

MONOGRAPHIE

Pr SUPRANE
(desflurane, USP) 100 % v/v
Liquide pour inhalation

Anesthésique par inhalation

Corporation Baxter
Mississauga (Ontario)
L5N 0C2

Date de révision :
13 mars 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 160822

Baxter et Suprane sont des marques de commerce déposées de Baxter International Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	21
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
CONSERVATION ET STABILITÉ	26
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	26
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	37
BIBLIOGRAPHIE	46
PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS	49

Pr SUPRANE
(desflurane, USP)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	Liquide volatil, 100 % v/v (desflurane, USP)	Aucun

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

SUPRANE (desflurane) est un anesthésique par inhalation indiqué pour le maintien de l'anesthésie générale à la suite de l'induction de l'anesthésie par des agents différents de SUPRANE (desflurane) chez l'adulte.

SUPRANE (desflurane) n'est pas recommandé pour l'induction de l'anesthésie au moyen d'un masque chez l'adulte en raison de l'incidence élevée des effets secondaires modérés et graves qu'il peut entraîner sur les voies respiratoires supérieures (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Personnes âgées (> 65 ans)

Plus l'âge du patient est élevé, plus la concentration alvéolaire minimale (CAM) de SUPRANE (desflurane) diminue. La dose doit être ajustée en conséquence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Populations particulières, Personnes âgées**).

Enfants

SUPRANE (desflurane) est un anesthésique par inhalation indiqué pour le maintien de l'anesthésie générale à la suite de l'induction de l'anesthésie par des agents différents de SUPRANE (desflurane) et de l'intubation endotrachéale subséquente en pédiatrie.

SUPRANE (desflurane) n'est pas recommandé pour l'induction de l'anesthésie au moyen d'un masque chez l'enfant en raison de l'incidence élevée des effets secondaires modérés et graves qu'il peut entraîner sur les voies respiratoires supérieures (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Populations particulières, Enfants, et EFFETS INDÉSIRABLES**).

CONTRE-INDICATIONS

- Présence d'une contre-indication à l'anesthésie générale.
- Sensibilité connue à SUPRANE (desflurane), à d'autres anesthésiques halogénés ou à une composante du contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie.
- Patients présentant des antécédents d'hépatite due à un anesthésique halogéné par inhalation ou chez qui est apparue une dysfonction hépatique, un ictère ou une fièvre inexpliquée, une leucocytose, ou une éosinophilie à la suite d'une administration d'un anesthésique halogéné (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Action hépatique, biliaire et pancréatique**).
- Sensibilité génétique connue ou soupçonnée à l'hyperthermie maligne ou antécédents d'hyperthermie maligne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Hyperthermie maligne (HM)**).
- Le desflurane est contre-indiqué en tant qu'agent d'induction par inhalation chez les enfants en raison d'une forte incidence de toux, d'apnée volontaire et d'apnée involontaire, de laryngospasme et d'augmentation des sécrétions (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Enfants**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Importantes mises en garde et précautions d'emploi

- Le produit doit être administré uniquement par des personnes qualifiées ayant reçu une formation en anesthésie générale à l'aide d'un vaporisateur spécialement conçu pour l'utilisation de SUPRANE (desflurane) dans des établissements munis de l'équipement adéquat (voir la section **Généralités** ci-après).
- SUPRANE (desflurane) peut réagir avec les absorbeurs de dioxyde de carbone desséchés et produire du monoxyde de carbone susceptible d'entraîner des taux élevés de carboxyhémoglobine (voir la section **Généralités** ci-après).
- SUPRANE (desflurane) peut déclencher une hyperthermie maligne chez les personnes prédisposées et des issues fatales ont été signalées (voir la section **Hyperthermie maligne** ci-après).
- SUPRANE (desflurane) peut entraîner une hyperkaliémie péri-opératoire chez les patients présentant des troubles neuromusculaires (voir la section **Hyperkaliémie péri-opératoire** ci-

après).

- Chez les enfants, SUPRANE (desflurane) n'est pas recommandé pour l'induction d'anesthésie en raison des effets indésirables modérés et graves touchant les voies respiratoires supérieures observés lors des essais cliniques (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Populations particulières, Enfants**).

Généralités

SUPRANE (desflurane) devrait être administré uniquement par des personnes qualifiées en administration d'anesthésie générale à l'aide d'un vaporisateur spécialement conçu pour l'utilisation de SUPRANE (desflurane) et réservé à cette fin. Ces personnes doivent avoir à leur portée du matériel et de l'équipement destinés au maintien des voies respiratoires, à la ventilation assistée, à l'oxygénation et au rétablissement de la circulation. L'hypotension et la dépression respiratoire s'accroissent avec la profondeur de l'anesthésie.

Emploi sécuritaire des absorbeurs de CO₂

SUPRANE (desflurane) peut réagir avec les absorbeurs de dioxyde de carbone (CO₂) desséchés et produire du monoxyde de carbone susceptible d'entraîner des taux élevés de carboxyhémoglobine chez certains patients. En pratique clinique, on a signalé des cas de carboxyhémoglobémie associés à l'utilisation de SUPRANE (desflurane). Ces rapports de cas semblent indiquer que la chaux barytée et la chaux sodée de l'absorbeur de CO₂ se dessèchent lorsque les gaz frais passent au travers de la cartouche à des débits élevés pendant plusieurs heures ou plusieurs jours. Lorsqu'un clinicien soupçonne que l'absorbeur de CO₂ est desséché, il doit remplacer le contenu de la cartouche avant d'administrer SUPRANE (desflurane). L'indicateur de couleur de la plupart des absorbeurs de CO₂ ne change pas nécessairement en réponse à la dessiccation. Par conséquent, l'absence d'un changement de couleur important ne doit pas être interprétée comme la garantie d'une bonne hydratation. Les absorbeurs de CO₂ doivent être remplacés régulièrement, quel que soit l'état de l'indicateur de couleur.

À l'instar d'autres agents anesthésiques par inhalation, il est préférable d'utiliser des agents absorbant le CO₂ sans bases fortes.

SUPRANE (desflurane) est déconseillé pour l'induction de l'anesthésie au moyen d'un masque, car il entraîne une forte incidence de laryngospasme, de toux, d'apnée volontaire et d'apnée involontaire, d'augmentation des sécrétions et de désaturation en oxyhémoglobine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Comme c'est le cas pour tout autre anesthésique par inhalation, l'utilisation de SUPRANE (desflurane) diminue proportionnellement la concentration des autres gaz administrés concurremment, y compris l'oxygène (O₂). Par exemple, l'ajout de 10 % de SUPRANE (desflurane) à

un mélange de 70 % d'oxyde de diazote (N₂O) et de 30 % d'oxygène (O₂) réduit la concentration d'oxygène à 27 %.

L'oxyde de diazote diminue la concentration inspirée de SUPRANE (desflurane) requise pour atteindre la profondeur d'anesthésie désirée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Tableau 6**).

Système cardiovasculaire

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre SUPRANE (desflurane) à des patients prédisposés. Comme les autres agents anesthésiques par inhalation, SUPRANE (desflurane) peut allonger l'intervalle QT chez les adultes et les enfants. Cet effet est exacerbé par certaines affections ou certains médicaments reçus en concomitance par le patient.

