

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**P<sup>r</sup>SEVORANE<sup>®</sup> AF**

sévoflurane

liquide volatil (sévoflurane à 99,9875 % v/v dans une base anhydre), pour voies respiratoires

Anesthésique par inhalation

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

Date d'autorisation initiale :  
18 septembre 1995

Date de révision :  
13 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 246821

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants

MAI 2021

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	15

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	16
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>17</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	17
9.3	Interactions médicament-comportement .....	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	20
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	20
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>20</b>
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie .....	20
10.3	Pharmacocinétique .....	22
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>25</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>26</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques .....	26
14.2	Résultats des études.....	26
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>29</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>29</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>33</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

SEVORANE AF (sévoflurane) est indiqué :

- pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale chez les adultes et les enfants en chirurgie, qu'ils soient hospitalisés ou non.

#### **1.1 Enfants**

Enfants : Pour un bref exposé à ce sujet, voir 7.1.3 Enfants.

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : Pour un bref exposé à ce sujet, voir 7.1.4 Personnes âgées.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- SEVORANE AF (sévoflurane) est contre-indiqué chez les patients présentant une sensibilité connue au sévoflurane ou à d'autres anesthésiques par inhalation halogénés.
- SEVORANE AF est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté un dysfonctionnement hépatique, un ictère, une fièvre inexpliquée, une leucocytose ou une éosinophilie après l'administration d'un anesthésique halogéné. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.
- SEVORANE AF est contre-indiqué chez les 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.
- SEVORANE AF ne doit pas être utilisé dans les cas où une anesthésie générale est contre-indiquée.

### **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- SEVORANE AF (sévoflurane) 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.
- Il ne faut pas utiliser un absorbeur de CO<sub>2</sub> desséché ou contenant de l'hydroxyde de potassium. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Emploi sécuritaire des absorbeurs de CO<sub>2</sub>.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

**Il n'est pas recommandé que le débit d'écoulement de gaz frais chute sous la marque de 2 L/min dans un circuit fermé avec absorbeur, étant donné que l'innocuité du procédé à des débits plus lents n'a pas encore été établie.**

Il faut connaître la concentration de SEVORANE AF (sévoflurane) administré par évaporateur au cours de l'anesthésie. Pour ce faire, on peut utiliser un évaporateur expressément étalonné pour SEVORANE AF. L'administration de sévoflurane en anesthésie générale doit être ajustée individuellement en fonction de la réponse du patient.

#### Prémédication

Aucune prémédication n'est indiquée ou contre-indiquée avec SEVORANE AF. La décision de recourir ou non à une prémédication ainsi que le choix de la prémédication sont laissés à la discrétion de l'anesthésiologiste.

#### Induction de l'anesthésie

L'odeur de SEVORANE AF n'est pas piquante, et le produit n'entraîne pas d'irritation respiratoire; il convient donc à l'induction au masque chez l'enfant et l'adulte.

#### Maintien de l'anesthésie

L'anesthésie chirurgicale peut habituellement être obtenue avec des concentrations de 0,5 % à 3,0 % de SEVORANE AF, avec ou sans l'administration concomitante de protoxyde d'azote. Voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 6. SEVORANE AF peut être administré avec n'importe quel type de circuit d'anesthésie.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Les valeurs de la concentration alvéolaire minimale (CAM) en fonction de l'âge sont présentées au Tableau 1.

**Tableau 1 – Valeurs de la CAM en fonction de l'âge**

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

Note 1 : Chez 12 nouveau-nés nés à terme, la CAM a été évaluée à 3,3 %.

Note 2 : Chez des enfants âgés de 1 à <3 ans, on a utilisé un mélange de N<sub>2</sub>O à 60 % et d'O<sub>2</sub> à 40 %.

#### 4.4 Administration

SEVORANE AF ne doit être administré que par des médecins formés dans l'utilisation d'anesthésiques généraux. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités.

### 5 SURDOSAGE

En cas de surdosage réel ou apparent, prendre les mesures suivantes : cesser l'administration de SEVORANE AF (sévoflurane), maintenir la perméabilité des voies respiratoires, instaurer la ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et maintenir la fonction cardiovasculaire.

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

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	liquide volatil/sévoflurane à 99,9875 % v/v dans une base anhydre	Aucun

#### Composition

SEVORANE AF (sévoflurane) est un liquide clair et incolore. Le produit fini renferme uniquement la substance médicamenteuse active, le sévoflurane (environ 99,9875 % v/v dans une base anhydre).

#### Présentation

SEVORANE AF est présenté en flacons de plastique PEN (polyéthylène naphthalate) de 250 mL avec bouchons QUIK-FIL.

### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

#### Généralités

Il faut connaître la concentration exacte de sévoflurane administré par évaporateur au cours de l'anesthésie. Pour ce faire, on peut envisager de surveiller la concentration télé-expiratoire de sévoflurane. Comme les anesthésiques volatils ont des propriétés physiques différentes, il faut utiliser uniquement des évaporateurs expressément étalonnés pour le sévoflurane. L'administration de sévoflurane en anesthésie générale doit être ajustée individuellement en fonction de la réponse du patient.

Pendant le maintien de l'anesthésie, l'augmentation de la concentration de SEVORANE AF provoque

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

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

- **Emploi sécuritaire des absorbeurs de CO<sub>2</sub>**

Il ne faut pas utiliser un absorbeur de CO<sub>2</sub> qui contient de l'hydroxyde de potassium, car aucun seuil d'hydratation sécuritaire n'a été déterminé.

Il faut s'assurer de ne pas utiliser d'absorbeur de CO<sub>2</sub> desséché. Les indicateurs de la plupart des absorbeurs de CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> doivent être remplacés périodiquement, peu importe s'il y a un changement de couleur ou non.

Le composé A est produit lorsque SEVORANE AF interagit avec la chaux sodée et Baralyme®. Voir 10.3 Pharmacocinétique, Élimination, Production du composé A dans le circuit d'anesthésie. Les concentrations de ce composé dans un circuit fermé avec absorbeur augmentent à mesure qu'augmentent la température de l'absorbeur et les concentrations de SEVORANE AF et que diminue le débit d'écoulement de gaz frais. Une augmentation significative de la concentration du composé A en présence d'une déshydratation prolongée de Baralyme® a été signalée. Bien que le composé A soit une néphrotoxine dont l'effet est lié à la dose chez le rat, aucun cas de toxicité rénale n'a été signalé chez l'humain lorsque SEVORANE AF est utilisé conformément aux recommandations.

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 SEVORANE AF en présence d'absorbeurs de CO<sub>2</sub> desséchés, particulièrement ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium. Une élévation anormalement retardée ou une chute imprévue de la concentration inspirée de SEVORANE AF (par comparaison aux réglages de l'évaporateur) peut être associée à un réchauffement excessif du réservoir renfermant l'absorbeur de CO<sub>2</sub>.

Une réaction exothermique, une dégradation accentuée du sévoflurane et la production de produits de dégradation peuvent survenir lorsqu'il y a assèchement des absorbeurs de CO<sub>2</sub>, comme après une longue période d'écoulement de gaz sec dans le réservoir renfermant l'absorbeur de CO<sub>2</sub>. Voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT, Stabilité. La présence de produits de dégradation du sévoflurane (le méthanol, le formaldéhyde, le monoxyde de carbone ainsi que les composés A, B, C et D) a été observée dans le circuit respiratoire d'un appareil d'anesthésie expérimental utilisant des absorbeurs de CO<sub>2</sub> desséchés et des concentrations maximales de SEVORANE AF (8 %) pendant de longues périodes (≥ 2 heures). Les concentrations de formaldéhyde observées dans le circuit respiratoire anesthésique (utilisant des absorbeurs renfermant de l'hydroxyde de sodium) correspondaient aux concentrations reconnues pour irriter les voies respiratoires.

### **Cancérogène et mutagène**

Aucune étude du potentiel cancérogène n'a été effectuée. Aucun effet mutagène n'a pu être observé

au cours du test d'Ames, voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Génotoxicité.

