

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrTOMVI^{MC}

Étomidate injectable USP

Solution, 2 mg/mL, intraveineuse

Anesthésique générale

SteriMax Inc.
2770 Portland Dr.
Oakville (Ontario)
L6H 6R4

Date d'approbation initiale :
Le 14 juillet 2020

Numéro de contrôle de la soumission : 231245

IMPORTANTES CHANGEMENTS RÉCENTS AUX ÉTIQUETTES

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

IMPORTANTES CHANGEMENTS RÉCENTS AUX ÉTIQUETTES.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
3.1 Considérations posologiques.....	5
3.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie.....	5
3.3 Administration	6
3.4 Reconstitution	6
4 SURDOSE.....	6
5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	7
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
6.1 Populations particulières	10
6.1.1 Femmes enceintes	10
6.1.2 Allaitement.....	11
6.1.3 Pédiatrie	11
6.1.4 Gériatrie	11
7 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	11
7.1 Aperçu des réactions indésirables	11
7.2 Réactions indésirables liées aux essais cliniques	11
7.3 Résultats biochimiques anormaux : Hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	15
7.4 Réactions indésirables après la commercialisation	16
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
8.1 Aperçu.....	16
8.2 Interactions médicament / médicament.....	16
8.3 Interactions médicaments / aliments	17
8.4 Interactions médicaments / herbes médicinales	17
8.5 Interactions médicaments / analyses de laboratoire	17
9 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
9.1 Mécanisme d'action	17
9.2 Pharmacodynamique.....	17
9.3 Pharmacocinétique	17
10 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	18
11 DIRECTIVES PARTICULIÈRES RELATIVES À LA MANIPULATION	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19

13	ESSAIS CLINIQUES	20
13.1	Devis de l'essai et données démographiques de l'étude	20
13.2	Résultats des études	21
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TOMVI^{MC} est indiqué pour une utilisation dans les établissements de soins de santé par des professionnels de la santé dûment formés dans les domaines de la médecine d'urgence ou de l'anesthésie pour :

- L'induction de l'anesthésie générale
- Comme supplément aux anesthésiques moins puissants pendant l'anesthésie pour de brèves interventions médicales telles que la dilatation et le curetage ou la conisation cervicale.

1.1 Pédiatrie (< 18 ans) :

D'après les données soumises et revues par Santé Canada, le profil d'innocuité et d'efficacité de TOMVI^{MC} chez les enfants n'a pas été établi; donc, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour usage en pédiatrie.

1.2 Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les preuves issues d'études cliniques et de l'expérience permettent de croire que l'utilisation chez les patients âgés n'est pas associée à des différences relatives à l'innocuité et à l'efficacité. On devrait envisager des doses réduites de TOMVI^{MC} en fonction de l'état physique du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et Ajustement de la posologie).

2 CONTRE-INDICATIONS

TOMVI^{MC} est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient présent dans sa formulation, y compris les ingrédients non médicinaux ou les composantes du récipient. Pour une liste complète, voir [FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

TOMVI^{MC} est contre-indiqué lorsque la sédation ou l'anesthésie générale sont contre-indiquées.

2.1.1 Encadré des MISES EN GARDE IMPORTANTES ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde importantes et précautions

TOMVI^{MC} intraveineux ne doit être administré que par des personnes dûment formées à l'administration de l'anesthésie générale et à la prise en charge des complications observées lors de l'administration d'une anesthésie générale.

SUPPRESSION SURRÉNALIENNE et utilisation chez les patients à l'ÉTAT CRITIQUE

En raison des risques de suppression prolongée de la production endogène de cortisol et d'aldostérone de l'étomidate, TOMVI^{MC} n'est pas destiné à être administré par perfusion prolongée.

Des doses uniques de perfusion d'étomidate peuvent entraîner une insuffisance surrénalienne transitoire et une diminution des taux de cortisol sérique.

TOMVI^{MC} doit être utilisé avec prudence chez les patients à l'état critique, y compris les patients atteints de septicémie, car l'utilisation de l'étomidate a été associée à un risque accru de mortalité dans certaines études chez ce type de patients (**voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ; Système endocrinien et métabolisme et RÉACTIONS INDÉSIRABLES ; Réactions indésirables après la commercialisation**).

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

La posologie et le taux d'administration devraient être personnalisés et ajustés selon l'effet escompté en fonction de facteurs pertinents sur le plan clinique, y compris la pré-induction et les médications concomitantes, l'âge, la prise de l'AAS et l'état débilant du patient. Chez les patients recevant une prémédication forte, les doses d'induction et d'entretien doivent être réduites.

Comme TOMVI^{MC} n'exerce pas d'action analgésique, des analgésiques appropriés doivent être utilisés dans les procédures impliquant des stimuli douloureux.

Des convulsions peuvent se manifester chez les patients qui ne reçoivent pas de prémédication.

3.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose de perfusion recommandée de l'anesthésie chez les patients à l'âge adulte est de 0,2 mg/kg à 0,4 mg/kg de poids corporel et doit être personnalisée dans chaque cas. La posologie habituelle est de 0,3 mg/kg, injectée sur une période de 30 à 60 secondes. Il est possible que les patients âgés nécessitent des doses réduites.

Il ne faut pas dépasser la dose totale de 30 mL.

L'administration intraveineuse de TOMVI^{MC} aux adultes peut se faire, par de plus petits paliers, pendant de courtes interventions chirurgicales, pour compléter les anesthésiques moins puissants comme l'oxyde nitreux. La dose employée dans ces circonstances, bien que plus faible que la dose d'induction originale, doit être personnalisée. On dispose de données insuffisantes pour corroborer l'utilisation de TOMVI^{MC} pour des interventions plus longues. Bref, ce type d'utilisation est déconseillé.

L'utilisation du fentanyl par voie intraveineuse et d'autres médicaments neuro-actifs employés pendant la conduite anesthésique peuvent modifier les exigences posologiques de TOMVI^{MC}. Consulter les renseignements posologiques pour tous les autres médicaments de ce genre avant utilisation.

Chez les patients qui ont déjà reçu des neuroleptiques, des opiacés ou des sédatifs, il peut être nécessaire de réduire la dose de TOMVI^{MC} et de la titrer pour obtenir un effet.

Gériatrie (≥ 65 ans)

TOMVI^{MC} doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, car il existe un risque de diminution du débit cardiaque, qui a été signalé à des doses supérieures à celles recommandées. Une dose de 0,15 à 0,2 mg/kg de poids corporel doit être administrée et la dose doit être ajustée en fonction de la réponse individuelle du patient et des effets cliniques.

Pédiatrie (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour usage en pédiatrie.

3.3 Administration

TOMVI^{MC} est destiné à usage intraveineux. Les injections le TOMVI^{MC} doivent être administrées lentement (ex., 10 mL sur une période de 30 à 60 secondes).

TOMVI^{MC} peut être dilué avec une perfusion de chlorure de sodium ou de dextrose, mais n'est PAS compatible avec une perfusion de lactate de sodium (solution de Hartmann). L'usage combiné avec du bromure de pancuronium peut présenter une très légère opalescence; pour cette raison, les deux solutions ne doivent pas être mélangées ensemble.

Ne pas utiliser si la solution est trouble ou en présence de particules, de fuites ou d'un changement de couleur.

3.4 Reconstitution

Aucune dilution requise avant utilisation.

4 SURDOSE

Une surdose peut se produire à la suite d'injections trop rapides ou répétées. Une injection trop rapide peut entraîner une baisse de la tension artérielle.

La prise d'une surdose est susceptible d'entraîner une anesthésie prolongée avec possibilité de dépression respiratoire, d'apnée ou d'arrêt respiratoire, auquel cas une assistance respiratoire adéquate est essentielle. De l'hypotension a déjà été observée. Une suppression surrénalienne prolongée peut également se produire en cas de surdosage. Le surdosage peut être associé à une désorientation et à un retard de réveil.