Chez des volontaires en bonne santé, en l'absence d'administration concomitante de N₂O et/ou d'opioïde, des augmentations successives et soudaines de la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration peuvent causer des augmentations passagères de l'activité sympathique et par conséquent de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Les modifications hémodynamiques sont plus courantes à des concentrations ≥ 6 % et plus importantes lorsque l'augmentation des concentrations se fait par paliers plus espacés (≥ 1 %) et plus rapides. En l'absence de traitement et sans augmentation subséquente de la concentration de SUPRANE (desflurane), ces augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle se sont stabilisées après environ 4 minutes. À cette nouvelle valeur plus élevée de la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration, la pression artérielle est susceptible d'être plus faible et la fréquence cardiaque, plus élevée qu'à la valeur inférieure précédente de la concentration d'équilibre de SUPRANE (desflurane). Ces augmentations passagères de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sont moins importantes si la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration est augmentée de 1 % (ou moins) à la fois. Cependant, si la concentration de fin d'expiration de SUPRANE (desflurane) est augmentée de nouveau rapidement durant une période passagère où la fréquence cardiaque et la pression artérielle augmentent, celles-ci peuvent augmenter davantage. L'administration de médicaments sympatholytiques (fentanyl, alfentanil, esmolol, clonidine) avant une augmentation soudaine de la concentration de SUPRANE (desflurane) atténue ou bloque l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. La stimulation sympathique n'est pas émoussée par la lidocaïne, intraveineuse ou endotrachéale, ni par le propofol intraveineux (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Lorsque SUPRANE (desflurane) est utilisé en pratique clinique, il convient de prêter attention aux points suivants :

- Chez les patients atteints ou qui courent le risque d'être atteints de coronaropathie, il est important de maintenir l'hémodynamique normale pour éviter une ischémie du myocarde. Des hausses marquées du pouls, de la tension artérielle moyenne et des niveaux d'épinéphrine et de noradrénaline sont associées à une augmentation rapide des

concentrations de desflurane. Il est déconseillé d'utiliser SUPRANE (desflurane) comme seul anesthésique chez les patients atteints ou présentant un risque de coronaropathie ou chez des patients pour qui des augmentations de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle sont indésirables. Chez les patients atteints de coronaropathie, une induction rapide de l'anesthésie avec SUPRANE (desflurane) employé comme seul anesthésique et sans administration concomitante d'opioïde, a été associée à une incidence accrue d'ischémie myocardique. Chez ces patients, lorsque SUPRANE (desflurane) est administré conjointement avec des opioïdes pour le maintien de l'anesthésie, l'incidence d'ischémie n'est pas différente de celle associée à l'utilisation d'autres anesthésiques. Par conséquent, lorsque SUPRANE (desflurane) doit être administré à des patients atteints de coronaropathie, il doit l'être toujours en association avec d'autres médicaments, comme des opioïdes ou des hypnotiques intraveineux, et ne doit pas être utilisé pour l'induction (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

- Pour modifier la profondeur de l'anesthésie, il faut éviter d'augmenter rapidement la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration; celle-ci devrait être augmentée de 1 % ou moins à la fois. Il n'est pas nécessaire d'administrer des concentrations de SUPRANE (desflurane) beaucoup plus élevées que la concentration de fin d'expiration désirée (technique de « surpressurisation »), du fait de la faible solubilité de SUPRANE (desflurane) dans le sang et les tissus et de la rapidité de l'équilibre résultant entre la concentration alvéolaire et les concentrations administrées et inspirées; les augmentations passagères et autolimitatives de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle peuvent ainsi être évitées.
- Durant le maintien de l'anesthésie, les augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle qui se produisent consécutivement à des augmentations successives et rapides de la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration n'indiquent pas nécessairement que l'anesthésie est inadéquate. Les changements dus à l'activité sympathique se rétablissent après environ 4 minutes. Par contre, des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle qui se produisent en l'absence de modification de la concentration de SUPRANE (desflurane), ou avant une augmentation rapide de celle-ci, peuvent indiquer que l'anesthésie n'est pas suffisamment profonde. Dans de tels cas, des augmentations successives de 0,5 % à 1,0 % de la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration peuvent atténuer ces signes d'anesthésie peu profonde, comme peut également le faire l'administration concomitante d'analgésiques. Si ces augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle persistent, il convient de rechercher d'autres causes.

Il n'existe aucune donnée sur les effets cardiovasculaires de SUPRANE (desflurane) chez les patients hypovolémiques et hypotendus.

Système endocrinien et métabolisme

Comme pour les autres anesthésiques halogénés, il se produit une certaine élévation péropératoire de la glycémie. Il faut tenir compte de ce facteur, surtout chez les patients diabétiques. (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats biologiques et hématologiques.**)

Hyperthermie maligne (HM) :

L'anesthésie induite par SUPRANE (desflurane) est contre-indiquée chez les sujets prédisposés à l'HM. Chez les patients prédisposés, une anesthésie au SUPRANE (desflurane) peut déclencher un hypermétabolisme squelettique et musculaire qui entraîne une demande en oxygène élevée ainsi que l'apparition du syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne. Ce syndrome se manifeste par l'hypercapnie et peut inclure une rigidité musculaire, une tachycardie, une tachypnée, une cyanose, de l'arythmie et une pression artérielle instable. Certains de ces signes non spécifiques peuvent également apparaître durant une anesthésie légère, une hypoxie aiguë, une hypercapnie et une hypovolémie. Une augmentation du métabolisme général peut se traduire par une élévation de la température (la température peut s'accroître rapidement au début ou à la fin de l'épisode, mais elle n'est généralement pas le premier signe d'une augmentation du métabolisme) et par un usage accru du système d'absorption du CO₂ (cartouche chaude). La PaCO₂ et le pH peuvent diminuer, et une hyperkaliémie ainsi qu'une acidose peuvent également survenir. Le traitement comprend l'interruption de l'anesthésie au SUPRANE (desflurane), l'administration intraveineuse de dantrolène sodique et le recours à un traitement de soutien. Celui-ci consiste à faire tous les efforts nécessaires pour ramener la température corporelle à la normale, à recourir au besoin à une assistance respiratoire et circulatoire et à traiter tout déséquilibre hydro-électrolytique et acido-basique. Une insuffisance rénale peut survenir par la suite, et le débit urinaire doit être maintenu et surveillé dans la mesure du possible. L'issue fatale liée à l'hyperthermie maligne a été signalée pour le desflurane.

Phéochromocytome/neuroblastome : Il n'existe pas à l'heure actuelle de données suffisantes sur l'utilisation de SUPRANE (desflurane) chez les patients présentant un phéochromocytome ou un neuroblastome. SUPRANE (desflurane) pouvant provoquer une stimulation du système nerveux sympathique, son emploi est déconseillé chez les patients atteints de ces affections (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**).

Action hépatique, biliaire et pancréatique

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

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

Bien qu'on ignore le mécanisme de ces réactions, des données provenant d'études sur l'halothane portent à croire que le métabolisme par le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) catalyse la formation d'haptènes trifluoroacétylés, qui peuvent jouer le rôle d'antigènes cibles dans le mécanisme de l'hépatite induite par l'halothane. Bien que d'autres anesthésiques halogénés soient possiblement métabolisés à un moindre degré par le système CYP2E1 (20 % pour l'halothane comparativement à 0,01 % pour le desflurane), les lésions hépatiques signalées présentent des similitudes avec celles associées à l'halothane.