### **Appareil cardiovasculaire**

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre SEVORANE AF à des patients sensibles. SEVORANE AF peut allonger l'intervalle QT tant chez l'adulte que chez l'enfant. Cet effet est exacerbé par certaines affections ou certains médicaments reçus en concomitance par le patient durant la période périopératoire. Des cas isolés d'arythmie cardiaque associés à l'allongement de l'intervalle QT ont été signalés après la commercialisation du produit. De très rares cas de torsades de pointes, certains mortels, ont été signalés.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

On doit mentionner aux patients que, pendant un certain temps après l'anesthésie générale, ils doivent faire preuve de prudence en effectuant des activités nécessitant une attention particulière, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machines dangereuses, puisque leur vigilance peut être amoindrie.

### **Système endocrinien et métabolisme**

- **Hyperthermie maligne**

Chez les personnes sensibles, l'anesthésie par inhalation faisant appel à des produits puissants, comme SEVORANE AF, 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 l'hypercapnie; la rigidité des muscles, la tachycardie, la tachypnée, la cyanose, les arythmies et (ou) la tension artérielle instable comptent au nombre des autres symptômes possibles. Certains de ces signes non spécifiques peuvent également apparaître en présence d'hypoxie aiguë, d'hypercapnie, d'hypovolémie ou au cours d'une anesthésie légère.

Dans le cadre d'études cliniques, un cas d'hyperthermie maligne a été signalé. On a également fait état dans des rapports postcommercialisation de cas d'hyperthermie maligne, dont certains ont été mortels.

Le traitement de l'hyperthermie maligne consiste notamment à cesser l'administration de l'agent déclencheur (p. ex., le sévoflurane), à administrer par voie intraveineuse du dantrolène sodique (veuillez consulter les renseignements relatifs à l'administration intraveineuse du dantrolène sodique pour plus de détails sur la prise en charge du patient) et à mettre en place les mesures de soutien. Il faut notamment 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 surveiller et 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 le sévoflurane, doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'un trouble mitochondrial.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

- **Hépatite**

Des rapports postcommercialisation ont fait état de cas de dysfonctionnement hépatique postopératoire de nature légère, modérée et grave, ou d'hépatite avec ou sans ictère, liés à l'emploi de SEVORANE AF.

Comme avec d'autres anesthésiques halogénés, SEVORANE AF peut causer une hépatite d'hypersensibilité chez des patients qui ont déjà été sensibilisés à ce type d'anesthésiques au cours d'une exposition antérieure (particulièrement si celle-ci remonte à moins de 3 mois). Il faut exercer un jugement clinique et penser à utiliser un ou des anesthésiques de rechange appropriés, le cas échéant, lorsque SEVORANE AF est utilisé chez des patients qui présentent un dysfonctionnement hépatique sous-jacent ou qui sont traités par des médicaments connus pour causer un dysfonctionnement hépatique. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Hépatite postopératoire

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

- **Insuffisance hépatique**

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

### **Système nerveux**

- **Convulsions**

Des cas de convulsions ont été signalés avec l'emploi de SEVORANE AF. Voir 7.1.3 Enfants et 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Convulsions

## Considérations périopératoires

### • Neurochirurgie

En raison du petit nombre de patients qui ont reçu SEVORANE AF pendant des interventions neurologiques (n = 22), l'innocuité du produit en neurochirurgie n'a pas encore été parfaitement établie, et SEVORANE AF doit être administré avec précaution. Dans une étude portant sur 20 patients, on n'a constaté aucune différence entre SEVORANE AF et l'isoflurane en ce qui concerne la récupération postanesthésique. Dans 2 études, un total de 22 patients faisant l'objet d'une surveillance de la pression intracrânienne (PIC) ont reçu soit SEVORANE AF, soit de l'isoflurane. Aucune différence n'a pu être observée entre SEVORANE AF et l'isoflurane en ce qui concerne l'effet de l'inhalation de l'anesthésique volatil à des concentrations de 0,5, de 1,0 et de 1,5 CAM (concentration alvéolaire minimale) sur la PIC pendant une anesthésie au N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/fentanyl. Pendant l'hyperventilation progressive (d'une PaCO<sub>2</sub> de 40 à une PaCO<sub>2</sub> de 30), la réponse de la PIC à l'hypocapnie s'est maintenue avec SEVORANE AF à des concentrations de 0,5 et de 1,0 CAM. Chez les patients présentant un risque d'élévation de la PIC, SEVORANE AF doit être administré avec précaution en association avec des procédures pouvant abaisser la PIC, comme l'hyperventilation.

### Fonctions mentale et psychique

SEVORANE AF, tout comme d'autres anesthésiques généraux, peut causer une légère diminution des facultés cognitives au cours des 2 à 4 jours suivant l'anesthésie. À l'instar des autres anesthésiques, de légères modifications de l'humeur peuvent persister pendant plusieurs jours suivant l'administration.

### Fonction rénale

En raison de l'expérience clinique limitée portant sur l'administration de SEVORANE AF chez des insuffisants rénaux (créatinine > 1,5 mg/dL; n = 35), l'innocuité du produit n'a pas été établie chez ces patients. SEVORANE AF doit donc être administré avec précaution chez les insuffisants rénaux. Les données pharmacocinétiques limitées dont on dispose chez ces patients semblent indiquer que la demi-vie du sévoflurane pourrait être prolongée. La portée clinique de ces données n'a pas encore été établie. Voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale.

### Appareil respiratoire

Le sévoflurane 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 de sévoflurane.

#### 7.1 Populations particulières

L'administration de SEVORANE AF 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 SEVORANE AF, afin de déceler les effets indésirables potentiels. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement.

### 7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude comparative convenable chez la femme enceinte.

- **Travail et accouchement**

L'innocuité de SEVORANE AF pendant le travail et l'accouchement n'a pas encore été établie. SEVORANE AF, comme d'autres anesthésiques par inhalation, a des effets relaxants sur l'utérus et est associé à un risque de saignement utérin. Il faut exercer un jugement clinique lorsqu'on utilise SEVORANE AF pour induire une anesthésie en obstétrique.

- **Césariennes**

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

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

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

### 7.1.3 Enfants

La concentration de SEVORANE AF nécessaire pour le maintien de l'anesthésie générale est liée à l'âge. Voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.

- **Risque de convulsions**

L'emploi de SEVORANE AF a été associé à des cas de convulsions. La majorité des cas signalés après la commercialisation du produit sont survenus chez des enfants dont certains étaient âgés seulement de 5 jours et de jeunes adultes; la plupart de ces patients ne présentaient aucun facteur de risque prédisposant. Des cas de convulsions ont été signalés pendant toutes les phases de l'anesthésie (induction, maintien, réveil) et pendant la période postopératoire. Il faut exercer un jugement clinique lorsqu'on utilise SEVORANE AF chez des patients pouvant présenter un risque de convulsions. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Convulsions.

- **Troubles congénitaux, familiaux et génétiques**

- **Maladie de Pompe** : Des cas d'arythmie ventriculaire ont été signalés durant l'anesthésie, notamment l'anesthésie par inhalation, chez des enfants atteints de la maladie de Pompe. L'anesthésie générale, y compris par SEVORANE AF, doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de la maladie de Pompe.
- **Syndrome de Down** : Il faut faire preuve de prudence lors de l'induction de l'anesthésie générale par SEVORANE AF chez les enfants atteints du syndrome de Down. Selon des données tirées d'études d'observation publiées et les déclarations faites spontanément après la commercialisation, le risque de bradycardie serait plus grand (fréquence et degré plus élevés) chez les enfants atteints du syndrome de Down qui sont exposés au sévoflurane lors de l'induction de l'anesthésie que chez les enfants en bonne santé.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

La concentration alvéolaire minimale (CAM) diminue avec l'âge. La concentration moyenne de SEVORANE AF pour obtenir la CAM chez un sujet de 80 ans correspond à environ 50 % de celle qui est nécessaire chez un patient de 20 ans. Chez l'adulte, l'incidence de bradycardie est plus élevée avec l'utilisation de SEVORANE AF que de l'isoflurane.