Traitement :

En cas de surdose soupçonnée ou apparente, on doit arrêter l'usage du médicament, établir et maintenir une voie aérienne libre (par intubation, le cas échéant) et administrer de l'oxygène par ventilation assistée, s'il le faut.

On recommande des mesures de soutien générales et une surveillance étroite.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	2 mg/mL solution d'étomidate	Propylène glycol à 35 % v/v et eau pour injection

TOMVI^{MC} est présenté sous forme de solution stérile, limpide et incolore, dans des fioles à usage unique de 10 mL ou de 20 mL, en boîtes de 10 fioles.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré des Mises en garde importantes et Précautions au début de la 1^{re} partie de la section Renseignements pour les professionnels de la santé.

Généralités

Pour l'induction ou la supplémentation de l'anesthésie pour les interventions chirurgicales / procédures diagnostiques, TOMVI^{MC} doit être administré uniquement par des personnes dûment formées à l'administration de l'anesthésie générale et ne participant pas à la conduite des interventions chirurgicales / procédures diagnostiques. Les patients doivent être surveillés en permanence et des installations doivent être immédiatement disponibles pour le maintien des voies aériennes, la ventilation artificielle, l'enrichissement en oxygène et la réanimation circulatoire.

En raison des risques associés à la suppression prolongée du cortisol endogène et de la production de l'aldostérone, cette formulation n'est pas destinée à l'administration par perfusion prolongée (voir Système endocrinien et métabolisme, RÉACTIONS INDÉSIRABLES, [Conclusions biochimiques anormales](#)).

Lors de l'administration de l'étomidate, notamment lorsqu'on l'injecte dans une petite veine, on peut observer une douleur transitoire dans la veine, induite par l'injection. L'observation de la douleur veineuse ne semble pas être associée à une incidence plus élevée de thrombose ou de thrombophlébite au point d'injection. La douleur veineuse liée à l'injection peut être évitée ou diminuée par l'application intraveineuse d'une petite dose d'opioïdes appropriés, par exemple, le fentanyl, 1 à 2 minutes avant l'induction.

Conduite automobile et fonctionnement de machines lourdes

TOMVI^{MC} exerce une profonde influence sur la capacité de conduire un véhicule et de manipuler des machines. Même si le patient retrouve un état de vigilance normal 30 à 60 minutes après son réveil, on recommande aux patients de s'abstenir de conduire ou de manipuler des machines pendant au moins 24 heures après l'administration de TOMVI^{MC}.

Appareil cardiovasculaire

L'hypertension, l'hypotension, la tachycardie, la bradycardie et d'autres arythmies ont parfois été observées lors de l'induction et du maintien de l'anesthésie.

L'induction de TOMVI^{MC} peut s'accompagner d'une baisse légère et transitoire de la pression artérielle due à une réduction de la résistance vasculaire périphérique.

Les patients âgés, en particulier ceux qui souffrent d'hypertension, peuvent courir un risque accru de développer une dépression cardiaque après l'administration de TOMVI^{MC}. Chez les patients âgés fragiles, il existe un risque de diminution du débit cardiaque.

L'administration de l'étomidate a été étudiée chez des patients à faible fraction d'éjection subissant un pontage coronarien électif. Dans un essai contrôlé actif, à répartition aléatoire, mené auprès de 81 patients souffrant de dysfonctionnement ventriculaire gauche ischémique (fraction d'éjection < 40 %) subissant un pontage aortocoronarien avec un état physique de classe II et III selon l'*American Society of Anesthesiologists* (ASA), les patients ont reçu de l'étomidate à l'induction et ont été comparés à ceux recevant du kétofol. Les deux groupes ont présenté une diminution relative des paramètres hémodynamiques (fréquence cardiaque, tension artérielle, pression artérielle moyenne) au moment de l'induction par rapport aux valeurs initiales.

Système endocrinien et métabolisme

Une seule dose d'induction de l'étomidate est associée à une réduction du cortisol plasmatique et des concentrations de l'aldostérone (voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)). Chez les patients qui éprouvent un stress intense, notamment ceux qui présentent un dysfonctionnement corticosurrénal, on devrait envisager un supplément de cortisol exogène.

On devrait utiliser TOMVI^{MC} avec une prudence extrême chez les patients présentant une insuffisance corticosurrénalienne et chez les patients présentant une maladie grave, y compris ceux qui sont atteints de septicémie, puisque l'utilisation de l'étomidate a été associée à un risque accru de mortalité dans certaines études menées chez ce type de patients (voir l'encadré des Mises en garde importantes et Précautions au début de la 1^{re} partie de la section Renseignements pour les professionnels de la santé).

La suppression prolongée du cortisol endogène et de l'aldostérone peut se manifester comme conséquence directe de TOMVI^{MC} lorsqu'on l'administre par perfusion continue ou en doses répétées. On doit donc éviter l'utilisation de l'étomidate pour le maintien de l'anesthésie. Dans de telles situations, la stimulation de la glande surrénale par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) n'est pas utile.

Appareil gastro-intestinal

Des nausées et des vomissements en phase postopératoire ont été signalés après l'induction par l'étomidate et ce, avec un large éventail d'incidence (10 à 75 %). Les patients qui ont reçu de l'étomidate, en association avec de la benzodiazépine ou du propofol, ont semblé connaître une incidence plus faible de nausées et de vomissements lors de plusieurs petites études.

Foie

Chez les patients atteints de cirrhose du foie, la dose de TOMVI^{MC} doit être réduite et titrée pour obtenir un effet.

Neurologie

Des mouvements spontanés peuvent se produire dans un ou plusieurs groupements musculaires, notamment si une prémédication n'a pas été administrée. Ces mouvements sont attribués à la désinhibition sous-corticale; ils peuvent être décrits, et le sont souvent, comme des mouvements myocloniques. On peut surtout les prévenir par l'administration intraveineuse de petites doses de fentanyl, avec du diazépam de 1 à 2 minutes avant l'induction avec TOMVI^{MC}.

Dans un essai contrôlé actif, à répartition aléatoire, l'étomidate a été comparé au propofol et à la thiopentone pour l'induction et la sédation avant la thérapie électroconvulsive. Au total, 90 patients ont été répartis au hasard en trois groupes. La durée des crises était plus longue avec l'étomidate qu'avec la thiopentone et le propofol ($p < 0,0001$).

L'induction de l'étomidate est associée à une diminution transitoire de 20 à 30 % du flux sanguin cérébral. Cette réduction du flux sanguin semble être uniforme en l'absence de lésions occupant l'espace intracrânien. Comme pour les autres agents d'induction intraveineux, la réduction de l'utilisation de l'oxygène dans le cerveau est à peu près proportionnelle à la réduction du débit sanguin cérébral. Chez les patients présentant ou non des lésions occupant l'espace intracrânien, l'induction de l'étomidate est généralement suivie d'une baisse modérée de la pression intracrânienne, qui dure plusieurs minutes. Toutes ces études ont évité l'hypercapnie. Les informations concernant la perfusion cérébrale régionale chez les patients présentant des lésions occupant l'espace intracrânien sont trop limitées pour permettre des conclusions définitives.

Reins

On sait que l'étomidate est excrété par les reins; le risque d'effets indésirables peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Comme les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, la sélection des doses doit être faite avec soin et il peut être utile de surveiller la fonction rénale chez ceux dont la clairance de la créatinine est altérée.

Voies respiratoires

Lorsqu'on administre TOMVI^{MC}, un appareil de réanimation devrait être facilement accessible pour prendre en charge la dépression respiratoire et le potentiel d'apnée. Une hyperventilation, une hypoventilation, une apnée de courte durée (< 90 secondes), un laryngospasme, un hoquet et des ronflements laissant présumer une obstruction partielle des voies aériennes supérieures ont été observés chez certains patients.

