquide clair, incolore et stable dont la pureté dépasse 99,9 %. Aucun stabilisant n'est ajouté au produit, étant donné que des épreuves de laboratoire contrôlées ont démontré que l'ajout d'un stabilisant était inutile.

Les propriétés physicochimiques de l'isoflurane sont les suivantes :

Point d'ébullition à 760 mm de Hg	De 47 à 50 °C
Densité à 25 °C	1,496
Indice de réfraction à 20 °C	De 1,2990 à 1,3005
Pression de vapeur*	238 mm de Hg à 20 °C 295 mm de Hg à 25 °C 367 mm de Hg à 30 °C 450 mm de Hg à 35 °C
Distribution des coefficients de partage à 37 °C :	
Sang/gaz	1,43
Lipides/gaz	97,8

* La pression de vapeur (en mm de Hg) se calcule à l'aide de l'équation suivante : $\text{Log}_{10}P_{\text{vap}} = A+B/T$, où $A = 8,056$, $B = -1664,58$, $T = ^\circ\text{C} + 273,16$ (Kelvin).

Coefficients de partage composante/gaz moyens à 23 °C pour les polymères d'utilisation courante en médecine :

Caoutchouc conducteur	62,0
Chlorure de polyvinyle	110

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animaux

Généralités

Dès l'inhalation, l'isoflurane a entraîné une anesthésie générale chez la souris, le rat, le chien et le lapin. La profondeur de l'anesthésie variait selon la dose administrée. En général, l'anesthésie se caractérisait par la rapidité de l'induction, accompagnée d'un très faible degré de salivation, par la facilité du maintien et par la rapidité de la récupération. La récupération était rapidement obtenue par l'arrêt de l'administration de l'isoflurane. La myorésolution était bonne, et l'on observait une certaine analgésie. Le temps de récupération dépendait de la dose, de la durée de l'anesthésie, de l'animal et de l'espèce. Les nausées et vomissements étaient rares, sinon absents, chez le chien et le lapin après une administration unique ou multiple.

La concentration alvéolaire minimale (CAM) de l'anesthésique qui empêche 50 % des animaux à réagir à un stimulus douloureux a été évaluée chez 10 chiens et s'élevait à 1,46 %.

Plusieurs études portant sur des chiens anesthésiés à l'isoflurane pendant des périodes variables ont permis de constater des effets physiologiques semblables à ceux qui ont été observés avec l'halothane et l'enflurane. Cependant, il s'est produit beaucoup moins de cas d'arythmies avec l'isoflurane.

La compatibilité entre l'isoflurane et l'épinéphrine a été évaluée en injectant par voie intraveineuse 10 mcg/kg d'épinéphrine à des chiens. Le cœur était beaucoup moins sensible aux effets arythmiques de l'épinéphrine administrée pendant l'anesthésie à l'isoflurane, par comparaison à l'halothane. Dans les cas où il s'est produit une fibrillation ventriculaire, on a procédé à une défibrillation. La capacité d'un bêta-bloquant, le propranolol, à protéger le myocarde contre les effets d'une administration subséquente d'épinéphrine a été évaluée au moyen d'une injection intraveineuse de 0,5 mg/kg. Le propranolol a protégé efficacement le myocarde contre les effets de l'épinéphrine en cours d'anesthésie par l'isoflurane.

L'isoflurane est responsable d'effets inotropes négatifs sur les piliers isolés du cœur de chat, ce qui entraîne ainsi une diminution relative à la dose de la vélocité maximale, de la force de pointe, de la puissance et du travail du muscle cardiaque. L'isoflurane a modifié la contractilité cardiaque, ce qui altère la puissance du muscle cardiaque. On en est arrivé, à la fin de cette étude, à la conclusion que l'isoflurane était l'anesthésique qui entraînait le moins d'effets dépressifs sur le myocarde, par comparaison à l'halothane.

Dans le cadre d'une dernière étude sur les effets cardiovasculaires, on a observé que l'halothane et l'isoflurane entraînaient une inhibition des contractions provoquées par la phényléphrine sur l'aorte isolée du rat, et ce, de manière dose-dépendante. Cette observation confirme l'action cardiopressive de ces produits sur la musculature lisse.