### **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables sont tirés d'études cliniques comparatives effectuées aux États-Unis, au Canada et en Europe. Les produits de référence étaient l'isoflurane, l'enflurane et le propofol chez l'adulte, et l'halothane chez l'enfant. Les études comportaient divers agents pour la prémédication, d'autres anesthésiques et des interventions chirurgicales de durée variée. La plupart des effets indésirables signalés étaient légers et transitoires et peuvent être le résultat du type d'intervention, des caractéristiques du patient (y compris la maladie) et (ou) des médicaments administrés en concomitance.

Des nausées, des vomissements et du délire ont été observés au cours de la période postopératoire. Il s'agit de symptômes courants après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale. Ces symptômes pourraient être attribuables à l'anesthésique par inhalation, à d'autres agents administrés pendant ou après l'intervention chirurgicale et à la réaction du patient à l'intervention chirurgicale.

#### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante 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 indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Parmi les 5 182 patients recrutés dans les études cliniques, 2 906 d'entre eux ont été exposés à SEVORANE AF (sévoflurane), y compris 118 adultes et 507 enfants qui ont subi une induction au masque. Chaque patient a été compté une fois pour chaque type d'effet indésirable. Les effets indésirables signalés en cours d'études cliniques sont présentés par appareil ou système dans le Tableau 3, le Tableau 4 et le Tableau 5. Un cas d'hyperthermie maligne a été signalé au cours des études cliniques précédant l'approbation du produit.

**Tableau 3 – Effets indésirables survenus pendant l’induction (du début de l’induction au masque à l’incision chirurgicale) ayant un lien possible ou probable avec l’anesthésique et signalés chez plus de 1 % des patients**

<b>Appareil ou système</b>	<b>Adultes N = 118 (%)</b>	<b>Enfants N = 507 (%)</b>
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Bradycardie	5	-
Hypotension	4	4
Tachycardie	2	6
<b>Système nerveux</b>		
Agitation	7	15
Ptyalisme	-	2
<b>Appareil respiratoire</b>		
Obstruction des voies respiratoires	8	-
Apnée	-	2
Spasme du sanglot	5	5
Augmentation de la toux	5	5
Laryngospasme	8	3
NOTA : On a noté une incidence semblable d’effets indésirables une fois que tous les effets ont été enregistrés, et non seulement les effets ayant un lien possible ou probable avec l’anesthésique.		

**Tableau 4 – Effets indésirables survenus pendant tous les stades de l’anesthésie dans l’ensemble des patients ayant un lien possible ou probable avec l’anesthésique et signalés chez au moins 1 % des patients**

Appareil ou système	SEVORANE AF N = 2 906 (%)
<b>Organisme entier</b>	
Fièvre	1
Céphalées	1
Hypothermie	1
Mouvement	1
Frissons	6
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
Bradycardie	5
Hypertension	2
Hypotension	11
Tachycardie	2
<b>Appareil digestif</b>	
Nausées	25
Vomissements	18
<b>Système nerveux</b>	
Agitation	9
Étourdissements	4
Ptyalisme	4
Somnolence	9
<b>Appareil respiratoire</b>	
Spasme du sanglot	2
Augmentation de la toux	11
Laryngospasme	2

**Tableau 5 – Tous les effets indésirables survenus pendant tous les stades de l’anesthésie dans l’ensemble des patients et signalés chez au moins 1 % des patients**

<b>Appareil ou système</b>	<b>SEVORANE AF N = 2 906 (%)</b>	<b>Anesthésique de référence N = 2 276 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Fièvre	11	12
Céphalées	2	3
Hypothermie	2	2
Mouvement	1	1
Frissons	7	8
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Bradycardie	7	8
Hypertension	10	9
Hypotension	15	16
Tachycardie	4	4
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	37	36
Vomissements	25	27
<b>Système nerveux</b>		
Agitation	11	9
Étourdissements	8	9
Ptyalisme	7	11
Somnolence	14	17
<b>Appareil respiratoire</b>		
Spasme du sanglot	3	3
Augmentation de la toux	24	29
Laryngospasme	2	3

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables survenus pendant tous les stades de l'anesthésie dans l'ensemble des patients (N = 2 906) et signalés chez moins de 1 % des patients (3 patients ou plus)

Organisme entier :	asthénie, douleur
Appareil cardiovasculaire :	arythmie, arythmie auriculaire, fibrillation auriculaire, bigéminisme, bloc auriculoventriculaire (AV) complet, hémorragie, inversion de l'onde T, bloc AV du 2 <sup>e</sup> degré, dépression du segment S-T, extrasystoles supraventriculaires, syncope, extrasystoles ventriculaires
Systèmes hématopoïétique et lymphatique :	leucocytose, thrombocytopénie
Métabolisme et nutrition :	acidose, albuminurie, bilirubinémie, fluorose, glycosurie, hyperglycémie, hypophosphatémie, augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST), d'azote uréique du sang (BUN), de lactate déshydrogénase (LDH), de phosphatase alcaline et de créatinine
Système nerveux :	confusion, pleurs, xérostomie, hypertonie, insomnie, nervosité
Appareil respiratoire :	apnée, bronchospasme, dyspnée, hoquet, hyperventilation, hypoventilation, hypoxie, pharyngite, augmentation des expectorations, stridor, respiration sifflante
Peau et organes des sens :	conjonctivite, prurit, éruptions cutanées, altération du goût
Appareil urogénital :	oligurie, troubles de la miction, rétention urinaire, anomalies urinaires

#### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

Des élévations transitoires de la glycémie, de la valeur des paramètres de la fonction hépatique et du nombre des leucocytes peuvent survenir, comme c'est le cas avec l'administration d'autres anesthésiques.

#### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Des effets indésirables ont été signalés de façon spontanée pendant l'emploi de SEVORANE AF après sa commercialisation. Ces effets indésirables sont déclarés de façon volontaire, à partir d'une population dont le taux d'exposition à SEVORANE AF est inconnu. Par conséquent, il est impossible d'estimer de façon fiable le vrai taux d'incidence des effets indésirables ou d'établir un lien de causalité avec l'emploi de SEVORANE AF.

#### **Allongement de l'intervalle QT**

On a fait état dans des rapports postcommercialisation et dans la littérature médicale d'un lien entre SEVORANE AF et l'allongement de l'intervalle QT. De très rares cas de torsades de pointes, certains mortels, ont été signalés. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire.

#### **Arrêt cardiaque**

On a fait état dans des rapports postcommercialisation de très rares cas d'arrêt cardiaque pendant l'emploi de SEVORANE AF.

### **Hyperthermie maligne**

On a fait état dans des rapports postcommercialisation de rares cas d'hyperthermie maligne. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperthermie maligne.

### **Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes**

De rares cas de réactions allergiques ont également été signalés, notamment : éruptions cutanées, urticaire, prurit, bronchospasmes et réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS.

### **Hypersensibilité**

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 le sévoflurane.

### **Convulsions**

Des cas de convulsions et de mouvements dystoniques ont été associés à l'emploi de SEVORANE AF. La majorité des cas sont survenus chez des enfants et de jeunes adultes, dont la plupart ne présentaient aucun facteur de risque prédisposant. Dans plusieurs cas, aucun médicament n'était pris en concomitance et au moins un cas a été confirmé au moyen d'une électroencéphalographie (ÉEG). Même si de nombreux cas se sont résolus spontanément ou à la suite d'un traitement, des cas de convulsions multiples ont aussi été signalés. Les convulsions sont survenues pendant ou peu après l'induction de l'anesthésie par SEVORANE AF, pendant la phase de réveil et pendant la période de récupération postopératoire, jusqu'à une journée après l'anesthésie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Convulsions.

### **Hépatite postopératoire**

On a également signalé des cas d'hépatite postopératoire. De plus, on a fait état dans des rapports postcommercialisation de rares cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique associés à l'emploi d'agents anesthésiques volatils puissants, dont SEVORANE AF. Comme les événements signalés dans ces déclarations spontanées se sont produits dans des circonstances non contrôlées, le lien de cause à effet avec SEVORANE AF n'a pas été établi.