Santé sexuelle

Fertilité

On ne dispose pas de données sur l'effet de l'étomidate sur la fertilité chez l'être humain. Les études menées sur les animaux ne révèlent pas d'effets sur la fonction reproductive ou la fertilité (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées portant sur l'utilisation de l'étomidate chez les femmes enceintes. Les études menées sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs en ce qui concerne la toxicité reproductive (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Dans les études effectuées sur les animaux, une augmentation des foetus morts-nés et une diminution de la survie des petits ont été constatées à toutes les doses testées lors d'une étude où des rates gravides ont reçu de l'étomidate par injection intraveineuse pendant la gestation et tout au long de la lactation (du 16^e jour de gestation au 21^e jour de lactation).

TOMVI^{MC} ne doit pas être utilisé pendant la gestation, à moins que les avantages potentiels ne justifient les risques pour le foetus.

Pendant l'anesthésie obstétrique, l'étomidate traverse le placenta. Dans les études sur les animaux, il est démontré que l'étomidate traverse rapidement le placenta de la brebis et atteint le foetus en grande quantité; cependant, il n'y a pas eu de preuve d'effets cumulatifs du médicament chez le foetus, car l'élimination de l'étomidate chez le foetus était aussi rapide que chez la mère (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Les scores d'Apgar des nouveau-nés dont les mères ont reçu de l'étomidate étaient comparables à ceux des nouveau-nés venus au monde après l'utilisation d'autres agents hypnotiques. Une chute transitoire des niveaux de cortisol d'environ 6 heures a été observée chez les nouveau-nés après que les mères avaient reçu de l'étomidate. Les valeurs réduites sont restées dans la plage normale.

Les études publiées sur les animaux démontrent que l'utilisation d'agents anesthésiques pendant la période de croissance rapide du cerveau ou de synaptogénèse entraîne une perte étendue de cellules neuronales et oligodendrocytaires dans le cerveau en développement et des altérations de la morphologie synaptique et

de la neurogenèse (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

6.1.2 Allaitement

La présence de l'étomidate a été repérée dans le lait maternel jusqu'à 2 heures suivant son administration. On ignore l'effet de l'étomidate sur les nouveau-nés. On devrait interrompre l'allaitement pendant le traitement et pour une période d'environ 24 heures après le traitement par TOMVI^{MC}.

6.1.3 Pédiatrie (< 18 ans)

Le promoteur n'a pas mis de données suffisantes à la disposition de Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour usage pédiatrique.

6.1.4 Gériatrie (≥ 65 ans)

Les données cliniques indiquent que l'étomidate peut réduire le débit cardiaque chez les patients âgés, en particulier chez ceux qui souffrent d'hypertension. Les patients âgés peuvent avoir besoin de doses plus faibles de TOMVI^{MC} que les patients plus jeunes. Des différences liées à l'âge dans les paramètres pharmacocinétiques ont été observées lors des études cliniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins et Foie**).

7 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des réactions indésirables

Parmi les réactions indésirables les plus fréquemment signalées chez les patients ayant reçu l'étomidate pour l'induction, mentionnons les mouvements musculaires (myoclonie), la douleur induite par l'injection, les nausées et les vomissements.

7.2 Réactions indésirables liées aux essais cliniques

Comme les essais cliniques se déroulent dans des conditions très précises, il est possible que les taux d'incidence des réactions indésirables, observé lors d'essais cliniques, ne reflètent pas les taux d'incidence observés dans la pratique et ne devraient pas être comparés à ceux des essais cliniques d'un autre médicament. Les données relatives aux réactions indésirables provenant des essais cliniques sont utiles pour l'identification des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux d'incidence.

Un essai contrôlé, à double insu, à répartition aléatoire, a été mené au Royaume-Uni auprès de 100 adultes (65 hommes, 35 femmes) devant subir une cystoscopie en clinique ambulatoire. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir, soit 0,3 mg/kg d'étomidate, soit 1,5 mg/kg de méthohexitone, pour l'intervention avec des médicaments administrés en aveugle par l'anesthésiste. Les événements indésirables pour cette étude figurent au tableau 2. L'anesthésie s'est maintenue à raison de 1 % d'halothane dans 66 % d'oxyde nitreux et d'oxygène.

Tableau 2 – Événements indésirables chez les patients ayant subi une cystoscopie

	Étomidate n = 50 (%)	Méthohexitone n = 50 (%)
Troubles généraux et au point d'injection		
Douleur au point d'injection	2 (4)	3 (6)
Troubles du système nerveux		
Myoclonie	11 (22)	0
Troubles respiratoires		
Apnée	0	0
Toux	2 (4)	9 (18)

Remarque : La causalité des réactions indésirables n'a pas été signalée.

Un essai contrôlé, à double insu, à répartition aléatoire, a été mené au Canada auprès de 48 patientes devant subir une intervention gynécologique simple. Les patientes étaient réparties de façon aléatoire pour recevoir, soit 0,3 mg/kg d'étomidate, soit 75 mcL/kg d'alfathésine comme agents intraveineux d'induction. Les événements indésirables pour cette étude figurent au tableau 3. L'étomidate ou l'alfathésine, ajoutés par paliers, ont été injectés à 25 % de la dose d'induction si le patient a réagi à la stimulation chirurgicale.

Tableau 3 – Événements indésirables chez les patients devant subir une intervention gynécologique simple

	Étomidate n = 24 (%)	Alfathésine n = 24 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées et / ou vomissements	9 (38)	2 (8)
Troubles généraux et au point d'injection		
Douleur au point d'injection	10 (42)	0
Troubles du système nerveux		
Dyskinésie	12 (50)	6 (25)
Troubles respiratoires		
Apnée	5 (21)	9 (38)

Remarque : La causalité des réactions indésirables n'a pas été signalée.

On a constaté une douleur induite par l'injection chez 10 patients, tous ayant reçu l'étomidate. Cette incidence était plus fréquente chez les patients recevant l'étomidate dans la veine de la main (57 %) par rapport à la veine du bras (20 %) mais cette différence n'était pas significative sur le plan statistique.

L'incidence d'apnée suite à l'induction était plus élevée dans le groupe recevant l'alfathésine, mais la période moyenne d'apnée était plus longue avec l'étomidate ($42,4 \pm 25,3$ secondes) qu'avec l'alfathésine ($19,9 \pm 9,3$ secondes). L'incidence de mouvements involontaires était plus fréquente suite à l'utilisation de l'étomidate qu'avec l'alfathésine. Des troubles respiratoires comprenant le hoquet, la toux et un laryngospasme léger se sont manifestés dans les deux groupes de traitement, avec une incidence similaire. Dans la salle de réveil, neuf patients (38 %) ont vomi après la prise de l'étomidate par rapport à deux (8 %) après la prise de l'alfathésine.

Après avoir reçu leur congé de l'hôpital, les deux groupes étaient comparables en ce qui concerne les vomissements (étomidate : 16 %, alfathésine : 6 %) et la somnolence (étomidate : 58 %, alfathésine : 39 %).

Un essai contrôlé, à double insu, à répartition aléatoire, a été mené en Chine auprès de 240 patientes devant subir un avortement chirurgical. Les patientes étaient réparties de façon aléatoire pour recevoir 0,2 mg/kg d'étomidate (E), 0,2 mg/kg d'étomidate et 1 mcg/kg de fentanyl (EF), 0,2 mg/kg d'étomidate avec 1 mcg/kg de fentanyl et 0,02 mg/kg de midazolam (EFM), 2 mg/kg de propofol (P), 2 mg/kg de propofol et 1 mcg/kg de fentanyl (PF), ou 2 mg/kg de propofol avec 1 mcg/kg de fentanyl et 0,02 mg/kg de midazolam (PFM; n=40 chacune). Si la patiente avait des mouvements spontanés qui empêchaient le déroulement de l'intervention chirurgicale, on administrait une dose supplémentaire en bolus de 1 à 2 mL de 2 mg/kg de propofol ou de 0,2 mg/kg d'étomidate (lié au groupe). Les événements indésirables figurent au tableau 4.