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

Neurologie

Bien que le réveil après l'administration de desflurane s'effectue généralement en quelques minutes, l'effet sur les facultés intellectuelles au cours des deux ou trois jours suivant l'anesthésie n'a pas été étudié. Comme avec d'autres anesthésiques, de légères modifications de l'humeur peuvent persister pendant plusieurs jours suivant l'administration. On doit mentionner aux patients que, pendant un certain temps après l'anesthésie générale, ils doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils s'adonnent à des activités nécessitant une attention particulière, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machinerie lourde, puisque leur vigilance peut être amoindrie.

Considérations péri-opératoires

Comme pour tous les anesthésiques halogénés, une administration répétée sur une courte période doit s'effectuer avec prudence.

Le réveil étant rapide avec SUPRANE (desflurane), comme pour tout autre anesthésique à action rapide, il est particulièrement important que le patient bénéficie d'une analgésie adéquate à la fin de l'intervention ou dès son arrivée dans l'unité de soins post-anesthésiques. Il est possible qu'un réveil rapide douloureux soit associé à un état d'agitation, en particulier chez les enfants.

La respiration et la fonction cardiovasculaire doivent être étroitement surveillées et assistées au besoin.

On ne dispose pas d'information sur les effets du desflurane, à la suite d'une anesthésie, sur la capacité de conduire une automobile ou d'opérer toute machinerie lourde. Cependant, il faut aviser les patients que leur capacité à s'adonner à de telles tâches peut être altérée après une anesthésie générale.

Hyperkaliémie péri-opératoire : L'utilisation d'agents anesthésiques par inhalation, y compris le desflurane, a été associée à de rares élévations des taux sériques de potassium qui ont entraîné des arythmies cardiaques, parfois mortelles, au cours de la période post-opératoire. Les patients qui présentent des dystrophies musculaires latentes ou manifestes, 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 créatinine kinase et, dans certains cas, des changements urinaires qui correspondent à une myoglobulinurie. Malgré la similarité des symptômes qui semblent indiquer une hyperthermie maligne, aucun de ces patients n'a présenté de signes ou de symptômes de rigidité musculaire ou d'hypermétabolisme. Une intervention précoce et énergique pour traiter l'hyperkaliémie et les arythmies résistantes est recommandée, ainsi qu'une évaluation ultérieure du patient en vue de déterminer la présence d'une maladie neuromusculaire latente.

Neurochirurgie : En raison du petit nombre de patients étudiés, l'innocuité de SUPRANE (desflurane) n'a pas pu être établie, et son emploi en neurochirurgie est donc déconseillé (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Populations particulières

Grossesse : En raison du nombre limité de patientes ayant fait l'objet d'études, l'innocuité de SUPRANE (desflurane) n'a pas encore été établie pour les interventions obstétriques. Les anesthésiques volatils par inhalation comme SUPRANE (desflurane) inhibent la contraction utérine et réduisent le débit sanguin utéroplacentaire.

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de SUPRANE (desflurane) chez les femmes enceintes. SUPRANE (desflurane) n'est pas recommandé chez les femmes enceintes à moins que les bienfaits l'emportent sur les risques.

Allaitement : On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de SUPRANE (desflurane) chez les femmes qui allaitent. SUPRANE (desflurane) n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent à moins que les bienfaits l'emportent sur les risques.

Enfants : SUPRANE (desflurane) est contre-indiqué pour l'induction de l'anesthésie en pédiatrie à cause de l'incidence élevée des effets indésirables modérés et graves touchant les voies respiratoires supérieures, notamment la toux (72 %), l'apnée volontaire (63 %), le laryngospasme (50 %), la désaturation en oxyhémoglobine ($SpO_2 < 90 \%$) (26 %) et les sécrétions accrues (21 %) observés lors des essais cliniques. Après l'induction de l'anesthésie par des agents différents de SUPRANE

(desflurane) et l'intubation trachéale subséquente, SUPRANE (desflurane) est indiqué pour le maintien de l'anesthésie chez les enfants.

La prudence s'impose lorsqu'on utilise le desflurane chez les enfants atteints d'asthme ou présentant des antécédents récents d'infection des voies respiratoires supérieures en raison de la possibilité d'un rétrécissement des voies respiratoires et de l'augmentation de la résistance des voies respiratoires.

En pédiatrie, SUPRANE (desflurane) ne doit pas être utilisé pour le maintien de l'anesthésie chez les patients non intubés à cause de l'incidence accrue d'effets indésirables respiratoires, y compris la toux, le laryngospasme et les sécrétions, particulièrement avec le retrait d'un masque laryngé (LMA) sous anesthésie profonde chez les patients âgés de six ans ou moins. L'innocuité de SUPRANE (desflurane) n'a pas été étudiée en pédiatrie chez des patients non intubés âgés de moins de deux ans à cause de l'incidence accrue d'effets respiratoires observés dans le groupe d'âge des 2 à 16 ans.

Chez les enfants, la concentration alvéolaire minimale (CAM) de SUPRANE (desflurane) est plus élevée que celle des jeunes adultes (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Plusieurs ouvrages publiés ont fait état d'une agitation fréquente chez les enfants au moment du réveil à la suite d'une anesthésie réalisée avec SUPRANE (desflurane). Il n'a pas été établi si cette agitation est associée à l'utilisation de SUPRANE (desflurane) ou à la transition rapide de l'anesthésie à la reprise de conscience.

Personnes âgées (> 65 ans) : La CAM des patients âgés correspond à environ 70 % de la dose adulte dans 100 % d'oxygène et à environ 40 % de la dose adulte dans 60 % d'oxyde de diazote (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 6**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus graves signalés sont, par ordre alphabétique, l'apnée involontaire, l'arrêt cardiaque, le bronchospasme, la dépression respiratoire, l'hyperkaliémie, l'hyperthermie maligne, l'hypotension et l'insuffisance hépatique.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 10 %) sont la toux, les nausées, les vomissements, l'hypersécrétion salivaire et la désaturation en oxyhémoglobine.

Tous les effets indésirables énoncés dans cette section peuvent nécessiter un diagnostic clinique ou un traitement.

Effets médicamenteux indésirables lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les

données concernant les effets indésirables du médicament issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.

L'information sur les effets indésirables a été obtenue au cours d'essais cliniques contrôlés. Ces essais ont porté sur une variété de prémédications, sur l'administration d'autres anesthésiques ainsi que sur des interventions chirurgicales de durée diverse. Sur les 1 843 patients exposés à SUPRANE (desflurane) dans le cadre des essais cliniques, 1 209 ont été observés afin d'évaluer l'incidence des effets indésirables mentionnés ci-dessous. De ce nombre, 370 adultes et 152 enfants ont reçu SUPRANE (desflurane) comme seul anesthésique d'induction et 687 patients ont reçu SUPRANE (desflurane) comme principal anesthésique de maintien. Les fréquences traduisent le pourcentage de patients présentant l'effet indésirable en question et chaque patient a été compté une fois pour chaque type d'effet indésirable. Ces effets sont énumérés par système organique, puis par ordre de fréquence décroissante.