### **Bradycardie**

Des cas de bradycardie, y compris des cas d'arrêt cardiaque, ont été signalés chez des enfants atteints du syndrome de Down, suivant l'induction de l'anesthésie générale par le sévoflurane. Voir 7.1.3 Enfants.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

SEVORANE AF (sévoflurane) s'est révélé être sûr et efficace lorsqu'il était administré en concomitance avec une large gamme d'agents couramment utilisés pendant la période périopératoire, notamment

des dépresseurs du système nerveux central, des médicaments du système nerveux autonome, des myorelaxants, des anti-infectieux, des hormones et des substituts synthétiques, des dérivés sanguins et des médicaments cardiovasculaires, notamment l'épinéphrine.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Pendant un certain temps après l'anesthésie générale, les patients doivent faire preuve de prudence en effectuant des activités nécessitant une attention particulière, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machines dangereuses, puisque leur vigilance peut être amoindrie. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur des interactions théoriquement possibles en raison de l'intensité et de la gravité prévues de celles-ci (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

**Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Médicament	Effet	Commentaire clinique
Anesthésiques intraveineux	↓ CAM de SEVORANE AF	SEVORANE AF est compatible avec les barbituriques et les médicaments non barbituriques (comme le propofol).
Benzodiazépines	↓ CAM de SEVORANE AF	On s'attend que les benzodiazépines diminuent la concentration alvéolaire minimale (CAM) de SEVORANE AF de la même façon que celle d'autres anesthésiques par inhalation. SEVORANE AF est compatible avec les benzodiazépines habituellement utilisées en chirurgie.
Inhibiteurs calciques	↓ tension artérielle	SEVORANE AF 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.

Médicament	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs de CYP2E1	<p>↑ métabolisme de SEVORANE AF</p> <p>↑ concentrations plasmatiques de fluorure</p>	<p>Les produits médicinaux et les composés qui augmentent l'activité de l'isoenzyme 2E1 du cytochrome P450, comme l'isoniazide et l'alcool, peuvent augmenter le métabolisme de SEVORANE AF et entraîner des augmentations importantes des concentrations plasmatiques 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	<p>↑ effet sur le blocage neuromusculaire</p>	<p>Comme c'est le cas avec d'autres anesthésiques volatils, SEVORANE AF augmente à la fois l'intensité et la durée du blocage neuromusculaire secondaire à l'administration de myorelaxants non dépolarisants. L'effet de SEVORANE AF sur la succinylcholine et la durée du blocage neuromusculaire dépolarisant n'ont pas fait l'objet d'études.</p>
Protoxyde d'azote	<p>↓ CAM de SEVORANE AF</p>	<p>Comme c'est le cas avec d'autres anesthésiques halogénés volatils, la quantité de SEVORANE AF nécessaire est moindre lorsque ce produit est administré en association avec du protoxyde d'azote. Lorsqu'on utilise du N<sub>2</sub>O à 50 %, la concentration nécessaire pour obtenir une CAM équivalente est diminuée d'environ 50 % chez l'adulte et d'environ 25 % chez l'enfant. Voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.</p>
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) non sélectifs	<p>↑ tension artérielle</p>	<p>Risque de crise hypertensive pendant l'opération. Il est généralement recommandé d'arrêter le traitement 2 semaines avant l'intervention.</p>
Opioides	<p>↓ CAM de SEVORANE AF</p>	<p>On s'attend que les opioides diminuent la CAM de SEVORANE AF de la même façon que celle d'autres anesthésiques par inhalation. SEVORANE AF est compatible avec les opioides habituellement utilisés en chirurgie.</p>

Médicament	Effet	Commentaire clinique
Succinylcholine	↑ taux sériques de potassium	L'emploi concomitant de succinylcholine et d'anesthésiques par inhalation a été associé 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. Voir 7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Agents sympathomimétiques	↑ risque d'arythmies ventriculaires	Les bêta-sympathomimétiques, comme l'isoprénaline, et les alpha- et bêta-sympathomimétiques, comme l'adrénaline et la noradrénaline, doivent être utilisés avec prudence pendant la narcose par SEVORANE AF en raison du risque possible d'arythmies ventriculaires.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'anesthésie par le sévoflurane dépend à la fois du temps et de la concentration et fait appel à la suppression de l'activité du cortex cérébral (perte de la conscience et des réflexes moteurs), à la suppression de l'activité du cervelet et du mésencéphale (perte du réflexe de redressement et du réflexe cornéen), à la suppression de la fonction de la moelle épinière (perte de la fonction de la queue de cheval) et à la suppression de l'activité du bulbe rachidien (dépression respiratoire).

### 10.2 Pharmacodynamie

SEVORANE AF (sévoflurane) est un anesthésique par inhalation servant à l'induction et au maintien de l'anesthésie générale. SEVORANE AF n'a pas d'odeur piquante et n'entraîne pas d'irritation respiratoire. Il convient à l'induction au masque, tant chez l'adulte que chez l'enfant. La concentration alvéolaire minimale (CAM) de SEVORANE AF dans l'oxygène chez un adulte de 40 ans est de 2,1 %. La CAM de SEVORANE AF diminue avec l'âge. Pour plus de renseignements, voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.

Les éthers méthyliques sont des anesthésiques dont l'efficacité est reconnue en raison de plusieurs de

leurs caractéristiques : stabilité moléculaire, ininflammabilité, absence d'effet arythmogène et d'excitation neuronale, stabilité cardiovasculaire relative, rapport concentrations anesthésiques:concentrations létales élevé, effet minime sur la circulation sanguine cérébrale à faibles concentrations et effets minimes sur les organes cibles. En outre, le sévoflurane a une faible solubilité dans le sang, et son coefficient de partage sang/gaz est de 0,63 à 0,69 à 37 °C. Son odeur est plaisante et non irritante. Ces qualités procurent une induction rapide et en douceur de l'anesthésie ainsi qu'une récupération rapide après l'anesthésie.

Le temps de réveil est plus court chez les enfants qui reçoivent SEVORANE AF (12 minutes) par rapport à ceux qui reçoivent de l'halothane (19 minutes). En outre, le temps écoulé avant la première analgésie chez les enfants qui reçoivent SEVORANE AF (environ 52 minutes) est plus court par comparaison à ceux qui reçoivent de l'halothane (environ 68 minutes). Il faut prendre ces faits en considération dans les cas où l'on prévoit une douleur postopératoire.

Des doses équipotentes de sévoflurane et d'isoflurane entraînent des effets semblables sur la circulation sanguine cérébrale, la consommation du cerveau en oxygène, la pression intracrânienne (PIC) ainsi que le tracé électroencéphalographique (ÉEG). Par contre, après une exposition à court terme, l'administration de sévoflurane (1 concentration alvéolaire minimale [CAM]) produit de plus faibles augmentations de la PIC que l'halothane à une concentration équipotente.

Le sévoflurane ralentit la fréquence cardiaque et abaisse la tension artérielle proportionnellement à la dose administrée. De façon générale, les effets hémodynamiques et cardiovasculaires du sévoflurane sont comparables à ceux de l'isoflurane. On a cependant observé une tachycardie plus prononcée chez les chiens exposés au sévoflurane à raison de 1,2 CAM que chez les animaux exposés à la même concentration d'isoflurane. L'amplitude de la dépression de la contractilité du myocarde observée chez le chien pendant l'anesthésie au sévoflurane était semblable à celle que l'on a déjà signalée pour l'isoflurane et le desflurane; par contre, le sévoflurane semble entraîner une dépression moindre de l'état inotrope que ce qui a été observé avec l'halothane.

Le sévoflurane ne semble pas avoir d'effet vasodilatateur important sur les coronaires, n'a pas d'effets délétères sur la distribution sanguine en présence d'ischémie myocardique locale et, par conséquent, ne semble pas exacerber l'ischémie myocardique. Le sévoflurane n'altère pas l'irrigation sanguine myocardique collatérale ni n'entraîne de détournement de la circulation coronarienne.

En l'absence de stimulation cardiaque et à des concentrations cliniques, le sévoflurane n'a pas d'effet sur la conduction AV. Le produit semble entraîner un risque plus faible de potentialisation des arythmies provoquées par l'épinéphrine, ou par d'autres amines pressives, que l'halothane ou l'enflurane.