L'isoflurane a été administré à treize chats en bonne santé auxquels on a implanté des électrodes d'enregistrement dans le cerveau. La concentration de l'anesthésique et la profondeur de l'anesthésie étaient variées de façon à provoquer des décharges de pointe synchrones. On a rarement observé de cas d'activité motrice.

La récupération s'est faite sans problème. On en a conclu que l'isoflurane était un anesthésique puissant, à action rapide, possédant des propriétés anesthésiques souhaitables. Le tracé électroencéphalographique était caractéristique.

Des études portant sur le chien ont indiqué que l'isoflurane ne provoquait pas de pointe ni d'activité convulsivante à l'EEG à des taux élevés, normaux ou faibles de PaCO₂. L'isoflurane ne provoquait pas de secousse musculaire ni d'autre mouvement laissant entrevoir la présence d'une hyperactivité du système nerveux central.

Le métabolisme de l'isoflurane par le système enzymatique a été étudié chez le rat et le cochon miniature.

Les études portant sur le métabolisme ont montré que l'isoflurane ne subit qu'un métabolisme minime par comparaison à d'autres anesthésiques courants. La quantité d'isoflurane extraite ou métabolisée par le foie chez trois cochons miniatures qui ont été exposés à ce produit pendant des périodes s'étalant de 20 heures à une semaine était inférieure à 2 %, ce qui confirme le très faible degré de biotransformation du produit. Dans d'autres études effectuées chez le rat, l'exposition répétée à des concentrations inférieures à la concentration anesthésique de l'isoflurane laisse entrevoir que ce produit est moins toxique que d'autres agents halogénés (méthoxyflurane).

Études de toxicité aiguë

Souris

La DL₅₀ de l'isoflurane dissous dans de l'huile d'olive et administré par voie intrapéritonéale était de 6,74 g/kg à 24 heures chez la souris. Les animaux souffraient de troubles de l'orientation et d'hypnose. Il s'est produit des crises convulsives aux doses plus élevées.

Études de toxicité chronique

Les effets à long terme de l'isoflurane sur les divers organes ont fait l'objet d'études chez le chien, le singe, le rat, la souris, le lapin et le cobaye.

Souris

On a anesthésié 48 souris à l'aide d'isoflurane à une concentration de 0,015 à 0,15 % pendant 35 jours. Les seuls effets observés ont été un ralentissement du gain pondéral et de petites lésions hépatiques. Dans le cadre d'une étude semblable, 31 souris ont reçu de 0,15 à 0,30 % d'isoflurane pendant 21 jours sans qu'il ne se produise d'autotolérance ni de tolérance croisée à l'anesthésie par l'isoflurane.

Rats et cobayes

Les animaux ont été mis dans de grands sacs de plastique renfermant 0,015, 0,05 et 0,15 % d'isoflurane et ont subi une exposition pendant 35 jours. On a noté un ralentissement du gain pondéral et de petites lésions hépatiques, sans autre effet histopathologique.

Chiens

Dans le cadre de quatre études distinctes, on a exposé des beagles à des concentrations de 1,0 à 3,0 % d'isoflurane de 2 à 3 heures par jour pendant 4 jours. À l'exception d'une légère stéatose rénale et hépatique observée dans une seule étude, les résultats des examens sanguins, urinaires, rénaux et hépatiques étaient normaux dans toutes les autres études.

Singes

Deux groupes de 5 macaques rhésus ont été anesthésiés par l'isoflurane à des concentrations de 1,0 à 2,5 %, 4 heures par jour pendant 4 jours. Les résultats des analyses sanguines étaient dans les limites de la normale. Dans quelques cas, on a noté des traces de stéatose dans les reins, le foie et les poumons. Les modifications minimales observées dans le foie et les reins n'indiquaient pas que l'isoflurane était néphrotoxique ou hépatotoxique.

Lapins

Cinq lapins de la Nouvelle-Zélande ont été anesthésiés par l'isoflurane à une concentration de 0,75 % 3 heures par jour pendant 5 jours consécutifs. Les études histopathologiques ont révélé une stéatose rénale; aucune anomalie hépatique ni pulmonaire n'a cependant été observée.

Autres études de toxicité

Des études de toxicité rénale et hépatique ont été effectuées chez des chiens ayant reçu un maximum de 2,25 % d'isoflurane pendant 4 à 6 heures. Les résultats des examens sanguins et hépatiques étaient normaux; on a cependant observé la présence d'une stéatose dans les examens histologiques rénaux.