**Tableau 1 – Effets indésirables survenus en cours de traitement et dont l'incidence est $\geq 1\%$
– Induction (utilisation comme anesthésique administré par masque)**

Induction (utilisation comme anesthésique administré par masque)			
Classification par système organique	Effet indésirable (Terme privilégié par le MedDRA)	Incidence (%)	
		Patients adultes (n = 370)	Enfants (n = 152)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	Sécrétions accrues	9	21
INFECTIONS ET INFESTATIONS	Pharyngite	4	–
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	Apnée volontaire	27	63
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX	Toux	34	72
	Apnée involontaire	15	–
	Laryngospasme	8	50
	Désaturation en oxyhémoglobine (SpO ₂ < 90 %)	8	26
	Bronchospasme	–	3

**Tableau 2 – Effets indésirables survenus en cours de traitement et dont l'incidence est $\geq 1\%$
– Maintien ou réveil**

Maintien ou réveil (Incidence $\geq 1\%$)		
Classification par système organique	Effet indésirable (Terme privilégié par le MedDRA)	Incidence (%)
		Patients adultes et enfants* (n = 687)
TROUBLES CARDIAQUES	Bradycardie	1
	Hypertension	1
	Arythmie nodale	1
	Tachycardie	1
TROUBLES DE LA VUE	Conjonctivite (hyperémie conjonctivale)	2
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	Nausées	27
	Vomissements	16
	Hypersalivation	1
INFECTIONS ET INFESTATIONS	Pharyngite	1
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	Maux de tête	1
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	Apnée volontaire	2
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASINAUX	Apnée involontaire	7
	Toux plus importante	4
	Laryngospasme	3

* Comprend les données concernant les patients intubés en pédiatrie

**Tableau 3 – Effets indésirables survenus en cours de traitement et dont l'incidence est > 1 %
– Maintien chez des patients non intubés en pédiatrie**

Maintien chez des patients non intubés en pédiatrie (masque facial ou LMA; n = 300) Tous les effets respiratoires* (> 1 % pour tous les patients en pédiatrie)				
	Tous les âges (n = 300)	2-6 ans (n = 150)	7-11 ans (n = 81)	12-16 ans (n = 69)
Tout effet respiratoire	39 %	42 %	33 %	39 %
Obstruction des voies respiratoires	4 %	5 %	4 %	3 %
Apnée volontaire	3 %	2 %	3 %	4 %
Toux	26 %	33 %	19 %	22 %
Laryngospasme	13 %	16 %	7 %	13 %
Sécrétion	12 %	13 %	10 %	12 %
Désaturation non spécifique	2 %	2 %	1 %	1 %

* Effets respiratoires mineurs, modérés et graves

Effets indésirables du médicament peu fréquents durant les essais cliniques (< 1 %)

Effets indésirables survenus en cours de traitement, dont l'incidence est inférieure à 1 %, signalés chez au moins trois patients, sans égard à l'intensité (n = 1 843)

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde, ischémie du myocarde, arythmie, bigéminie

Troubles généraux : fièvre

Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os : myalgie

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles psychiatriques : agitation

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypoxie, asthme, dyspnée

Peau et annexes : prurit

Troubles vasculaires : vasodilatation, hémorragie

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** pour obtenir des renseignements sur l'usage pédiatrique et l'hyperthermie maligne.

Anomalies des résultats biologiques et hématologiques

Comme pour les autres anesthésiques, des élévations passagères de la glycémie et du nombre de globules blancs peuvent se produire. Des résultats anormaux de la fonction hépatique ont été signalés chez moins de 1 % des patients. Exceptionnellement, des cas d'hépatite ont été relevés.

Effets indésirables signalés pendant la pharmacovigilance

Outre les effets indésirables survenus en cours de traitement et constatés au cours d'essais cliniques, les effets indésirables ci-dessous ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Ces effets indésirables sont énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA, puis selon le terme privilégié par ordre de gravité.

Troubles sanguins et lymphatiques : coagulopathie

Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperkaliémie, hypokaliémie, acidose métabolique

Troubles du système nerveux : convulsion

Troubles de la vue : ictère oculaire

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, torsade de pointes, insuffisance ventriculaire, hypokinésie ventriculaire, fibrillation auriculaire

Troubles vasculaires : hypertension maligne, hémorragie, hypotension, choc

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, détresse respiratoire, bronchospasme, hémoptysie

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite aiguë, douleur abdominale

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique, nécrose hépatique, hépatite, hépatite cytolytique, cholestase, ictère, anomalie de la fonction hépatique, trouble hépatique

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : urticaire, érythème

Troubles musculo-squelettiques, des tissus conjonctifs et des os : rhabdomyolyse

Troubles généraux et réactions au point d'administration : hyperthermie maligne, asthénie, malaise

Évaluations : modification de l'onde ST-T à l'électrocardiogramme, inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, augmentation des taux de transaminases, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux sanguin de bilirubine, anomalie des tests de la coagulation, augmentation du taux d'ammoniac

Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention* : étourdissements, migraine, tachyarythmie, palpitations, brûlures oculaires, cécité transitoire, encéphalopathie, kératite ulcéreuse, hyperémie oculaire, diminution de l'acuité visuelle, irritation oculaire, douleur oculaire, fatigue, exposition accidentelle, sensation de brûlure cutanée, erreur d'administration du médicament

* Toutes les réactions énumérées dans cette classification par système organique consistaient en des expositions accidentelles de personnes qui n'étaient pas des patients.

Allongement de l'intervalle QT

SUPRANE (desflurane), comme les autres anesthésiques par inhalation, peut causer un allongement de l'intervalle QT. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**, **Système cardiovasculaire**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

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

Aperçu

La concentration alvéolaire minimale (CAM) du desflurane diminue en cas d'administration concomitante de N₂O, de fentanyl intraveineux ou de midazolam intraveineux. Le desflurane potentialise les effets des myorelaxants courants.

Interactions avec d'autres médicaments

Concentration d'autres gaz : La CAM du desflurane diminue en cas d'administration concomitante de N₂O (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Tableau 6**).

Relaxants neuromusculaires : SUPRANE (desflurane) renforce l'effet des relaxants neuromusculaires dépolarisants et non dépolarisants. Par comparaison avec une anesthésie au moyen d'oxyde de diazote et d'opioïde, les besoins en agents dépolarisants et non dépolarisants se trouvent réduits de 30 % et 50 %, respectivement, durant l'anesthésie au desflurane. Les concentrations anesthésiques de desflurane à l'état d'équilibre diminuent la DE95 de la succinylcholine d'environ 30 %, et celle de l'atracurium et du pancuronium d'environ 50 % comparativement à une anesthésie par N₂O/opioïde. Les doses de pancuronium, d'atracurium, de suxaméthonium et de vécuronium nécessaires pour produire une dépression de 95 % de la transmission neuromusculaire (DE95) à différentes concentrations de desflurane sont énumérées au tableau 4. La DE95 du vécuronium est de 14 % inférieure avec le desflurane par rapport à l'isoflurane. De plus, le réveil à la suite d'un blocage neuromusculaire est plus lent avec le desflurane qu'avec l'isoflurane.

Tableau 4 – Dose (mg/kg) de myorelaxant causant une dépression de 95 % de la transmission neuromusculaire

Concentration de desflurane	Pancuronium	Atracurium	Suxaméthonium	Vécuronium
0,65 CAM 60 % de N ₂ O/O ₂	0,026	0,133	N/D	N/D
1,25 CAM 60 % de N ₂ O/O ₂	0,018	0,119	N/D	N/D
1,25 CAM 100 % d'O ₂	0,022	0,120	0,360	0,019

N/D – Aucune donnée disponible

Sédatifs et analgésiques : Les patients anesthésiés avec différentes concentrations de desflurane (administrées sous forme de desflurane/oxygène seul), qui ont reçu des doses croissantes de fentanyl intraveineux ou de midazolam intraveineux, ont montré une réduction des besoins en anesthésiques ou de la CAM. Les résultats sont présentés au tableau 5. Il est possible que d'autres opioïdes et des sédatifs aient des effets semblables sur la CAM.