L'administration d'épinéphrine pendant l'anesthésie induite par le sévoflurane ne semble pas entraîner d'arythmies ventriculaires. Chez le chien, l'halothane avait plus d'effet sur le myocarde en présence d'amines pressives que le sévoflurane. De même, chez la même espèce de chien, on a constaté la survenue de fibrillation ventriculaire avec l'administration d'épinéphrine et de norépinéphrine pendant une anesthésie à l'halothane; cependant, aucune fibrillation ventriculaire ne s'est produite pendant l'anesthésie par le sévoflurane dans cette étude.

Les CAM moyennes du sévoflurane ont été déterminées ainsi : 2,2 % chez le rat, 2,3 % chez la souris, de 3,61 à 3,7 % chez le lapin, 2,36 % chez le chien, 2,58 % chez le chat et 2,12 % chez le porc nouveau-né.

Le sévoflurane peut déclencher une hyperthermie maligne (HM) chez les porcs sensibles; cependant, cette tendance est faible. Le début de l'HM est lent et facilement réversible, contrairement à l'halothane qui déclenche l'HM beaucoup plus tôt et beaucoup plus gravement que le sévoflurane chez les porcs sensibles.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

En raison de la faible solubilité du sévoflurane dans le sang (coefficient de partage sang/gaz de 0,63 à 0,69, à 37 °C), seule une petite quantité de sévoflurane doit se dissoudre dans le sang avant l'atteinte d'un équilibre entre la pression alvéolaire partielle et la pression artérielle partielle. Pendant l'induction, il se produit donc une augmentation rapide de la concentration alvéolaire (télé-expiratoire) (FA) vers l'atteinte de la concentration inspirée (FI). En outre, l'élimination pulmonaire est rapide lorsque cesse l'administration.

#### **Distribution**

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

#### **Métabolisme**

Le sévoflurane est métabolisé par l'isoenzyme 2E1 du cytochrome P450 en hexafluoroisopropanol (HFIP), phénomène accompagné de la libération de fluorure inorganique et de CO<sub>2</sub>. Une fois formé, le HFIP se conjugue rapidement à l'acide glucuronique et est éliminé sous la forme d'un métabolite urinaire. Aucune autre voie métabolique n'a été relevée. Des études portant sur le métabolisme in vivo laissent entrevoir qu'approximativement 5 % de la dose de sévoflurane peuvent être métabolisés.

L'isoenzyme 2E1 du cytochrome P450 est la principale isoforme observée pour le métabolisme du sévoflurane; l'exposition chronique à l'isoniazide et à l'éthanol peut induire cette isoforme. Ce métabolisme est semblable à celui de l'isoflurane et de l'enflurane, mais différent de celui du méthoxyflurane, qui est métabolisé par différentes isoformes du cytochrome P450. Les barbituriques n'induisent pas le métabolisme du sévoflurane. Les concentrations de fluorure inorganique atteignent un pic dans les 2 heures qui suivent la fin de l'anesthésie par SEVORANE AF et reviennent aux valeurs de départ dans les 48 heures suivant l'anesthésie, dans la majorité des cas (67 %). L'élimination pulmonaire rapide et importante du sévoflurane réduit au minimum la quantité de l'anesthésique qui peut être métabolisée.

Dans le cadre de 12 études cliniques portant sur SEVORANE AF, environ 7 % (55 sujets sur 886) des sujets adultes qui avaient fait l'objet d'une mesure des taux de fluorures inorganiques présentaient des taux sériques supérieurs à 50 micromoles; aucun cas de toxicité n'a été associé à l'élévation des taux de l'ion fluorure. Voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 6 .

## Élimination

Jusqu'à 3,5 % de la dose de SEVORANE AF passent dans l'urine sous la forme de fluorure inorganique. Des études sur le fluorure indiquent que la clairance du fluorure est non rénale dans une proportion pouvant atteindre 50 %, une partie du fluorure étant absorbée par les os.

- **Production du composé A dans le circuit d'anesthésie**

La seule réaction de dégradation connue en milieu clinique se produit par contact direct avec les absorbeurs du CO<sub>2</sub> (chaux sodée et Baralyme®), ce qui produit le composé A (pentafluoroisopropényl fluorométhyl éther).

On ne croit pas que les concentrations du composé A mesurées dans le circuit d'anesthésie lorsque SEVORANE AF est utilisé selon ses indications soient toxiques chez l'humain. Il n'est pas recommandé que le débit d'écoulement de gaz frais chute sous la marque de 2 L/min dans un circuit fermé avec absorbeur, étant donné que l'innocuité du procédé à des débits plus lents n'a pas encore été établie.

## Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

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

- **Personnes âgées**

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

- **Sexe**

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

- **Origine ethnique**

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

- **Insuffisance hépatique**

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

- **Insuffisance rénale**

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

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

### Stabilité

SEVORANE AF est stable lorsqu'il est conservé dans des conditions normales d'éclairage. Les acides forts ou la chaleur n'entraînent aucune dégradation visible de SEVORANE AF. SEVORANE AF n'est pas

corrosif en contact avec l'acier inoxydable, le laiton, l'aluminium, le laiton nickelé, le laiton chromé ou l'alliage de cuivre et de béryllium.

Une réaction de dégradation peut se produire lorsque l'anesthésique par inhalation entre en contact avec l'absorbant de CO<sub>2</sub> dans l'appareil d'anesthésie. Lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions avec des absorbants frais, SEVORANE AF subit une dégradation minimale et ses produits de dégradation sont indétectables ou non toxiques. La dégradation de SEVORANE AF et la production de produits de dégradation sont accentuées avec l'emploi d'un absorbant de CO<sub>2</sub> desséché (particulièrement ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium) et à mesure qu'augmentent la température de l'absorbant et les concentrations de SEVORANE AF et que diminue le débit d'écoulement de gaz frais. Les bases peuvent dégrader le sévoflurane de 2 façons. La première résulte de la perte de fluorure d'hydrogène qui produit le pentafluoroisopropényl fluorométhyl éther (PIFE), plus connu sous le nom de composé A. La 2<sup>e</sup> se produit uniquement en présence d'absorbants de CO<sub>2</sub> desséchés et entraîne la décomposition du sévoflurane en hexafluoroisopropanol (HFIP) et en formaldéhyde. Le HFIP est une substance inactive et non génotoxique, rapidement glycoconjuguée et éliminée, qui a une toxicité semblable à celle du sévoflurane. Le formaldéhyde est quant à lui présent dans les processus métaboliques normaux. En contact avec un absorbant très desséché, le formaldéhyde peut être dégradé à son tour en méthanol et en formiate. Le formiate peut contribuer à la production de monoxyde de carbone en présence de températures élevées. Le méthanol peut réagir avec le composé A pour produire le composé B par ajout du groupement méthoxyl. Le composé B peut subir une dégradation supplémentaire par perte de fluorure d'hydrogène pour former les composés C, D et E. En présence d'absorbants très desséchés, particulièrement ceux qui contiennent de l'hydroxyde de potassium, la formation de formaldéhyde, de méthanol, de monoxyde de carbone, de composé A et peut-être d'autres de ses produits de dégradations, les composés, B, C et D peut survenir.

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

### **Dégradation par l'acide de Lewis**

Au moins 300 ppm d'eau sont présentes à titre d'inhibiteur de l'acide de Lewis. Aucun autre additif ou stabilisateur chimique n'est utilisé.

### **Température :**

Conserver entre 15 et 25 °C.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Il n'y a pas de particularités de manipulation pour ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

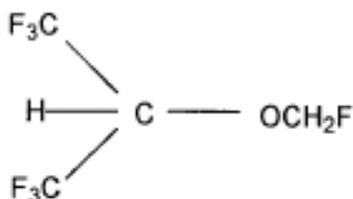
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : sévoflurane

Nom chimique : fluorométhyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluorométhyl) éthyl éther

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_4H_3F_7O$  200,05

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le sévoflurane, liquide ininflammable et non explosif administré à l'aide d'un évaporateur, est un anesthésique halogéné destiné à l'anesthésie générale par inhalation. L'odeur du sévoflurane n'est pas piquante. Ce produit est miscible avec l'éthanol, l'éther, le chloroforme et le benzène de pétrole; il est légèrement soluble dans l'eau.