Tableau 4 – Événements indésirables chez les patientes devant subir un avortement chirurgical

	E n=40 (%)	EF n=40 (%)	EFM n=40 (%)	P n=40 (%)	PF n=40 (%)	PFM n=40 (%)
Troubles gastro-intestinaux Nausées et vomissements	23 (57,5)	20 (50)	9 (22,5)	0	1 (2,5)	0
Troubles généraux et au point d'injection Douleur au point d'injection	6 (12,5)	0	6 (12,5)	29 (72,5)	24 (60)	32 (80)
Troubles du système nerveux Myoclonie	18 (45)	24 (60)	13 (32,5)	3 (7,5)	1 (2,5)	1 (2,5)

E=étomidate; EF=étomidate et fentanyl; EFM=étomidate, fentanyl et midazolam; P=propofol; PF= propofol et fentanyl; PFM= propofol, fentanyl et midazolam

On a constaté une différence significative entre l'incidence de la douleur induite par l'injection dans les groupes affectés au propofol et ceux affectés à l'étomidate. Vingt-neuf, 24 et 32 sur 40 patientes des groupes P, PF et PMF, respectivement (72,5 %, 60 % et 80 %), se sont plaintes de douleur induite par l'injection par rapport à 6, 0 et 6 sur 40 dans les groupes E, EF et EMF, respectivement (12,5 %, 0 % et 12,5 %). Il n'y a pas eu de différences significatives dans les degrés de douleur parmi les trois groupes recevant le propofol ou l'étomidate.

L'incidence de la myoclonie et de la nausée et des vomissements en période postopératoire était plus faible dans les groupes recevant le propofol que dans ceux recevant l'étomidate. Trois, un et un sur 40 patientes des groupes P, PF et PMF, respectivement (7,5 %, 2,5 % et 2,5 %), ont fait état de myoclonie, comparativement à 18, 24 et 13 sur 40 patientes dans les groupes E, EF et EMF, respectivement (45 %, 60 % et 32,5 %). Zéro, un et zéro sur 40 patientes des groupes P, PF et PMF, respectivement (0 %, 2,5 % et 0 %), ont fait état de nausées et de vomissements, comparativement à 23, 20 et 9 sur 40 patientes des groupes E, EF et EMF groups, respectivement (57,5 %, 50 % et 22,5 %). Il n'y a pas eu de différences significatives dans l'incidence de la myoclonie et de la nausée et des vomissements postopératoires parmi les trois groupes affectés au propofol. Les incidences de myoclonie et de nausée et de vomissements postopératoires dans le groupe EMF (32,5 % et 22,5 %) étaient plus faibles que celles des groupes E (45,0 % et 57,5 %) et EF (60 % et 50 %).

Les données de quatre essais cliniques ouverts portant sur l'étomidate ont fourni des informations relatives à l'innocuité de 812 sujets soumis à une anesthésie générale; tous les sujets ont pris au moins une dose d'étomidate. Compte tenu des données regroupées relatives à l'innocuité provenant de ces essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (≥ 5 % incidence) étaient (avec % d'incidence) la dyskinésie (10,3) et la douleur veineuse par injection (7,6).

Le tableau 5 présente les réactions médicamenteuses indésirables (y compris les réactions susmentionnées) qui ont été signalées avec l'utilisation de l'étomidate, soit à partir d'essais cliniques, soit à partir d'expériences après la commercialisation. Les catégories de fréquence affichées utilisent la convention suivante : Très courant ($\geq 1/10$) ; courant ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu courant ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles des essais cliniques).

Tableau 5 - Les taux des réactions médicamenteuses indésirables chez les patients recevant de l'étomidate pour l'induction lors d'études ouvertes et de l'utilisation après la commercialisation.

Classe par système organique	Réactions indésirables aux médicaments			
	Catégorie de la fréquence			
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Inconnu
Système immunitaire				Hypersensibilité (choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde)

Troubles endocriniens	Diminution du cortisol			Insuffisance surrénalienne
Troubles du système nerveux	Dyskinésie	Myclonie	Hypertonie, contractions musculaires involontaires, nystagmus	Convulsions (y compris, convulsions tonico-cloniques)
Troubles cardiaques			Bradycardie, extrasystoles, tachycardie des extrasystoles ventriculaires	Arrêt cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire complet
Troubles vasculaires		Douleur veineuse, hypotension	Phlébite, hypertension	Choc, thrombophlébite (y compris, thrombose veineuse superficielle et thrombose veineuse profonde)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Apnée, hyperventilation, stridor	Hypoventilation, hoquet, toux	Dépression respiratoire, bronchospasmes (y compris, issue fatale)
Troubles gastro-intestinaux		Vomissements, nausées	Hypersécrétion salivaire	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		Éruption cutanée	Érythème	Syndrome de Stevens-Johnson, urticaire
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			Rigidité musculaire	Trismus
Troubles généraux et touchant le point d'administration			Douleur au point d'injection	
Lésions, empoisonnement et complications liées à l'intervention			Complications liées à l'anesthésie, réveil tardif après l'anesthésie, anesthésie inadéquate, nausées liées à l'intervention	

7.3 Résultats biochimiques anormaux : Hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Les concentrations postopératoires d'adrénaline et de noradrénaline ont augmenté considérablement par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par l'étomidate. Les concentrations de catécholamine sont revenues aux valeurs initiales 6 heures après l'opération.

Trois études ont évalué la fonction corticosurrénalienne après l'administration de 0,3 mg/kg d'étomidate. Une fois l'administration terminée, les niveaux de cortisol se trouvaient considérablement réduits chez les patients traités par l'étomidate, par une variation de 30 à 60 % des valeurs initiales. Les niveaux de cortisol sont revenus aux valeurs initiales après 20 heures.

Les niveaux d'aldostérone postopératoires étaient sensiblement plus faibles par rapport aux valeurs

initiales chez les patients recevant l'étomidate. Les niveaux d'aldostérone sont demeurés considérablement plus faibles que les valeurs initiales pendant plus de 20 heures après l'opération.

7.4 Réactions indésirables après la commercialisation

Suppression surrénalienne et utilisation chez les patients malades à l'état critique

Les réactions médicamenteuses indésirables survenues après la commercialisation sont affichées au Tableau 5 (voir **RÉACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Réactions indésirables liées aux essais cliniques**).

Les études cliniques et précliniques montrent qu'une dose unique d'étomidate supprime la réponse surrénalienne à l'ACTH. Il a été démontré que cette insuffisance surrénalienne transitoire se produit chez tous les patients, principalement par l'inhibition de la 11 β -hydroxylase, ce qui entraîne une diminution des niveaux de cortisol. Compte tenu des résultats de plusieurs études et méta-analyses portant sur les effets de l'étomidate sur la morbidité et la mortalité dans diverses populations de patients, on ne peut pas exclure une association entre la suppression surrénalienne provoquée par l'utilisation de l'étomidate et un risque accru de morbidité et de mortalité chez les patients à l'état critique, y compris ceux qui souffrent de septicémie. Par conséquent, l'étomidate doit être utilisé avec prudence chez les patients à l'état critique, y compris les patients atteints de septicémie (voir l'encadré **MISES EN GARDE IMPORTANTES ET PRÉCAUTIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**).