Mutagénicité et carcinogénicité

Des études du potentiel mutagène ont été effectuées sur des tissus de rat et de hamster. Les résultats du test d'Ames et du test d'échange de chromatides sœurs indiquent que l'isoflurane n'a pas de potentiel mutagène.

Dans le cadre d'études du potentiel carcinogène portant sur 432 souris suisses ICR et 330 rats CDBR, on n'a pas observé de potentiel tumorigène après une exposition prolongée.

Reproduction et tératologie

On a effectué une étude visant à évaluer les effets de l'isoflurane sur la reproduction chez le rat. Les animaux de laboratoire ont été soumis 2 heures par jour à l'inhalation de vapeurs du produit à l'étude à des concentrations de 0,15 % ou de 0,60 % pendant 14 jours précédant l'accouplement. Les animaux témoins étaient soumis à l'air ambiant.

L'isoflurane n'a entraîné aucun effet néfaste sur le développement pendant la période de pré-implantation ni la période d'implantation. Les indices de fertilité, la taille des portées et le nombre de résorptions précoces, mesures de problèmes potentiels survenant en début de gestation, étaient comparables aux valeurs témoins.

Des études portant sur le potentiel tératogène effectuées sur 60 rats et 30 souris (jours 6 à 15 de la gestation) qui comprenaient une exposition à l'isoflurane, 2 heures par jour pendant 10 jours, n'ont montré aucune anomalie importante. Les fœtus étaient normaux, et aucune malformation des viscères ou du squelette n'a été constatée à la suite de l'exposition au gaz anesthésique. Aux doses plus élevées, on a noté un retard de la vitesse de croissance (0,4 % d'isoflurane chez le rat) et une augmentation du taux de résorption (0,3 % d'isoflurane chez la souris).

On a effectué des études de périnatalité et de postnatalité chez 20 rats (jours 15 à 20 de la gestation) en leur administrant de 0,1 à 0,4 % d'isoflurane 2 heures par jour pendant 6 jours. Aucune femelle n'a présenté d'effets négatifs.

On n'a observé aucun effet lié au traitement en ce qui concerne le nombre de petits par portée, le poids des petits, leur apparence, leur taux de croissance ou leur taux de survie jusqu'au sevrage.

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.**

RÉFÉRENCES

1. Baden JM, Kelly M, Wharton RS, Hitt BA, Simmon VF, Mazze RI. Mutagenicity of halogenated ether anaesthetics. *Anesthesiology* 1977;46:346-50.
2. Byles PH, Dobkin AB, Jones DB. Forane* (Compound 469): comparative effects of prolonged anaesthesia on mature beagle dogs and young rhesus monkeys. *Canad Anesth Soc J* 1971;18:397-407.
3. Cousins MJ, Mazze RI, Barr GA, Kosek JC. A comparison of the renal effects of isoflurane and methoxyflurane in Fischer 344 rats. *Anesthesiology* 1973;38:557-63.
4. Dobkin AB, Byles PH, Ghanooi S, Valbuena DA. Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anaesthetic: Forane* (compound 469) CHF₂-O-CHClCF₃. *Canad Anaesth Soc J* 1971;18:264-71.
5. Dobkin AB, Kim D, Choi JK, Levy AA. Blood serum fluoride levels with enflurane (Ethrane*) and isoflurane (Forane*) anaesthesia during and following major abdominal surgery. *Canad Anaesth Soc J* 1973;20:494-8.
6. Dolan WM, Eger II EI, Margolis AJ. Forane* increases bleeding in therapeutic suction abortion. *Anaesthesiology* 1972;36:96-7.
7. Gambling DR, Sharma SK, White PF *et al.* Use of Sevoflurane during elective caesarean birth: A comparison with isoflurane and spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995;81:90-5.
8. Halsey MJ, Sawyer DC, Eger II EI, Bahlman SH, Impelman DMK. Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropane, Ethane and Forane* in miniature swine. *Anesthesiology* 1971;35:43-7.
9. Homi J, Kinchigeri HN, Eckenhoff JE, Linde HW. A new anaesthetic agent - forane*: preliminary observations in man. *Anaesth Analg* 1972;51:439-47.
10. Joas TA, Stevens WC. Comparison of the arrhythmic doses of epinephrine during Forane*, halothane and fluroxene anaesthesia in dogs. *Anaesthesiology* 1971;35:48-53.
11. Joas TA, Stevens WC, Eger II EI. Electroencephalographic seizure activity in dogs during anaesthesia. *Brit J Anaesth* 1971;43:739-45.