Le sévoflurane possède les propriétés physiques et chimiques suivantes :

Point d'ébullition à 760 mm Hg	58,6 °C
Densité spécifique à 20 °C	1,520 à 1,525
Pression de vapeur*	157 mm Hg à 20 °C 197 mm Hg à 25 °C 317 mm Hg à 36 °C
Distribution des coefficients de partage à 37 °C :	
Sang/gaz	0,63 à 0,69
Eau/gaz	0,36
Huile d'olive/gaz	47,2 à 53,9
Cerveau/gaz	1,15

\* La pression de vapeur (en mm de Hg) se calcule à l'aide de l'équation suivante :  $\log_{10} P_{\text{vap}} = A + B/T$ , où  $A = 8,086$ ;  $B = -1\ 726,68$ ;  $T = ^\circ\text{C} + 273,16$  °K (Kelvin)

Coefficients de partage composante/gaz moyens à 25 °C pour les polymères d'utilisation courante en médecine :

Caoutchouc conducteur	14,0
Butylcaoutchouc	7,7
Chlorure de polyvinyle	17,4
Polyéthylène	1,3

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques

Pour obtenir des renseignements sur le plan et les caractéristiques démographiques de l'étude, voir 14.2 Résultats .

### 14.2 Résultats des études

#### Effets cardiovasculaires

SEVORANE AF (sévoflurane) a été étudié chez 14 volontaires sains (âgés de 18 à 35 ans) en vue de comparer l'association sévoflurane et oxygène (sévo/O<sub>2</sub>) à celle du sévoflurane, de l'oxygène et du protoxyde d'azote (sévo/O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O) pendant une anesthésie d'une durée de 7 heures. Les paramètres hémodynamiques mesurés pendant la ventilation contrôlée apparaissent à la Figure 1, à la Figure 2, à la Figure 3 et à la Figure 4.

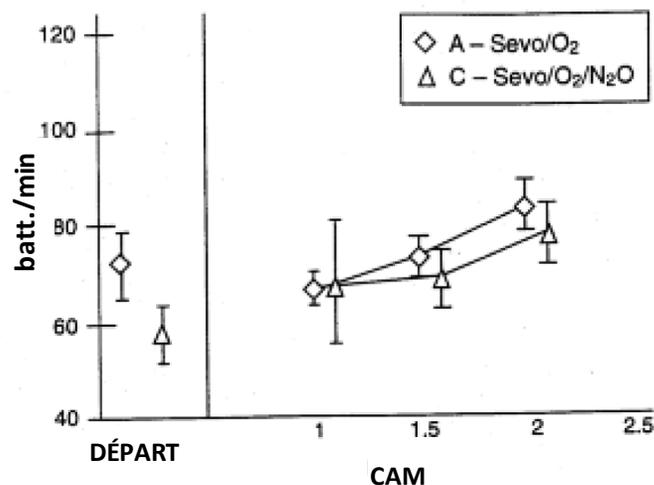


Figure 1 – Fréquence cardiaque : SEVORANE AF ne produit pas d'augmentation de la fréquence cardiaque à des concentrations inférieures à 2 CAM (concentration alvéolaire minimale), qu'il soit administré avec ou sans protoxyde d'azote.

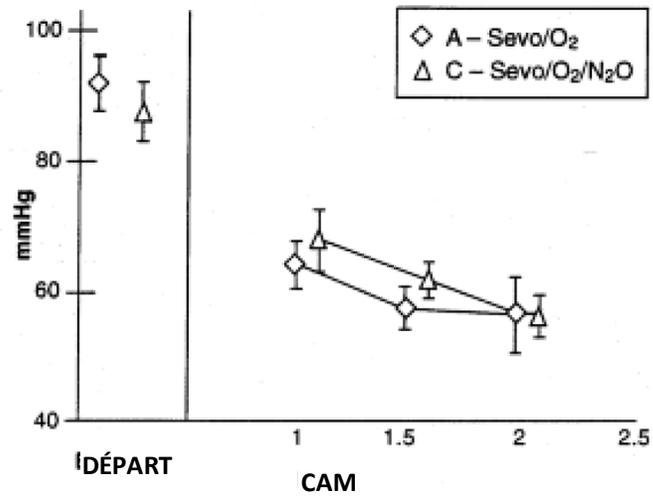


Figure 2 – Tension artérielle moyenne : La diminution de la tension artérielle moyenne observée avec SEVORANE AF, qu’il soit administré avec ou sans protoxyde d’azote, est liée à la concentration à toutes les valeurs de la CAM.

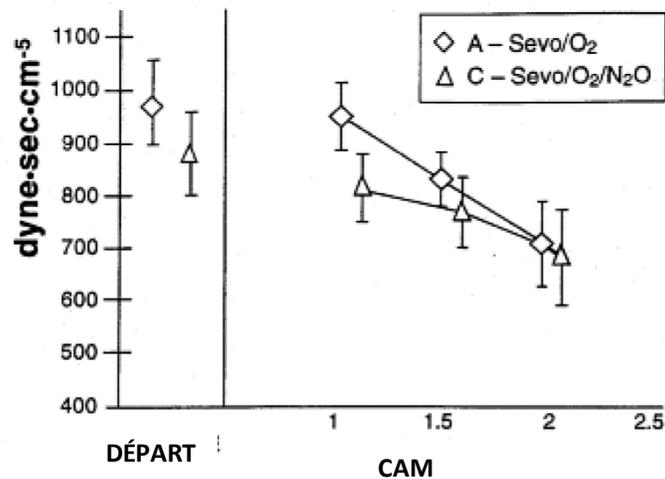
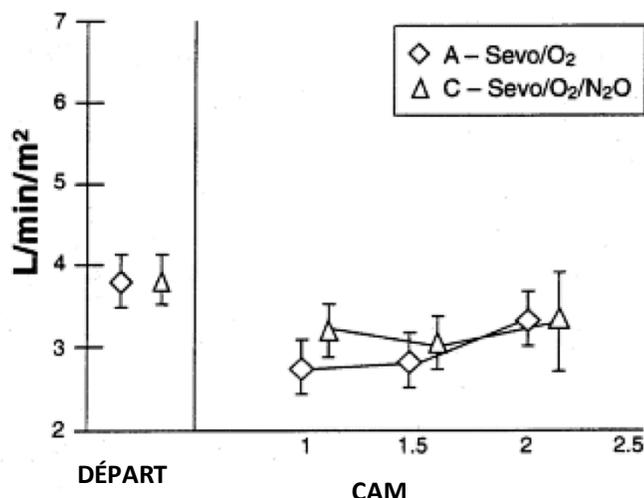


Figure 3 – Résistance vasculaire générale : La diminution de la résistance vasculaire générale observée avec SEVORANE AF, qu’il soit administré avec ou sans protoxyde d’azote, est liée à la concentration à toutes les valeurs de la CAM.



**Figure 4 – Index cardiaque : SEVORANE AF, qu’il soit administré avec ou sans protoxyde d’azote, entraîne une dépression cardiovasculaire liée à la concentration.**

Une étude portant sur l’effet arythmogène provoqué par l’épinéphrine chez des patients adultes qui devaient subir une hypophysectomie transsphénoïdienne (n = 40) a permis de constater que la dose-seuil d’épinéphrine (soit la dose à laquelle le premier signe d’arythmie est observable) qui entraîne des arythmies ventriculaires multiples était de 5 mcg/kg, tant chez les patients qui recevaient SEVORANE AF que chez ceux qui recevaient de l’isoflurane.