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

L'effet hypnotique de TOMVI^{MC} peut être accentué par l'utilisation de médicaments neuroleptiques, d'opioïdes, de sédatifs et d'alcool. L'induction avec TOMVI^{MC} peut s'accompagner d'une réduction légère et transitoire de la résistance périphérique, qui pourrait accentuer l'effet d'autres médicaments, diminuant ainsi la tension artérielle. TOMVI^{MC} est compatible, sur le plan pharmacologique, avec les myorelaxants, les médicaments utilisés pour la prémédication et les anesthésiques inhalés en usage clinique courant.

8.2 Interactions médicament / médicament

Fentanyl / alfentanil - Lorsqu'il est administré avec du fentanyl IV, la clairance plasmatique totale et le volume de distribution de l'étomidate sont réduits d'un facteur 2 à 3 sans changement de la demi-vie. Lorsque TOMVI^{MC} est co-administré avec du fentanyl IV, il peut être nécessaire de réduire la dose.

On a signalé que la co-administration de l'étomidate avec l'alfentanil diminue la demi-vie terminale de l'étomidate à environ 29 minutes. On doit user de prudence lorsqu'on administre les deux médicaments simultanément, car la concentration d'étomidate peut descendre en bas du seuil hypnotique.

8.3 Interactions médicaments / aliments

Les interactions avec certains aliments n'ont pas été élucidées.

8.4 Interactions médicaments / herbes médicinales

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été élucidées.

8.5 Interactions médicaments / analyses de laboratoire

Les interactions des analyses de laboratoire n'ont pas été élucidées.

9 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mécanisme d'action

On croit que la sédation et l'hypnose produites par l'étomidate survient en raison de la fonction accentuée des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA_A) du cerveau. Plus précisément, l'étomidate augmente la puissance avec laquelle le GABA active les récepteurs GABA_A et peut activer directement les récepteurs en l'absence du GABA. L'étomidate interagit de façon sélective avec les récepteurs GABA_A qui contiennent les sous-unités β2 ou β3.

9.2 Pharmacodynamique

L'étomidate est un anesthésique général sans activité analgésique. L'injection intraveineuse de l'étomidate produit une anesthésie caractérisée par un début d'action rapide, normalement dans une minute. La durée de l'anesthésia est proportionnelle à la dose mais relativement courte, environ 7 minutes, suivie d'une récupération rapide après la reprise de conscience.

L'effet le plus caractéristique de l'étomidate intraveineux sur l'appareil respiratoire est l'apnée.

On a signalé une réduction des concentrations du cortisol plasmatique avec les doses d'induction de 0,3 mg/kg d'étomidate. Ces concentrations persistent environ 6 à 8 heures et reviennent aux valeurs initiales dans les 24 heures.

Les données laissent entendre que l'étomidate peut diminuer la pression intraoculaire.

9.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 – Récapitulation des paramètres pharmacocinétiques de TOMVI^{MC} chez les patients devant subir une intervention chirurgicale

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	t_½ (h)	Clairance (mL/kg•min)	Volume de distribution (L/kg)
--	--------------------------------	----------------------------	--------------------------	------------------------------	--------------------------------------

	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	Clairance (mL/kg•min)	Volume de distribution (L/kg)
Moyenne dose unique	322,6	0,067	3 à 5	11,7	4,5

Absorption : Suite à l'administration intraveineuse, il est possible de décrire le déroulement temporel des concentrations plasmatiques de l'étomidate à l'aide d'un modèle à trois compartiments qui reflète les processus de distribution, de métabolisme et d'élimination. Les concentrations plasmatiques diminuent rapidement pendant environ 30 minutes et ensuite, plus lentement; les traces restent encore détectables après environ 6 heures. Les métabolites, notamment de l'hydrolyse, sont excrétés plus lentement.

Distribution : La liaison de l'étomidate aux protéines plasmatiques est d'environ 76,5 %; l'étomidate est rapidement distribué vers le cerveau et autres tissus. Son volume de distribution est d'environ 4,5 L/kg.

Métabolisme : L'étomidate est rapidement métabolisé dans le plasma et dans le foie en acide carboxylique de l'étomidate.

Élimination : Au bout de 24 heures, 75 % de la dose d'étomidate administré a été éliminé dans l'urine notamment par les métabolites. Seulement 2 % de l'étomidate est excrété inchangé dans l'urine. La demi-vie terminale d'environ 3 à 5 heures reflète la distribution lente de l'étomidate issu du compartiment périphérique profond.

Populations et pathologies particulières

Gériatrie : On constate chez les patients âgés une réduction de la liaison protéique, une baisse des volumes initiaux de distribution et une clairance totale plus basse, ce qui pourrait nécessiter une posologie plus faible de l'étomidate.

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C. Pour dose unique seulement. Les portions non utilisées de chaque fiole doivent être éliminées d'une manière appropriée. Il ne faut pas conserver les portions non utilisées pour des administrations subséquentes.

11 DIRECTIVES PARTICULIÈRES RELATIVES À LA MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

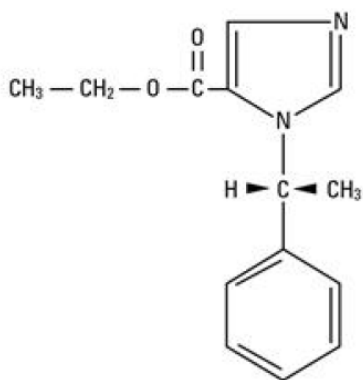
Substance pharmaceutique

Dénomination propre : Étomidate

Dénomination chimique : (R)-(+)-éthyl-1-(1-phényléthyl)-1H-imidazole-5-carboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{14}H_{16}N_2O_2$, 244,289 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques: Poudre blanche ou presque blanche qui est insoluble dans l'eau et très soluble dans l'alcool et le chlorure de méthylène.

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Devis de l'essai et données démographiques de l'étude

Tableau 7 – Récapitulation des données démographiques des patients relatives aux essais cliniques menés auprès de patients devant subir de courtes interventions chirurgicales

Étude n°	Devis de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (Intervalle)	Sexe
Milller et coll., 1978	Essai contrôlé, à double insu, à répartition aléatoire	Groupe 1 : 0,3 mg/kg de l'étomidate i.v. Groupe 2 : 1,5 mg/kg de méthohexitone i.v. :	100	Groupe 1 : 56,83±2,7 ans Groupe 2 : 56,3±2,75 ans	Groupe 1 : 33H/17F Groupe 2 : 32H/18F
Morison et coll., 1982	Essai contrôlé, à double insu, à répartition aléatoire	Groupe 1 : 0,3 mg/kg d'étomidate i.v. Groupe 2 : 75 mcL/kg d'alfathésine i.v.	48	Groupe 1 : 23,7±1,4 ans Groupe 2: 23,0±1,2 ans	24F par groupe
Wu et coll., 2013	Essai contrôlé, à double insu, à répartition aléatoire	Groupe 1 : 0,2 mg/kg d'étomidate Groupe 2 : 0,2 mg/kg d'étomidate + 1 mcg/kg de fentanyl Groupe 3 : 0,2 mg/kg d'étomidate + 1 mcg/kg de fentanyl + 0,02 mg/kg de midazolam Groupe 4 : 2 mg/kg de propofol Groupe 5 : 2 mg/kg de propofol + 1 mcg/kg de fentanyl	240	Groupe 1 : 27,1±5,0 ans Groupe 2 : 29,5±6,3 ans Groupe 3 : 27,7±5,8 ans Groupe 4 : 27,1±4,0 ans Groupe 5 : 28,4±6,2 ans Groupe 6 : 28,2±5,0 ans	40F par groupe

		Groupe 6: 2 mg/kg de propofol + 1 mcg/kg de fentanyl + 0,02 mg/kg de midazolam			
--	--	--	--	--	--

F=femmes; H=hommes

Les populations des patients des trois études consistaient principalement de femmes dans deux des études réservées uniquement aux femmes; une autre étude, par contre, comprenait notamment des hommes (65 %). L'âge moyen des patients participant aux études variait entre 23,0 et 56,8 ans et le poids moyen variait de 51,5 à 66,7 kg. Les interventions chirurgicales comprenaient la cystoscopie, les opérations gynécologiques simples et l'avortement chirurgical. D'autres données démographiques n'ont pas été fournies, même si l'une des études a été effectuée au Canada, une étude au Royaume-Uni et une en Chine.