Tableau 5 – Effet du fentanyl ou du midazolam sur la CAM du desflurane

Médicaments	CAM (%)*	Réduction de la CAM (%)
Pas de fentanyl	6,33 – 6,35	–
Fentanyl (3 µg/kg)	3,12 – 3,46	46 – 51
Fentanyl (6 µg/kg)	2,25 – 2,97	53 – 64
Pas de midazolam	5,85 – 6,86	–
Midazolam (25 µg/kg)**	4,93	15,7
Midazolam (50 µg/kg)**	4,88	16,6

* Comprend les valeurs pour les âges de 18 à 65 ans.

** Comprend les données sur le midazolam pour les âges de 31 à 65 ans.

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

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

Autres médicaments : Les effets de SUPRANE (desflurane) sur l'élimination d'autres médicaments n'ont pas été établis. Lors des essais cliniques, aucune interaction indésirable significative sur le plan clinique n'a été signalée avec l'utilisation de médicaments préanesthésiques courants ou de médicaments utilisés pendant l'anesthésie (agents intraveineux ou anesthésiques locaux).

Inducteurs du CYP2E1 : Les produits thérapeutiques et autres agents qui augmentent l'activité de l'isoenzyme CYP2E1 du cytochrome P450, tels que l'isoniazide et l'alcool, peuvent accélérer le métabolisme du desflurane et entraîner une augmentation significative des concentrations de fluorure plasmatique. De plus, les voies métaboliques du CYP2E1 pourraient contribuer aux effets hépatotoxiques rares observées avec l'utilisation des anesthésiques halogénés; l'utilisation concomitante d'un inducteur du CYP2E1 pourrait potentialiser le risque de présenter ces effets chez les patients qui en sont susceptibles.

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

Interactions avec le mode de vie

On ne dispose pas d'information sur les effets du desflurane, à la suite d'une anesthésie, sur la capacité de conduire une automobile ou d'opérer toute machinerie lourde. Cependant, il faut aviser les patients que leur capacité à s'adonner à de telles tâches peut être altérée pendant au moins 24 heures après une anesthésie générale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La décision d'administrer une prémédication et le choix de la prémédication doivent être adaptés à chaque situation. Lors des essais cliniques, les patients qui devaient recevoir une anesthésie au desflurane ont souvent reçu une prémédication intraveineuse comme des opioïdes et/ou des benzodiazépines.
- Les benzodiazépines et les opioïdes potentialisent les effets de SUPRANE (desflurane) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- L'oxyde de diazote diminue la concentration inspirée de SUPRANE (desflurane) requise pour atteindre la profondeur d'anesthésie désirée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 6**).
- SUPRANE (desflurane) diminue les doses requises d'inhibiteurs neuromusculaires (voir **Tableau 4**). S'il faut ajouter un agent relaxant, on peut utiliser des doses additionnelles de myorelaxants (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- SUPRANE (desflurane) est déconseillé pour l'induction de l'anesthésie au moyen d'un masque, car il entraîne une forte incidence de laryngospasme, de toux, de sécrétions, d'apnée volontaire et d'apnée involontaire, d'augmentation des sécrétions et de désaturation en oxyhémoglobine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

- Après l'induction de l'anesthésie chez l'adulte par un médicament intraveineux, comme le thiopental ou le propofol, on peut instaurer SUPRANE (desflurane) à raison d'environ 0,5 à 1 CAM, que le gaz vecteur soit l'O₂ ou le N₂O/O₂.
- Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. On a rapporté une dysfonction hépatique après l'utilisation de SUPRANE (desflurane) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des résultats biologiques et hématologiques**).
- **Dans le cadre de l'évaluation de la profondeur de l'anesthésie, il faut surveiller attentivement la pression artérielle et la fréquence cardiaque durant le maintien de l'anesthésie.**
- **Chez les patients atteints de coronaropathie, il est important de maintenir l'hémodynamique normale pour éviter une ischémie du myocarde. Il est déconseillé d'utiliser SUPRANE (desflurane) comme seul anesthésique chez les patients atteints ou présentant un risque de coronaropathie ou chez des patients pour qui des augmentations de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle sont indésirables. Chez les patients atteints de coronaropathie, une induction rapide de l'anesthésie avec SUPRANE (desflurane) employé comme seul anesthésique et sans administration concomitante d'opioïde, a été associée à une incidence accrue d'ischémie myocardique. Chez ces patients, lorsque SUPRANE (desflurane) est administré conjointement avec des opioïdes pour le maintien de l'anesthésie, l'incidence d'ischémie n'est pas différente de celle associée à l'utilisation d'autres anesthésiques. Par conséquent, lorsque SUPRANE (desflurane) doit être administré à des patients atteints de coronaropathie, il doit l'être toujours en association avec d'autres médicaments, comme des opioïdes ou des hypnotiques intraveineux et ne doit pas être utilisé pour l'induction (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).**

Dose recommandée et adaptation posologique

Adultes : Chez les adultes, une profondeur d'anesthésie adéquate pour les interventions chirurgicales peut être maintenue au moyen d'une concentration de SUPRANE (desflurane) de 2,5 % à 8,5 %, avec ou sans administration concomitante d'oxyde de diazote.

Enfants : En pédiatrie, SUPRANE (desflurane) ne doit pas être utilisé pour le maintien d'une anesthésie chez les patients non intubés à cause de l'incidence accrue d'effets indésirables respiratoires, y compris la toux, le laryngospasme et les sécrétions, particulièrement avec le retrait d'un masque laryngé (LMA) sous anesthésie profonde chez les patients âgés de six ans ou moins. L'innocuité de SUPRANE (desflurane) n'a pas été étudiée en pédiatrie chez des patients non intubés âgés de moins de deux ans à cause de l'incidence accrue d'effets respiratoires observés dans le groupe d'âge des 2 à 16 ans.

Chez les enfants, l'anesthésie chirurgicale peut être maintenue au moyen d'une concentration de SUPRANE (desflurane) de 5,2 % à 10 %, avec ou sans administration concomitante d'oxyde de diazote.

Personnes âgées : Les personnes âgées nécessitent environ 70 % de la dose administrée aux adultes dans 100 % d'oxygène et environ 40 % de la dose administrée aux adultes dans 60 % d'oxyde de diazote.

Pendant le maintien de l'anesthésie par un débit d'alimentation supérieur ou égal à 2 L/min, la concentration alvéolaire de SUPRANE (desflurane) demeure généralement à moins de 10 % de la concentration inspirée.

Pendant l'entretien de l'anesthésie, l'augmentation des concentrations de SUPRANE (desflurane) entraîne une baisse de la pression artérielle fonction de la dose. Les diminutions excessives de la pression artérielle peuvent être dues à la profondeur de l'anesthésie et, le cas échéant, peuvent être corrigées par la diminution de la concentration inspirée de SUPRANE (desflurane).

Les concentrations de SUPRANE (desflurane) dépassant 1 CAM peuvent augmenter la fréquence cardiaque, de sorte qu'avec ce médicament, une fréquence cardiaque accrue n'est pas toujours un signe fiable d'une anesthésie inadéquate.

Plus l'âge du patient est avancé, plus la CAM du desflurane diminue. La dose de desflurane doit donc être ajustée en conséquence. Le tableau 6 présente la puissance relative moyenne en fonction de l'âge chez des patients de classe ASA I et II.