#### **Chirurgie cardiovasculaire et pontage aortocoronarien**

SEVORANE AF a été comparé à l’isoflurane en tant qu’adjuvant à des opioïdes dans le cadre d’une étude multicentrique menée chez 273 patients devant subir un pontage aortocoronarien. La concentration moyenne permettant d’atteindre la CAM était de 0,49 dans le cas de SEVORANE AF et de 0,53 dans le cas de l’isoflurane. Aucune différence significative sur le plan statistique n’a été observée entre les 2 groupes de traitement en ce qui a trait à l’incidence (SEVORANE AF : 7 %, isoflurane : 11 %) et à la durée (SEVORANE AF : environ 18 minutes, isoflurane : environ 17 minutes) des épisodes ischémiques, au nombre de patients qui présentaient un diagnostic d’infarctus du myocarde (SEVORANE AF : 8 %, isoflurane : 10 %), au temps écoulé avant l’obtention de la stabilité hémodynamique (SEVORANE AF : environ 5 heures, isoflurane : environ 6 heures) ou à l’utilisation de médicaments cardiotoniques (SEVORANE AF : 53 %, isoflurane : 47 %).

#### **Patients devant subir une chirurgie non cardiovasculaire, mais à risque d’ischémie myocardique**

L’association sévoflurane/N<sub>2</sub>O a été comparée à l’association isoflurane/N<sub>2</sub>O pour le maintien de l’anesthésie dans le cadre d’une étude multicentrique menée chez 214 patients qui présentaient un risque léger ou modéré d’ischémie myocardique et qui ont subi une intervention autre que cardiovasculaire sans caractère d’urgence. La concentration moyenne d’anesthésique permettant d’atteindre la CAM était de 0,49 pour les 2 associations. Aucune différence significative sur le plan statistique n’a été observée entre les groupes de traitement en ce qui a trait à l’incidence des variations

hémodynamiques (tachycardie, bradycardie, hypertension, hypotension et ischémie sans anomalie hémodynamique). De même, aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui a trait à l'incidence des épisodes ischémiques myocardiques peropératoires (SEVORANE AF : 6 %, isoflurane : 3 %) et à celle des épisodes ischémiques postopératoires (SEVORANE AF : 10 %, isoflurane : 16 %). Enfin, aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre les groupes de traitement en ce qui a trait à la survenue des effets indésirables liés au traitement par appareil ou en fonction de la terminologie COSTART (SEVORANE AF : 60 %, isoflurane : 61 %). Un seul décès est survenu dans le groupe SEVORANE AF par comparaison à 4 dans le groupe isoflurane. Les chercheurs n'ont associé aucun de ces décès à l'anesthésique utilisé.

### **Anesthésie chez l'enfant**

La concentration de SEVORANE AF nécessaire pour le maintien de l'anesthésie générale est liée à l'âge. Voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique. L'incidence de la bradycardie (plus de 20 battements/min de moins que la normale) est inférieure avec l'administration de SEVORANE AF (3 %) par comparaison à l'halothane (7 %). Le temps de réveil est plus court chez les enfants qui reçoivent SEVORANE AF par rapport à ceux qui reçoivent de l'halothane (12 minutes et 19 minutes, respectivement). L'incidence d'agitation était plus élevée avec SEVORANE AF (208 patients sur 837, ou 25 %) qu'avec l'halothane (114 patients sur 661, ou 17 %).

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale**

- **Toxicité aiguë**

Cinq espèces de laboratoire (rat, souris, lapin, chien et singe) ont été étudiées en vue de déterminer les effets toxiques aigus et la concentration létale médiane du sévoflurane par inhalation et, chez les rongeurs, par les voies orale et parentérale. Les concentrations létales médianes calculées pour une inhalation d'une heure s'échelonnent de 5,8 % chez le rat à 10,6 % chez le lapin. La prolongation de l'exposition a abaissé la CL<sub>50</sub> chez chacune des espèces. Voir Tableau 7.

**Tableau 7 – Résumé des concentrations létales médianes calculées**

Espèces	CL <sub>50</sub> par inhalation	
	1 heure	3 heures
Souris	8,3 %	2,9 %
Rat	5,8 %	2,9 %
Lapin	10,6 %	-
Chien	7,3 %	-
Singe	-	6,8 %

Le sévoflurane n'est pour ainsi dire pas toxique par voie orale (DL<sub>50</sub> : de 10,8 à 24,3 mL/kg) et par voie parentérale (DL<sub>50</sub> : de 6,3 à 11,7 mL/kg). Aucune différence significative entre les réactions des mâles et des femelles au sévoflurane n'a été observée. Les rongeurs nouveau-nés avaient une meilleure tolérance aux expositions aiguës que les adultes.

La dyspnée et la cyanose semblaient être la cause principale du décès à la suite de l'inhalation aiguë de sévoflurane chez toutes les espèces étudiées. Aucune pathologie organique nette associée à l'exposition aiguë au sévoflurane n'a été constatée dans ces études, même aux concentrations létales.

- **Toxicité subchronique**

Les études portant sur l'exposition répétée ont confirmé l'absence de toxicité organique spécifique liée à l'administration de concentrations non létales de sévoflurane. Des rats et des singes ont été exposés pendant des périodes maximales de 3 heures/jour, 3 jours/semaine, pendant 8 semaines à des concentrations s'échelonnant de 0,1 à 1,0 concentration alvéolaire minimale (CAM) (de 0,22 à 2,2 %) et de 1,0 à 2,5 CAM (de 2 à 5 %), respectivement. Des chiens ont été anesthésiés de façon répétée (3 heures/jour, 5 jours/semaine pendant 2 semaines) à des concentrations pouvant atteindre 5 %.

Les chiens et les singes de ces études n'ont présenté aucun signe de stimulation du système nerveux central ou autonome, ni d'arythmie cardiaque ou de dépression cardiorespiratoire inattendue. La bradycardie a été signalée en de rares occasions chez le chien et n'a jamais été observée chez le singe. Les observations cliniques, ainsi que les données hématologiques et anatomopathologiques étaient normales et n'indiquaient aucune réaction indésirable.

### **Cancérogénicité**

Aucune étude du potentiel cancérogène n'a été effectuée.

### **Génotoxicité**

Les études du potentiel mutagène indiquent que le sévoflurane n'est pas mutagène, lorsqu'il a été étudié in vitro et in vivo.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

On n'a observé aucun effet significatif sur les capacités de reproduction des mâles et des femelles à des concentrations pouvant atteindre 1,0 CAM (2,2 %) dans le segment I d'une étude traditionnelle de reproduction. La toxicité générale, se manifestant par des réductions de la prise pondérale, a été

observée chez les mâles à des concentrations supérieures à 0,5 CAM (1,1 %) et à des concentrations supérieures à 0,3 CAM (0,66 %) chez les femelles.

Le poids des fœtus des mères exposées à des doses toxiques (> 0,3 CAM) était légèrement moins élevé, et on a constaté une augmentation des variations squelettiques à la concentration la plus élevée, phénomène fréquent chez cette espèce.

Les études portant sur la toxicité du développement (segments II et III) chez le rat indiquent que le sévoflurane n'a pas de toxicité sélective sur le développement. Tout comme ce qui avait été observé au cours de l'étude de reproduction chez le rat, on n'a noté des réductions des poids fœtal et néonatal et une augmentation des variations squelettiques qu'aux concentrations entraînant une toxicité maternelle, soit 1,0 CAM (2,2 %). Aucun effet sur la viabilité, le comportement ou la capacité de reproduction des petits n'a été observé.

Chez le lapin, on n'a constaté aucune toxicité sur le développement aux concentrations entraînant une toxicité maternelle pouvant atteindre 1,0 CAM (1,8 %).

Des études menées chez des rongeurs ont montré que l'utilisation d'anesthésiques durant la période de croissance rapide du cerveau ou la synaptogenèse 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 3 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 5 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.

## **Toxicologie pour l'inhalation**

- **Composé A**

Chez le rat Wistar, la CL<sub>50</sub> du composé A était de 1 050 à 1 090 ppm chez les animaux exposés pendant 1 heure et de 400 à 420 ppm chez les animaux exposés pendant 3 heures (concentrations létales médianes d'environ 1 070 et de 330 à 490 ppm, respectivement). Chez des rats exposés à 30, à 60 ou à 120 ppm du composé A dans le cadre d'une étude de toxicité chronique de 8 semaines (24 expositions à raison de 3 heures/exposition), on n'a noté aucun signe de toxicité autre qu'une perte pondérale chez les femelles au dernier jour de l'étude.