13.2 Résultats des études

Miller et coll., 1978

Cet essai contrôlé, à double insu, à répartition aléatoire, a été mené au Royaume-Uni auprès de 100 adultes (65 hommes, 35 femmes) devant subir une cystoscopie. Les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir, soit 0,3 mg/kg d'étomidate, soit 1,5 mg/kg de méthohexitone pour l'intervention, avec des médicaments administrés en aveugle par l'anesthésiste. La tension artérielle généralisée et le rythme cardiaque ont été mesurées pour l'induction, immédiatement après l'induction et au moment de la récupération. Les délais de récupération des patients ont été notés également. L'anesthésie s'est maintenue avec 1 % d'halothane dans 66 % d'oxyde nitreux et d'oxygène.

En tout, les délais de récupération n'étaient pas considérablement différents entre l'étomidate et le méthohexitone.

Tableau 8 – Résultats de Miller et coll., 1978 – Patients de l'étude devant subir une cystoscopie

Critères de référence	Étomidate (n=50)	Méthohexitone (n=50)	Valeur p
Délai avant la récupération après l'anesthésie (minutes)	4,6±0,3	3,8±0,28	s.o.

s.o.= sans objet

Morison et coll., 1982

Cet essai contrôlé, à double insu, à répartition aléatoire, a été mené au Canada auprès de 48 patientes devant subir des opérations gynécologiques. Les patientes ont été réparties de façon aléatoire pour recevoir, soit 0,3 mg/kg d'étomidate, soit 75 mcL/kg d'alfathésine comme agents d'induction par voie intraveineuse. On a mesuré la perte de la réponse, la perte du réflexe ciliaire, la durée de l'anesthésie, le

temps de récupération, le rythme cardiaque et la tension artérielle. L'injection de l'étomidate ou l'alfathésine, administrée par paliers, s'est faite à 25 % de la dose d'induction si le patient avait réagi à la stimulation chirurgicale.

Il n'y a pas eu de différence entre les groupes relativement au temps de la perte de la réponse (étomidate : 50,9±1,8 secondes; alfathésine: 45,7±2,1 secondes), de la perte du reflexe ciliaire (étomidate : 77,3±5,7 secondes; alfathésine : 62,2±2,5 secondes), et de la durée de l'anesthésie (étomidate : 8,8±1,1 min; alfathésine : 8,3±0,9 min).

Les temps de récupération dans les deux groupes étaient sensiblement différents pour l'ouverture des yeux (étomidate : 2,83±0,42 min; alfathésine : 2,87±0,35 min), la capacité de donner la date de naissance (étomidate : 5,23±0,68 min; alfathésine : 5,76±0,60 min), être en forme pour aller dehors (étomidate : 3,30±0,15 heures; alfathésine : 3.25±0.15 heures).

Tableau 9 – Résultats de Morison et coll., 1982 – Patientes de l'étude devant subir de simples interventions gynécologiques

Critères de référence	Étomidate (n=24)	Alfathésine (n=24)	Valeur p
Délai avant la perte d'une réponse (secondes)	50,9±1,8	45,7±2,5	s.o.
Délai avant la perte du reflexe ciliaire (secondes)	77,3±5,7	62,2±2,5	s.o.
Durée de l'anesthésie (minutes)	8,8±1,1	8,3±0,9	s.o.
Délai écoulé avant l'ouverture des yeux (minutes)	2,83±0,42	2,87±0,35	s.o.
Délai écoulé avant de se souvenir de la date de naissance (minutes)	5,23±0,68	5,76±0,60	s.o.
Temps écoulé avant d'être en forme pour aller dehors (heures)	3,30±0,15	3,25±0,15	s.o.

s.o.=sans objet

Wu et coll., 2013

Cet essai contrôlé, à double insu, à répartition aléatoire, mené en Chine auprès de 240 patientes devant subir un avortement chirurgical. Les patientes ont été réparties de façon aléatoire pour recevoir 0,2 mg/kg d'étomidate (E), 0,2 mg/kg d'étomidate et 1 mcg/kg de fentanyl (EF), 0,2 mg/kg d'étomidate avec 1 mcg/kg de fentanyl et 0,02 mg/kg de midazolam (EFM), 2 mg/kg de propofol (P), 2 mg/kg de propofol et 1 mcg/kg de fentanyl (PF), ou 2 mg/kg de propofol avec 1 mcg/kg de fentanyl et 0,02 mg/kg de

midazolam (PFM; N=40 chacune). Les temps de récupération, les valeurs respiratoires et cardiovasculaires et les événements indésirables ont été évalués pendant toute l'étude. Si la patiente avait des mouvements spontanés qui entravaient l'intervention chirurgicale, on ajoutait une dose en bolus de 1 à 2 mL de 2 mg/kg de propofol ou de 0,2 mg/kg d'étomidate (proportionnelle au groupe).

Le temps moyen écoulé avant l'ouverture des yeux dans le groupe PF était considérablement plus court, comparativement au groupe PFM (4,5±1,7 min par rapport à 6,0±2,5 min, p=0,026). De plus, le temps moyen pour obéir aux ordres dans le groupe PF (4,6±1,7 min) était sensiblement plus court, comparativement au groupe P (5,7±1,6 min, p=0,042) et au groupe PFM (6,2±2,4 min, p=0,016). Le temps de récupération dans la salle de réveil après l'anesthésie pour le groupe PF était considérablement plus court comparativement au groupe P (11,8±2,7 min par rapport à 13,9±3,2 min, p=0,047). Les temps de récupération pour l'ouverture des yeux, l'obéissance aux ordres et la salle de réveil après l'anesthésie n'étaient pas très différents dans les groupes traités par l'étomidate.

Les temps de récupération pour l'étomidate et le propofol étaient similaires; les temps de récupération n'ont pas été influencés par le fentanyl ou le midazolam dans le groupe affecté à l'étomidate. L'adjonction du fentanyl et du midazolam dans le groupe affecté à l'étomidate a augmenté la durée jusqu'à ce qu'une dose supplémentaire soit requise.

Tableau 10 – Résultats de Wu et coll., 2013 – Patientes de l'étude devant subir un avortement chirurgical

Critères de référence	Groupe P (n=4)	Groupe PF (n=4)	Groupe PFM (n=4)	Groupe E (n=4)	Groupe EF (n=4)	Groupe EFM (n=4)
Délai écoulé avant l'ouverture des yeux (minutes)	4,7±1,2	4,5±1,7	6,0±2,5 ^b	5,2±5,1	5,4±2,1	4,6±2,1
Temps pour obéir aux ordres (minutes)	5,7±1,6 ^b	4,6±1,7 ^a	6,2±2,4 ^b	5,1±3,1	5,8±2,3	4,7±2,2
Temps de récupération dans la salle de réveil après l'anesthésie	13,9±3,2 ^b	11,8±2,7 ^a	12,7±4,3	12,0±5,7	13,6±5,0	12,8±5,0

^ap < 0,05 écarts entre les groupes P et PF.