Tableau 6 – Effet de l'âge sur la CAM de SUPRANE (desflurane) Moyenne ± écart-type (pourcentage d'atmosphère)

<u>ÂGE</u>	<u>N*</u>	<u>100 % d'oxygène</u>	<u>N*</u>	<u>60 % d'oxyde de diazote/40 % d'oxygène</u>
2 semaines	6	9,2 ± 0,0	–	–
10 semaines	5	9,4 ± 0,4	–	–
9 mois	4	10,0 ± 0,7	5	7,5 ± 0,8
2 ans	3	9,1 ± 0,6	–	–
3 ans	–	–	5	6,4 ± 0,4
4 ans	4	8,6 ± 0,6	–	–
7 ans	5	8,1 ± 0,6	–	–
25 ans	4	7,3 ± 0,0	4	4,0 ± 0,3
45 ans	4	6,0 ± 0,3	6	2,8 ± 0,6
70 ans	6	5,2 ± 0,6	6	1,7 ± 0,4

* N = nombre de paires de chevauchement (à l'aide de la méthode de l'escalier pour une réponse par présence ou absence)

Pour modifier la profondeur de l'anesthésie, il faut éviter d'augmenter rapidement la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration; celle-ci devrait être augmentée de 1 % ou moins à la fois. Il n'est pas nécessaire d'administrer des concentrations de SUPRANE (desflurane) beaucoup plus élevées que la concentration de fin d'expiration désirée (technique de « surpressurisation »), du fait de la faible solubilité de SUPRANE (desflurane) dans le sang et les tissus et de la rapidité de l'équilibre résultant entre la concentration alvéolaire et les concentrations administrées et inspirées; les augmentations passagères et autolimitatives de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle peuvent ainsi être évitées.

Durant le maintien de l'anesthésie, les augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle qui se produisent consécutivement à des augmentations successives et rapides de la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration n'indiquent pas nécessairement que l'anesthésie est inadéquate. Les changements dus à l'activité sympathique se rétablissent après environ 4 minutes. Par contre, des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle qui se produisent en l'absence de modification de la concentration de SUPRANE (desflurane), ou avant une augmentation rapide de celle-ci, peuvent indiquer que l'anesthésie n'est pas suffisamment profonde. Dans de tels cas, des augmentations successives de 0,5 % à 1,0 % de la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration peuvent atténuer ces signes d'anesthésie peu profonde, comme peut également le faire l'administration concomitante d'analgésiques. Si ces augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle persistent, il convient de rechercher d'autres causes.

Administration

SUPRANE (desflurane) s'administre par inhalation. Administrer SUPRANE (desflurane) au moyen d'un vaporisateur spécialement conçu pour l'administration de SUPRANE (desflurane) et réservé à cette fin. L'administration d'une anesthésie générale doit être individualisée et fondée sur la réponse du patient.

SUPRANE (desflurane) devrait être administré uniquement par des personnes qualifiées en anesthésie générale à l'aide d'un vaporisateur spécialement conçu pour l'utilisation de SUPRANE (desflurane) et réservé à cette fin.

SURDOSAGE

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

Signes et symptômes : Hypotension marquée, tachycardie, apnée involontaire, profondeur accentuée de l'anesthésie, dépression cardiaque et/ou respiratoire chez les patients sous respiration spontanée, et dépression cardiaque chez les patients sous ventilation chez qui une hypercapnie et une hypoxie ne peuvent survenir qu'à un stade ultérieur.

Traitement : Cesser l'administration du médicament. Assurer une assistance respiratoire et circulatoire selon les besoins, conformément à la pratique clinique standard.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Profil pharmacodynamique

Le desflurane est un anesthésique par inhalation volatil dont la faible solubilité (coefficient de partage sang/gaz de 0,42) permet de modifier rapidement la profondeur de l'anesthésie. Si l'anesthésie est maintenue par un débit d'alimentation supérieur à 2 L/min, la concentration alvéolaire demeure généralement à moins de 10 % de la concentration inspirée. Il n'est pas nécessaire d'administrer des concentrations de desflurane beaucoup plus élevées que la concentration de fin d'expiration désirée (technique de « surpressurisation »), du fait de la faible solubilité du desflurane dans le sang et les tissus et de la rapidité de l'équilibre résultant entre la concentration alvéolaire et les concentrations administrées et inspirées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**).

Le réveil étant rapide, il est particulièrement important que le patient bénéficie d'une analgésie adéquate à la fin de l'intervention ou dès son arrivée dans l'unité de soins post-anesthésiques.

La CAM varie grandement avec l'âge. Chez les patients de 45 ans, la CAM est de 6,0 % dans 100 % d'oxygène et de 2,8 % dans 60 % d'oxyde de diazote (voir **Tableau 1**).

SUPRANE (desflurane) est déconseillé pour l'induction de l'anesthésie au moyen d'un masque, car il entraîne une très forte incidence de laryngospasme, de toux, de sécrétions, d'apnée volontaire et d'apnée involontaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Le desflurane est un dépresseur respiratoire puissant qui produit une diminution progressive du volume courant et une augmentation de la pression partielle de dioxyde de carbone dans le sang artériel. L'apnée involontaire est courante à des concentrations supérieures à 1,5 CAM (concentration alvéolaire minimale). Cette dépression peut être partiellement corrigée par la stimulation chirurgicale. L'oxyde de diazote diminue la concentration inspirée de desflurane requise pour atteindre la profondeur d'anesthésie désirée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 6**).

Le desflurane renforce l'effet des relaxants neuromusculaires dépolarisants et non dépolarisants. Par comparaison avec une anesthésie au moyen d'oxyde de diazote et d'opioïde, les besoins en agents dépolarisants et non dépolarisants se trouvent réduits de 30 % et 50 %, respectivement.

Le desflurane, comme d'autres anesthésiques volatils, induit une hyperthermie maligne chez le porc génétiquement prédisposé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**).

Effets hémodynamiques

Effets cardiovasculaires : Chez des volontaires mâles en bonne santé, le desflurane a produit une diminution progressive de la pression artérielle (15 % à 1,2 CAM), due essentiellement à la vasodilatation et à une augmentation de la fréquence cardiaque (15 % à 1,2 CAM) lorsque le desflurane est administré avec de l'oxygène ou avec 60 % d'oxyde de diazote pendant une ventilation contrôlée en situation de normocapnie. Le débit cardiaque est resté inchangé à 1,7 CAM avec de l'oxygène, mais a baissé de 20 % à 1,2 CAM avec 60 % d'oxyde de diazote. Des modifications semblables ont été observées lors de la ventilation spontanée.