Des rats Sprague-Dawley ont reçu, par inhalation nasale dans un circuit ouvert, 25, 50, 100 ou 200 ppm (de 0,0025 à 0,02 %) du composé A seul ou en association avec du sévoflurane à 2,2 %. Les groupes témoins ont été exposés à l'air ambiant. La dose-seuil, à laquelle il était possible d'observer des modifications réversibles des paramètres urinaires et cliniques signalant des lésions rénales (augmentations liées à la concentration de l'azote uréique du sang [BUN], de la créatinine, du glucose, des rapports protéines:créatinine et N-acétyl-glucosamidase [NAG]:créatinine), était de 114 ppm du composé A. Les lésions histologiques étaient réversibles, comme l'indiquaient les examens

histologiques et les indicateurs de l'analyse urinaire (cétone, sang occulte, glucose, rapports NAG:créatinine et protéines:créatinine).

Étant donné que l'absorption des anesthésiques par inhalation chez les petits rongeurs est considérablement plus grande que chez l'être humain, on peut s'attendre à trouver des quantités plus élevées du médicament, du composé A (produit de dégradation du sévoflurane) ou du 2-bromo-2-chloro-1,1-difluoro éthylène (BCDFE) [produit de dégradation et métabolite de l'halothane] chez ces animaux. En outre, l'activité de l'enzyme clé ( $\beta$ -lyase) qui participe à la néphrotoxicité de l'haloalcène est 10 fois plus élevée chez le rat que chez l'homme.

En milieu clinique, la concentration la plus élevée du composé A dans le circuit d'anesthésie comprenant de la chaux sodée comme absorbeur de CO<sub>2</sub> était de 15 ppm chez les enfants et de 32 ppm chez les adultes. Cependant, des concentrations pouvant atteindre 61 ppm ont été observées chez des patients dont le circuit d'anesthésie faisait appel au Baralyme® comme absorbeur de CO<sub>2</sub>, sans que l'on puisse constater de signe de perturbation de la fonction rénale.

- **Composé B**

En milieu clinique, la concentration du composé B décelée dans le circuit d'anesthésie n'a pas dépassé 1,5 ppm. L'inhalation du composé B à des concentrations pouvant atteindre 2 400 ppm (0,24 %) pendant 3 heures n'a donné lieu à aucune réaction indésirable sur les paramètres rénaux ni sur l'histologie tissulaire chez le rat Wistar.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### PrSEVORANE® AF

#### sévoflurane, liquide volatil

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **SEVORANE AF**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **SEVORANE AF** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- SEVORANE AF ne doit être administré que par des professionnels de la santé formés dans l'utilisation d'anesthésiques généraux.
- SEVORANE AF doit être utilisé uniquement dans un contexte médical où l'on peut assurer une surveillance et des soins appropriés.

#### Pourquoi utilise-t-on SEVORANE AF?

- SEVORANE AF est utilisé chez les adultes et les enfants pour les endormir pendant la chirurgie (anesthésie générale).

#### Comment SEVORANE AF agit-il?

SEVORANE AF contient du sévoflurane (ingrédient médicamenteux), qui fait partie d'un groupe de médicaments appelés anesthésiques généraux. Le sévoflurane est un liquide qui, lorsqu'il est mis dans un appareil particulier, se transforme en gaz. Ce gaz se mélange à l'oxygène que vous respirez pendant l'intervention chirurgicale. SEVORANE AF agit en réduisant temporairement l'activité du système nerveux central de l'organisme. Cela entraîne une perte de conscience, un relâchement des muscles et la perte de sensation afin que l'intervention chirurgicale puisse être pratiquée sans douleur et sans souffrance.

#### Quels sont les ingrédients de SEVORANE AF?

Ingrédient médicamenteux : sévoflurane

Ingrédients non médicamenteux : aucun

**SEVORANE AF se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Liquide volatil : 99,9875 % v/v

**N'utilisez pas SEVORANE AF dans les cas suivants :**

- si vous présentez une allergie au sévoflurane ou à tout autre anesthésique général;
- si vous avez déjà présenté des problèmes au foie, une jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), une fièvre inexplicée ou certains types de réactions inflammatoires après avoir reçu un anesthésique général;
- si vous ou un membre de votre famille avez déjà présenté une hyperthermie maligne (réaction grave, parfois mortelle, à l'anesthésie faisant en sorte que la température du corps devient dangereusement élevée et que les muscles se contractent);
- si l'on vous a dit que vous ne devriez pas subir d'anesthésie générale.

**Consultez votre professionnel de l'anesthésie avant l'intervention chirurgicale, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez-le de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- si vous êtes difficile à intuber (introduction d'un tube dans la gorge pour vous aider à respirer);
- si vous avez des problèmes aux reins ou au foie;
- si vous avez des problèmes cardiaques;
- si vous souffrez d'une maladie neuromusculaire, comme la dystrophie musculaire de Duchenne;
- si vous avez des antécédents de convulsions ou de crises épileptiques;
- si vous avez un trouble mitochondrial;
- si vous êtes enceinte;
- si vous allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant 48 heures après avoir reçu SEVORANE AF.

**Autres mises en garde**

Une fois que vous avez cessé de recevoir SEVORANE AF, vous devriez vous réveiller en quelques minutes. Comme avec d'autres anesthésiques, vous pourriez constater de légères modifications de votre humeur. Celles-ci peuvent persister pendant plusieurs jours à la suite de l'administration de SEVORANE AF. Informez votre professionnel de la santé si ces modifications s'aggravent.

**Maladie de Pompe et syndrome de Down :** Si votre enfant est atteint de la maladie de Pompe ou du syndrome de Down, il est important d'en informer son professionnel de la santé avant qu'il lui administre SEVORANE AF.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** Après avoir reçu SEVORANE AF, attendez de voir comment vous vous sentez avant de prendre le volant ou d'utiliser des machines. Il peut s'écouler un certain temps avant que vous soyez complètement alerte.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec SEVORANE AF :**

- alcool;
- benzodiazépines (un type de sédatifs);
- inhibiteurs calciques (médicaments utilisés pour traiter une tension artérielle élevée ou un trouble cardiaque);
- isoniazide (antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose);
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) non sélectifs (un type d'antidépresseurs);
- opioïdes (médicaments contre la douleur).

Informez votre professionnel de la santé de tout antécédent d'interactions médicamenteuses. Votre professionnel de la santé prendra les mesures nécessaires en fonction de votre situation.

### **Comment SEVORANE AF s'administre-t-il?**

SEVORANE AF vous sera toujours administré par un professionnel de la santé formé dans l'utilisation d'anesthésiques généraux.

### **Dose habituelle**

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de SEVORANE AF, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SEVORANE AF?**

Après avoir reçu SEVORANE AF, vous ou votre enfant pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires au moment du réveil peuvent comprendre :

- l'agitation;
- l'augmentation de la toux;
- les nausées;
- les vomissements;
- les frissons;
- les étourdissements.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Hypotension</b> : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère (peut se manifester lorsqu'on passe de la position couchée ou assise à la position debout)		√	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Problèmes de rythme cardiaque</b> : modifications des battements cardiaques (lents ou rapides)		√	
<b>Hypertension</b> : maux de tête, étourdissements, essoufflement		√	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Problèmes de respiration</b> : difficulté à respirer/étouffement, respiration sifflante		√	
<b>Taux de sucre élevé dans le sang</b> : besoin fréquent d'uriner, de boire et de manger		√	
<b>INCONNU</b>			
<b>Réaction allergique</b> : éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler			√
<b>Problèmes au foie</b> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
<b>Hyperthermie maligne</b> : fièvre soudaine, raideurs, douleurs et faiblesse musculaire			√
<b>Convulsions ou crises convulsives</b>			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation**

SEVORANE AF sera conservé par votre professionnel de la santé.

### **Pour en savoir plus sur SEVORANE AF :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), le site Web du fabricant ([www.abbvie.ca](http://www.abbvie.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision le 13 mai 2021.