^bp < 0,05 écarts entre les groupes PF et P, et entre les groupes PF et PFM

E=étomidate; EF=étomidate et fentanyl; EFM=étomidate, fentanyl et midazolam; P=propofol; PF=propofol et fentanyl; PFM=propofol, fentanyl et midazolam

Données : moyenne±É-T. L'analyse unidirectionnelle de la variance (ANOVA) a déterminé des écarts importants.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

L'étomidate est un hypnotique intraveineux puissant chez les souris, les rats, les cobayes, les lapins et les chiens avec doses efficaces (DE₅₀) pour l'hypnose variant de 0,14 mg/kg chez les cobayes à 1,02 mg/kg chez les souris. Chez les rats, les doses efficaces (DE₅₀) pour l'hypnose variaient de 0,57 à 1,11 mg/kg en fonction du poids (100 g par rapport à 200 g) et la rapidité avec laquelle l'étomidate a été injecté (rapidement par rapport à lentement), l'hypnose se produisant à des concentrations plus faibles d'étomidate, à des poids plus élevés, et après l'injection rapide. Chez les chiens et les lapins, les doses efficaces (DE₅₀) étaient de 0,48 mg/kg et de 0,50 mg/kg, respectivement. La durée de l'hypnose dans toutes les espèces est proportionnelle à la dose et la récupération se fait rapidement. Après 5 minutes d'hypnose, une récupération complète a été observée dans les 8,3 minutes suivant l'injection chez les lapins, dans les 11 minutes chez les cobayes, dans les 14 minutes chez les chiens, dans les 31 minutes chez les souris et dans les 20 à 28 minutes chez les rats. Le rapport d'innocuité (DL₅₀/ DE₅₀) de l'étomidate est très élevé parmi toutes les espèces, se situant à 50,0 chez les cobayes, à 29,0 chez les souris, de 19,8 à 31,7 par injection rapide et de 20,5 à 28,3 par injection lente chez les rats, 24,0 chez les lapins et 15,9 chez les chiens. Chez les rats de différents poids corporels, il semble que l'étomidate soit plus puissant (gamme de DE₅₀ : 0,57 à 0,75 mg/kg) et légèrement plus toxique (gamme de DL₅₀ : 14,8 à 18,5 mg/kg) lorsqu'il est injecté rapidement que lorsqu'il est injecté lentement (gamme de DE₅₀ : 0,88 à 1,11 mg/kg ; gamme de DL₅₀ : 22,8 à 26,1 mg/kg).

Des études à doses répétées ont été menées sur des rats et des chiens. Aucune mortalité n'a été constatée chez les rats ou les chiens. Les rats ont reçu 0, 0,31, 1,25 ou 5 mg/kg/jour pendant 21 jours, et les chiens 0, 0,25, 0,75 ou 1,5 mg/kg/jour pendant 14 jours. Chez les femelles des rats, une diminution de la consommation alimentaire a été notée aux doses de 1,25 et 5 mg/kg/jour et chez les rats mâles, une diminution du poids absolu et relatif de la rate a été constatée. Chez les chiens, à des doses de 0,75 et 1,5 mg/kg/jour, des contractions myocloniques, des tremblements musculaires, des vomissements et des défécations ont été observés occasionnellement. L'ataxie a été observée à toutes les doses chez les chiens et les rats.

Il a été démontré que l'étomidate affecte la stéroïdogénèse chez les animaux, plus précisément le cortisol, l'aldostérone et la testostérone.

Les études publiées sur les animaux démontrent que l'utilisation d'anesthésiques pendant la période de croissance cérébrale rapide ou synaptogénèse entraîne une déperdition massive de neurones et d'oligodendrocytes dans le cerveau en développement et des altérations dans la morphologie synaptique et la neurogenèse.

Génotoxicité

Des études visant à évaluer le potentiel mutagène de l'étomidate ne sont pas terminées.

Cancérogénicité

Les études à long terme chez les animaux visant à évaluer le potentiel cancérogène de l'étomidate ne sont pas terminées.

Toxicité reproductive

Fertilité

Lors d'une étude sur la fertilité et le développement précoce de l'embryon au cours de laquelle les rats des deux sexes ont reçu un traitement intraveineux de 0,31, de 1,25, ou de 5 mg/kg d'étomidate par jour avant l'accouplement, aucun effet indésirable concernant la fertilité n'a été constaté.

Développement embryofœtal

Des doses répétées d'étomidate administrées à des rates du 6^e jour jusqu'au 15^e jour de gestation n'ont eu aucun effet indésirable sur la grosseur moyenne des portées, le nombre d'implantations, les proportions de foetus vivants, morts et résorbés et le poids corporel des foetus jusqu'à 5 mg/kg/jour. À la dose de 5 mg/kg/jour, 2 foetus avaient des côtes ondulées; cependant, ce phénomène n'a pas été considéré comme étant lié au traitement en raison de rencontres régulières au sein des groupes témoins.

Des doses répétées d'étomidate administrées à des lapines du 6^e jour jusqu'au 18^e jour de gestation n'ont eu aucun effet indésirable sur la grosseur moyenne des portées, le nombre d'implantations, les proportions de foetus vivants, morts et résorbés et le poids corporel des foetus jusqu'à 4,50 mg/kg/jour. À la dose de 4,50 mg/kg/jour, un foetus avait des côtes soudées; cependant, ce phénomène n'a pas été considéré comme étant lié au traitement en raison de rencontres régulières au sein des groupes témoins.

L'administration d'isoflurane ou de propofol sur une période de 5 heures au 120^e jour de gestation (en ce qui concerne le développement du cerveau, cela correspond au 3^e trimestre de la gestation chez l'homme) ou chez des primates âgés de 6 jours, ainsi que l'administration de kétamine pendant 24 heures au 122^e jour de gestation, ont entraîné une augmentation de l'apoptose des neurones et des oligodendrocytes dans le cerveau en développement. La signification clinique de ces données n'a pas été élucidée; cependant, des études effectuées sur les jeunes animaux laissent entendre que la neuroapoptose est corrélée avec des déficiences cognitives à long terme.

Développement prénatal et postnatal

On a constaté un nombre accru de foetus mort-nés et une diminution de la survivance des petits à toutes les doses analysées dans l'étude où les rates gravides recevaient l'étomidate par injection intraveineuse pendant la gestation et pendant toute la période d'allaitement (16^e jour de gestation jusqu'au 21^e jour d'allaitement) à la dose de 0,31, 1,25, ou de 5 mg/kg d'étomidate par jour. Ces doses ont également produit une maternotoxicité (baisse dans la consommation des aliments et mortalité accru).

Dans les études sur les brebis, l'étomidate traverse rapidement le placenta et atteint le foetus après une

dose de 1 mg/kg en bolus i.v. et une perfusion de 100 µg/kg/min sur une heure. Après une dose unique en bolus i.v., le rapport d'ASC entre le foetus et la mère a montré une valeur de $0,45 \pm 0,32$, et après une perfusion d'une heure, de $0,37 \pm 0,08$. Bien que l'étomidate traverse le placenta très rapidement et atteigne le foetus en grande quantité, il n'y avait aucune preuve d'effets cumulatifs du médicament chez le foetus.

Études sur les jeunes animaux

Les études qui ont été publiées sur les jeunes animaux démontrent que l'administration d'anesthésiques et de sédatifs, comme l'étomidate qui bloquent les récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) ou qui potentialisent l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) pendant la période de croissance cérébrale rapide ou synaptogenèse, entraîne une déperdition massive de neurones et d'oligodendrocytes dans le cerveau en développement et des altérations dans la morphologie synaptique et la neurogenèse. D'après les comparaisons effectuées parmi les espèces, on croit que le temps de vulnérabilité à ces changements est corrélé avec l'exposition survenue lors du troisième trimestre de gestation au cours des premiers mois de vie; ce temps, cependant, peut se prolonger à environ 3 ans chez l'être humain.