Effet sur l'activité sympathique : Des concentrations constantes ou progressivement augmentées de desflurane affaiblissent ou bloquent les réponses sympathiques à des stimuli nocifs. Dans cette situation, l'augmentation de la fréquence cardiaque en réponse à l'hypotension est réduite. Cependant, des changements rapides de la concentration jusqu'à des valeurs supérieures à 6 %, de même que des changements rapides au-dessus de 6 %, peuvent provoquer une tachycardie et de l'hypertension. On ignore tout de la physiologie de cette réponse. Chez des volontaires n'ayant reçu aucune prémédication, le desflurane peut provoquer une augmentation passagère imprévisible (d'environ 4 minutes) de l'activité sympathique, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Les modifications hémodynamiques sont plus courantes à des concentrations ≥ 6 % et plus importantes lorsque l'augmentation des concentrations se fait par paliers plus espacés (≥ 1 %) et plus rapides. Une seule étude clinique sur des patients subissant un pontage aorto-coronarien a mis en évidence des effets similaires (voir **ESSAIS CLINIQUES**, Chirurgie cardiovasculaire). Cette réponse cardiovasculaire passagère peut être atténuée substantiellement par l'administration de fentanyl (1,5 µg/kg), d'alfentanil (10 µg/kg ou 20 µg/kg) ou de clonidine (4 µg/kg) donnée en prémédication. L'esmolol diminue la fréquence cardiaque, mais non pas la pression artérielle. La stimulation sympathique n'est pas éteinte par la lidocaïne, intraveineuse ou endotrachéale, ni par le propofol intraveineux.

Le desflurane ne modifie pas le seuil d'arythmogénie myocardique humain pour l'épinéphrine (environ 7 µg/kg).

Profil pharmacocinétique

Le desflurane est un anesthésique par inhalation volatil qui est légèrement biotransformé dans le foie chez l'humain. Moins de 0,02 % du desflurane absorbé peut se retrouver dans l'urine sous forme de métabolites (comparativement à 0,2 % pour l'isoflurane). En raison de la nature volatile du desflurane dans les échantillons plasmatiques, on a utilisé le profil d'absorption et d'élimination (*wash-in-wash-out*) du desflurane comme paramètre substitutif de la pharmacocinétique plasmatique afin d'étudier la pharmacocinétique de cet agent. Pour cela, huit hommes volontaires en bonne santé ont d'abord respiré 70 % de N₂O/30 % d'O₂ pendant 30 minutes, puis un mélange de desflurane à 2,0 %, d'isoflurane à 0,4 % et d'halothane à 0,2 % pendant 30 minutes additionnelles. Pendant ce temps, on a mesuré les

concentrations inspirées et les concentrations en fin d'expiration (F_I et F_A). Le rapport F_A/F_I (*wash-in*) d'absorption du desflurane à 30 minutes était de 0,91, comparativement à 1,00 pour le N_2O , à 0,74 pour l'isoflurane et à 0,58 pour l'halothane. Les taux d'absorption de l'halothane et de l'isoflurane étaient semblables aux valeurs présentées dans les publications. À tous les moments de l'analyse, l'absorption était plus rapide avec le desflurane qu'avec l'isoflurane et l'halothane. Le rapport F_A/F_{AO} (*wash-out*) d'élimination à 5 minutes était de 0,12 pour le desflurane, de 0,22 pour l'isoflurane et de 0,25 pour l'halothane. À tous les moments d'élimination mesurés, l'élimination du desflurane était plus rapide que celle de l'isoflurane et de l'halothane. Au cinquième jour, le rapport F_A/F_{AO} du desflurane est de $1/20^e$ de celui de l'halothane ou de l'isoflurane.

Absorption : Le desflurane est un gaz anesthésique dont le coefficient de partage sang/gaz est de 0,424. Il possède donc le plus faible coefficient de partage sang/gaz de tous les agents anesthésiques halogénés. Sa vitesse d'absorption dépend principalement de la mécanique des lois régissant les gaz et de la ventilation du patient. Lors d'une étude clinique croisée, le desflurane a démontré un profil d'absorption et d'élimination plus rapide que l'halothane ou l'isoflurane.

Distribution : Les anesthésiques par inhalation peuvent modifier les caractéristiques de liaison aux protéines de certains médicaments, comme le diazépam, ce qui peut augmenter le rapport protéines libres/protéines liées de ces médicaments, affecter leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamique, et ainsi accentuer leur effet clinique.

Même s'il est peu soluble, le desflurane est largement distribué dans l'organisme. Il possède un bon coefficient de partage dans les tissus irrigués, les muscles et, dans une moindre mesure, les tissus adipeux. D'après les calculs intermédiaires effectués sur le modèle mamillaire présenté lors d'une étude ayant comparé la cinétique et le métabolisme du desflurane avec ceux de l'isoflurane et de l'halothane chez des volontaires, les volumes de ces compartiments sont :

Groupe très vascularisé	32 ± 10 L
Groupe musculaire	$5,7 \pm 1,6$ L
4 ^e compartiment	11 ± 3 L
Groupe adipeux	$2,1 \pm 0,4$ L

Métabolisme : On estime qu'environ 0,02 % de la concentration de desflurane absorbée est métabolisée. Chez des volontaires normaux, on n'a observé aucune augmentation des concentrations de fluorure sérique ou urinaire. Des études menées auprès de patients atteints d'insuffisance rénale chronique et de patients qui subissaient une transplantation rénale n'ont montré aucun effet sur la fonction rénale.

Excrétion : Le desflurane est presque exclusivement éliminé par transfert du sang vers le gaz alvéolaire des poumons, et par expiration subséquente. Le desflurane est peu métabolisé, et une étude sur la transmission percutanée n'indique pas qu'il fait l'objet d'une élimination importante.

Populations et affections particulières

Enfants : Lors d'un essai clinique sur l'innocuité mené auprès d'enfants âgés de 2 à 16 ans (moyenne de 7,4 ans), après l'induction de l'anesthésie par un autre agent (propofol intraveineux ou sévoflurane par inhalation), SUPRANE (desflurane, USP) et l'isoflurane (dans N₂O/O₂) ont été comparés dans le cadre d'une administration par masque facial ou par masque laryngé (LMA) pour le maintien de l'anesthésie afin d'évaluer l'incidence relative des effets indésirables respiratoires (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 3**).

SUPRANE (desflurane, USP) a été associé à des taux plus élevés (comparativement à l'isoflurane) de toux, de laryngospasme et de sécrétions, le taux global d'effets respiratoires étant de 39 %. Chez les enfants, parmi tous les patients de 2 à 16 ans exposés au desflurane, 5 % ont présenté un laryngospasme grave (associé à une désaturation significative; c.-à-d. SpO₂ < 90 % pendant > 15 secondes, ou besoin de succinylcholine). L'incidence du laryngospasme grave dans des groupes d'âge individuels était de 9 % pour les 2 à 6 ans, de 1 % pour les 7 à 11 ans et de 1 % pour les 12 à 16 ans. Le retrait du LMA pendant l'anesthésie profonde (intervalle CAM : 0,6 – 2,3 avec une moyenne de 1,12 CAM) a été associé à une augmentation additionnelle de la fréquence des effets indésirables respiratoires comparativement au retrait du LMA au réveil ou au retrait du LMA sous anesthésie profonde avec l'agent de comparaison. La fréquence et l'intensité des effets indésirables non respiratoires étaient comparables entre les deux groupes.

Dans ces conditions, l'incidence des effets respiratoires était maximale chez les enfants âgés de 2 à 6 ans. Par conséquent, des études similaires n'ont pas été effectuées auprès d'enfants de moins de 2 ans.

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, Populations particulières, Enfants** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et adaptation posologique, Enfants**.

Personnes âgées : Plus l'âge du patient est élevé, plus la concentration alvéolaire minimale (CAM) du desflurane diminue. La dose doit donc être ajustée en conséquence. Chez un patient de 70 ans, la CAM moyenne du desflurane correspond aux deux tiers de la CAM d'un patient de 20 ans.