12. Kemmotsu O, Hashimoto Y, Shimosato S. Inotropic effects of Isoflurane on mechanics of contraction in isolated cat papillary muscles from normal and failing hearts. *Anesthesiology* 1973;39:470-7.
13. Miller RD, Way WL, Dolan WM, Stevens WC, Eger II EI. Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine, and succinylcholine during Forane* and halothane anaesthesia in man. *Anaesthesiology* 1971;35:509-14.
14. Oyama T, Latta P, Holaday DA. Effect of isoflurane anaesthesia and surgery on carbohydrate metabolism and plasma cortisol levels in man. *Canad Anaesth Soc J* 1973;22:696-702.
15. Pauca AL, Dripps RD. Clinical experience with isoflurane (Forane*). *Brit J Anaesth* 1973;45:697-703.
16. Smith RA, Dripps RD. Clinical experience with isoflurane (Forane*). *Brit J Anaesth* 1973;45:697-703.
17. Sprague DH, Yang JC, Ngai SH. Effects of Isoflurane and halothane on contractility and the cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate system in the rat aorta. *Anesthesiology* 1974;40:162-7.
18. Stevens WC, Eger II EI, Joas TA. Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene and diethyl ether in human volunteers. *Canad Anaesth Soc J* 1973;20:357-68.
19. Stevens WC, Eger II EI, White A, Halsen MJ, Munger W, Gibbons RD, Dolan W, Shargel R. Comparative toxicities of halothane, Isoflurane, and diethyl ether at subanaesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology* 1975;42:408-19.
20. Waskell L. A study of the mutagenicity of anaesthetics and their metabolites. *Mutation Research* 1978;57:141-53.
21. White AE, Takehis a S, Eger II EI, Wolff S, Stevens WC. Sister chromatid exchanges induced by inhaled anaesthetics. *Anesthesiology* 1979;50:425-31.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Pr ISOFLURANE (liquide volatil)
isoflurane

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la monographie du produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ISOFLURANE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ISOFLURANE. Pour toute question à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ISOFLURANE est un anesthésique général utilisé pour la chirurgie.

Comment agit ce médicament :

ISOFLURANE 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 :

ISOFLURANE ne doit pas être administré aux patients :

- qui présentent une allergie à l'isoflurane ou à d'autres agents halogénés;
- qui ont des antécédents d'inflammation du foie (hépatite) attribuable à l'usage d'un anesthésique général par inhalation, ou qui ont déjà présenté des problèmes au foie, une jaunisse, une fièvre inexpliquée ou certains types de réactions inflammatoires après l'administration d'un anesthésique halogéné;
- qui de l'avis de leur médecin génétiquement prédisposés à l'hyperthermie maligne (température du corps dangereusement élevée) lorsqu'ils reçoivent certains médicaments utilisés pour l'anesthésie générale.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'isoflurane

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

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

Les formes posologiques sont :

ISOFLURANE est offert sous forme de liquide volatil d'une pureté de 99,9 % et est présenté en flacons ambrés de 100 et de 250 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- ISOFLURANE ne doit être administré que par des personnes qualifiées dûment formées sur l'anesthésie générale et dans des établissements dotés de tout l'équipement adéquat.
- ISOFLURANE peut provoquer une augmentation du taux de potassium dans le sang ou de la température corporelle. Vous pourriez éprouver, dans ce cas, de la raideur musculaire, une variation de la tension artérielle, une respiration rapide, une coloration bleuâtre sur les lèvres et les doigts, une fréquence cardiaque rapide ou irrégulière. Des professionnels de la santé dûment formés prendront soin de vous si ces symptômes se manifestent.