Autres toxicités

Une étude sur l'irritation locale a été menée avec de fortes concentrations d'étomidate administrées à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. De fortes concentrations de sulfate d'étomidate ont été injectées dans les veines de l'oreille. Aucune irritation n'a été observée avec les concentrations allant jusqu'à 5 mg/mL. On a observée de l'irritation à 10 mg/mL; cependant, l'irritation était réversible, se résorbant dans les 24 à 96 heures suivant l'injection. Aux doses de 20 et de 40 mg/mL, une irritation grave a été observée suivie d'une nécrose dans toutes les oreilles traitées.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER L'UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**TOMVI^{MC}
Étomidate injectable USP, 2 mg/mL**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TOMVI^{MC}. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. 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 de TOMVI^{MC}.

Mises en garde importantes et précautions

Suppression des glandes surrénales chez les patients gravement malades ou à l'état critique :

TOMVI^{MC} diminue la capacité de vos glandes surrénales à fabriquer du cortisol, une hormone de stress dans votre corps, pendant de courtes périodes. Vous ne devez pas utiliser TOMVI^{MC} si vous souffrez d'une suppression des glandes surrénales.

Votre médecin peut ne pas utiliser TOMVI^{MC} si vous êtes malade à l'état critique, atteint d'une infection sanguine grave ou en état de choc. Il n'est pas certain que TOMVI^{MC} puisse accroître l'incidence de la mortalité chez les patients malades à l'état critique.

Pourquoi utilise-t-on TOMVI^{MC} ?

TOMVI^{MC} est un anesthésique utilisé chez les adultes :

- pour aider à vous endormir (inconscient) en vue d'une intervention chirurgicale ou d'une autre intervention médicale.
- avec d'autres anesthésiques pour vous aider à vous endormir pour une courte intervention chirurgicale.

Comment TOMVI^{MC} agit-il ?

TOMVI^{MC} agit dans le cerveau pour vous endormir (vous rendre inconscient). Il s'agit d'un anesthésique à action brève et les patients peuvent se rétablir rapidement après leur réveil.

Quels sont les ingrédients de TOMVI^{MC} ?

Ingrédient médicamenteux : Étomidate

Ingrédients non médicamenteux : Propylène glycol à 35 % v/v

Eau pour injection

TOMVI^{MC} est présenté sous les formes posologiques suivantes :

Solution de 2 mg/mL dans des fioles de 10 mL ou 20 mL à dose unique

Quand ne faut-il pas utiliser TOMVI^{MC} ?

Vous êtes allergique à l'étomidate ou à l'un des ingrédients de TOMVI^{MC}.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TOMVI^{MC}, afin d'éviter les effets secondaires et d'en assurer l'utilisation appropriée. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos états ou problèmes de santé, notamment si :

- vous souffrez de troubles du cœur, des poumons, des reins ou du foie ou si vous ne vous sentez pas bien depuis un certain temps.
- vous présentez une infection grave du sang (septicémie).
- vous avez déjà eu une crise d'épilepsie ou des convulsions.
- vous êtes une femme enceinte, si vous planifiez une grossesse. TOMVI^{MC} peut nuire à votre fœtus si vous êtes enceinte.
- vous allaitez. Si vous allaitez, vous ne devriez pas allaiter votre bébé pendant le traitement par TOMVI^{MC} et pendant les 24 heures qui suivent.
- vous avez des problèmes en raison du mauvais fonctionnement des glandes surrénales
- vous souffrez d'hypotension artérielle
- vous prenez depuis longtemps des analgésiques (antidouleur) puissants
- vous avez un problème d'alcoolisme

Autres mises en garde à connaître :

- Il se peut que vous éprouviez de la douleur dans les veines lorsqu'on vous administre TOMVI^{MC}.
- Il se peut que vous présentiez des contractions musculaires ou des convulsions pendant que vous recevez TOMVI^{MC}.
- Une seule dose de TOMVI^{MC} peut entraîner une diminution de votre hormone du stress appelée cortisol et d'une autre hormone appelée aldostérone.
- Ne conduisez pas et ne manipulez pas de machines pendant au moins 24 heures après avoir reçu TOMVI^{MC}.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits suivants peuvent interagir avec TOMVI^{MC} :

- Autres anesthésiques ou médicaments pour vous calmer (aussi appelés « sédatifs »)
- Relaxants musculaires

- Des médicaments puissants contre la douleur appelés « analgésiques opioïdes », tels que la morphine, le fentanyl ou l'alfentanil
- Médicaments antipsychotiques utilisés pour améliorer les pensées, les sentiments et / ou le comportement des patients souffrant de maladies telles que la schizophrénie ou le trouble bipolaire
- Alcool

Comment prendre TOMVI^{MC} ?

TOMVI^{MC} vous sera administré par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des anesthésiques généraux.

Dose habituelle :

La dose habituelle est de 0,3 mg/kg; votre professionnel de la santé, cependant, peut ajuster la dose en fonction de l'intervention chirurgicale et de votre état médical.

Surdose :

Votre médecin prendra soin de vous en cas de surdose.
--

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à l'utilisation de TOMVI^{MC} ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires qu'il vous est possible d'éprouver lorsque vous prenez TOMVI^{MC}. Si vous présentez des effets secondaires qui ne figurent pas sur cette liste, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été signalés :

Très fréquents (touchant plus d'une personne sur dix)

- Diminution du cortisol (une hormone)
- Diminution de l'aldostérone (une hormone)
- Mouvements anormaux ou contractions musculaires

Communs (touchant moins d'une personne sur 10)

- Douleur ou gêne le long de la veine où l'injection a été administrée
- Étourdissements et évanouissements. Ce sont les signes d'une baisse de la tension, mais ils sont légers et ne durent pas généralement longtemps
- Être malade
- Se sentir malade
- La respiration s'arrête pendant une courte période. En cas de besoin, votre respiration sera assistée par une machine (ventilateur)
- Respiration plus rapide et / ou plus profonde que la normale
- Respiration bruyante
- Éruption cutanée

- Nausées et vomissements

Peu fréquents (touchant moins d'une personne sur 100)

- Raideur musculaire inhabituelle entraînant un mauvais contrôle des mouvements
- Gonflement, rougeur et coagulation dans une veine, qui est extrêmement sensible lorsqu'on la touche
- Respiration plus lente ou plus faible que d'habitude
- Hypertension (Hypertension artérielle)
- Hoquet
- Toux
- Excès de salive
- Rougeur de la peau
- TOMVI^{MC}
- Complications liées à l'anesthésie
- Retard dans la récupération après l'anesthésie
- Quantité insuffisante d'analgésiques
- Mouvements involontaires de l'œil
- Rythme cardiaque plus lent ou battements supplémentaires

Autres effets secondaires

- Les glandes surrénales ne fonctionnent pas correctement
- Crises ou convulsions
- Difficulté à respirer ou respiration sifflante, pouvant être fatale
- Respiration superficielle, lente ou faible
- Baisse dangereuse de la tension artérielle qui, non traitée, peut entraîner un effondrement, un coma ou un décès
- Crise cardiaque
- Réactions allergiques graves
- Problèmes cardiaques
- Inflammation des vaisseaux sanguins
- Affection cutanée rare s'accompagnant de graves ampoules et de saignements sur les lèvres, dans les yeux, la bouche, le nez et sur les organes génitaux
- Gonflements rosâtres et prurigineux (qui démangent) sur la peau
- Problèmes d'utilisation des muscles de la mâchoire

Il se peut que vous ayez encore certains de ces effets au réveil.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans le présent document ou en cas d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- 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 au 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.

Conservation :

On conservera TOMVI^{MC} à l'hôpital ou à la clinique où vous subirez l'intervention chirurgicale ou médicale.

Pour en savoir davantage sur TOMVI^{MC} :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui inclut également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est accessible sur le site Internet de [Santé Canada](https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp) (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Internet du fabricant <http://www.sterimaxinc.com> ou en composant le 1-800-881-3550.

Ce dépliant a été rédigé par :

SteriMax Inc.

2770 Portland Drive

Oakville (Ontario) L6H 6R4

Dernière révision : Le 14 juillet 2020