AVANT de subir une anesthésie générale, informez l'anesthésiste si :

- vous avez des problèmes aux reins ou au foie;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous êtes allergique à l'isoflurane;
- vous êtes susceptibles d'hyperthermie maligne;
- vous êtes difficile à intuber (insertion d'un tube pour vous aider à respirer);
- vous souffrez de toute autre affection, telle que diabète, maux de tête intenses, cancer, problèmes nerveux ou musculaires (dystrophie musculaire en particulier), nausées ou vomissements;
- vous présentez ou êtes à risque de présenter une pression intracrânienne élevée (hypertension intracrânienne). L'hypertension intracrânienne se manifeste par une pression anormalement élevée dans le crâne et s'accompagne de symptômes généraux comme des maux de tête, des vomissements en l'absence de nausées, une baisse du niveau de conscience, des douleurs au dos et des modifications de la vue;
- vous souffrez d'hypotension artérielle ou de problèmes au cœur, aux reins ou au foie;
- vous prenez des médicaments d'ordonnance ou en vente libre ou des produits à base de plantes médicinales.
- vous présentez un trouble mitochondrial, un trouble qui peut se manifester dès la naissance et qui peut toucher certaines cellules du cœur, du cerveau et des reins.

Comme les activités telles que la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machinerie lourde nécessitent une attention particulière et que la vigilance des patients peut être amoindrie par l'anesthésie générale pendant une période pouvant aller jusqu'à six jours, ceux-ci doivent attendre six jours avant d'entreprendre de telles activités et faire preuve de prudence.

Comme avec d'autres anesthésiques, de légères modifications de l'humeur peuvent persister pendant plusieurs jours à la suite de l'administration d'ISOFLURANE.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- Veuillez en informer votre professionnel de la santé si vous souffrez de troubles musculaires (de dystrophie musculaire en particulier) et si :
 - vous prenez du potassium et/ou
 - vous avez des problèmes cardiaques, notamment des battements cardiaques irréguliers.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec ISOFLURANE sont notamment :

- les benzodiazépines (p. ex., Valium, le midazolam);
- les inhibiteurs calciques (médicaments utilisés dans le traitement d'états tels qu'une tension artérielle élevée, une angine de poitrine et des battements de cœur irréguliers);
- l'isoniazide;
- les agents de blocage neuromusculaire;
- le protoxyde d'azote;
- les relaxants non dépolarisants;
- les inhibiteurs de la MAO non sélectifs (utilisés dans le traitement de la dépression);
- les opioïdes (p. ex., la morphine, la codéine);
- les autres sédatifs;
- les sympathomimétiques (p. ex., l'adrénaline, la noradrénaline).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

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

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Parmi les effets secondaires fréquents d'ISOFLURANE, on compte : les frissons, les nausées et les vomissements.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Après une anesthésie par ISOFLURANE, vous devez communiquer avec votre médecin ou votre anesthésiste si vous éprouvez un ou plusieurs des effets secondaires suivants :

Fréquents	Agitation, confusion
	Frissons
	Difficulté à respirer
	Taux de sucre élevé dans le sang : besoin fréquent d'uriner, soif et faim intenses
	Troubles du foie : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée
	Douleur musculaire
	Nausées, vomissements
	Troubles du système nerveux : confusion, nervosité, démarche anormale, étourdissements, somnolence, baisse des facultés intellectuelles
	Éruptions cutanées
	Battements cardiaques lents, rapides ou irréguliers
Peu fréquents	Faiblesse
	Hypertension artérielle : maux de tête, altération de la vision, nausées, vomissements
	Hypotension artérielle : sensation de tête légère, évanouissement, surtout lorsque vous vous levez d'une position assise ou couchée
	Hyperthermie maligne : fièvre soudaine avec raideurs, douleurs et faiblesse musculaires
Fréquence inconnue	Convulsions ou crises épileptiques
	Crise cardiaque : douleurs thoraciques, essoufflement, brûlures d'estomac, transpiration, faiblesse, fatigue, sensation de tête légère, nausées

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus après une anesthésie par ISOFLURANE, veuillez communiquer avec votre médecin, votre anesthésiste ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- Remplir une déclaration en ligne au :
www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Appeler sans frais au 1-866-234-2345
- Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - le télécopier sans frais au 1-866-678-6789
 - l'envoyer par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
I.A. 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffet^{MD} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver la plus récente version de ce document et de la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.abbvie.ca

ou en communiquant avec le commanditaire, Corporation AbbVie, Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1, au 1-888-704-8271.

Ce document a été préparé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : le 15 février 2018.

Valium[®] est une marque de commerce de son fabricant et non de Corporation AbbVie.