Insuffisance hépatique : Neuf patients traités par le desflurane ont été comparés avec 11 patients ayant reçu l'isoflurane, et tous étaient atteints d'une maladie hépatique chronique (hépatite virale, hépatite d'origine alcoolique ou cirrhose). On n'a noté aucune différence dans les tests hématologiques ou biochimiques, y compris les tests des enzymes hépatiques et de la fonction hépatique. Des troubles hépatiques ont été observés après l'emploi du desflurane. Il est possible qu'il y ait une relation de cause à effet, mais cela n'a pas été démontré.

Insuffisance rénale : Des concentrations de 1 % à 4 % de desflurane dans de l'oxyde de diazote/de l'oxygène ont été utilisées chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique chronique, ainsi que pendant une greffe rénale.

Compte tenu du métabolisme minime que subit cet anesthésique, il est probablement inutile de modifier sa dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Dix patients ayant reçu du desflurane (n = 10) ont été comparés avec 10 patients ayant reçu de l'isoflurane, tous étant atteints d'insuffisance rénale chronique (créatinine sérique : 1,5 mg/dL–6,9 mg/dL). On n'a noté aucune différence entre les deux groupes quant aux tests hématologiques ou biochimiques, y compris l'évaluation de la fonction rénale. De même, on n'a noté aucune différence entre les patients ayant reçu du desflurane (n = 28) ou de l'isoflurane (n = 30) pendant une greffe rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver SUPRANE à une température égale ou inférieure à 30 °C (86 °F).

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Survol des situations d'urgence : Les concentrations d'anesthésique dans l'air doivent atteindre environ 2 % à 3 % pour qu'une personne ressente un étourdissement significatif.

Les principales voies d'exposition incluent :

Contact cutané – peut causer une irritation de la peau. En cas de contact, rincer immédiatement la peau avec beaucoup d'eau. Retirer les vêtements et les souliers contaminés. Consulter un médecin en cas d'irritation.

Contact oculaire – peut causer une irritation aux yeux. En cas de contact, rincer immédiatement les yeux avec beaucoup d'eau pendant au moins 15 minutes. Consulter un médecin en cas d'irritation.

Ingestion – aucun danger précis excepté les effets thérapeutiques. NE PAS induire de vomissements sauf si le personnel médical le recommande. Ne jamais rien administrer par voie orale à une personne inconsciente. Si des quantités importantes de cette substance sont avalées, consulter immédiatement un médecin.

Inhalation – Si des personnes respirent les vapeurs ou présentent des étourdissements ou des céphalées, elles doivent être déplacées dans un endroit pour respirer de l'air frais. Les personnes exposées peuvent également présenter les effets suivants : Effets cardiovasculaires : peuvent inclure des fluctuations de la fréquence cardiaque, des variations de la pression artérielle, une douleur thoracique. Effets respiratoires : peuvent inclure des essoufflements, des bronchospasmes, des laryngospasmes, une dépression respiratoire. Effets gastro-intestinaux : peuvent inclure des nausées, un malaise gastrique, une perte d'appétit. Effets sur le système nerveux : peuvent inclure l'ataxie, des tremblements, des troubles du langage, une léthargie, des céphalées, des étourdissements et une vision trouble.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

SUPRANE (desflurane) est offert en flacons de verre ambré de 250 mL ou en flacons d'aluminium de 310 mL, contenant 240 mL de desflurane à une concentration de 100 % v/v.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

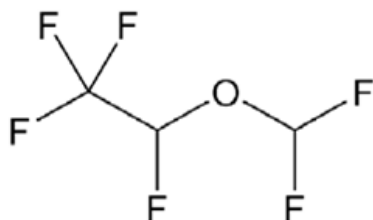
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : desflurane

Nom chimique : Éther (±)-2-difluorométhylrique et tétra-1,2,2,2 fluoroéthylrique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃H₂F₆O, 168,04

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le desflurane est un liquide volatil incolore et ininflammable

Coefficients de partage à 37 °C :

Sang/gaz	0,424
Huile d'olive/gaz	18,7
Cerveau/gaz	0,54

Coefficients de partage moyens des composants/gaz

Polypropylène (pièce en Y)	6,4
Polyéthylène (canalisation du circuit)	16,2
Caoutchouc naturel (sac)	19,3
Caoutchouc naturel (soufflets)	10,4
Chlorure de polyvinyle (tube endotrachéal)	34,7

Pression de vapeur :	669 mm Hg à 20 °C
	731 mm Hg à 22 °C
	757 mm Hg à 22,8 °C
	764 mm Hg à 23 °C
	798 mm Hg à 24 °C
	869 mm Hg à 26 °C

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de SUPRANE (desflurane) ont été établies dans le cadre d'importants essais cliniques multicentriques réalisés auprès de patients adultes ambulatoires (ASA I, II et III), de patients subissant une chirurgie cardiovasculaire (ASA II, III et IV), de patients âgés (ASA II et III) et d'enfants (ASA I et II).

Chirurgie ambulatoire

SUPRANE (desflurane) a été comparé à l'isoflurane dans le cadre d'études multicentriques (21 centres) effectuées auprès de 792 patients de classe ASA I, II ou III âgés de 18 à 76 ans (moyenne de 32 ans). Administré seul ou en association avec de l'oxyde de diazote ou d'autres anesthésiques, SUPRANE (desflurane) était généralement bien toléré. Le réveil des patients ayant reçu SUPRANE (desflurane) est survenu beaucoup plus rapidement que celui des patients du groupe isoflurane; aucune différence n'a été observée quant à l'incidence des nausées et des vomissements.

Chirurgie cardiovasculaire

Sept études réalisées dans 15 centres auprès d'un total de 558 patients (ASA II, III et IV) ont comparé SUPRANE (desflurane) à l'isoflurane, au sufentanil ou au fentanyl pour l'anesthésie servant à effectuer des pontages aorto-coronariens, des endartériectomies carotidiennes ainsi que des chirurgies visant à traiter des anévrismes de l'aorte abdominale et des maladies vasculaires périphériques.

Études cardiaques

Les effets de SUPRANE (desflurane) chez des patients subissant un pontage aorto-coronarien ont été examinés dans trois études.

La première étude a comparé SUPRANE (desflurane) au sufentanil chez des groupes de 100 patients en ayant recours à l'échocardiographie en plus de la méthode de Holter pour détecter l'ischémie myocardique. Les patients du groupe sufentanil (opioïde) ont reçu une faible dose de thiopental, puis du sufentanil à raison de 5 µg/kg à 10 µg/kg suivi d'une perfusion à un débit de 0,07 µg/kg/min, sans anesthésique halogéné administré par inhalation. Les patients du groupe SUPRANE (desflurane) n'ont reçu aucun opioïde pour l'induction de l'anesthésie. Après l'administration intraveineuse de thiopental, l'induction a été effectuée à l'aide d'une inhalation rapide de SUPRANE (desflurane) à des concentrations de fin d'expiration supérieures à 10 %. Durant l'induction de l'anesthésie, les sujets du groupe SUPRANE (desflurane) ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle moyenne (PAM) ainsi qu'une incidence de 13 % d'ischémie myocardique, comparativement à une incidence nulle pour le groupe sufentanil. Pendant la phase précédant le pontage cardio-pulmonaire, les patients anesthésiés par SUPRANE (desflurane) ont eu davantage besoin d'adjuvants cardiovasculaires pour maîtriser l'hémodynamique que les patients du groupe sufentanil. Par contre, durant la phase de maintien de l'anesthésie, les sujets du groupe sufentanil ont présenté une ischémie myocardique dont la durée et l'intensité étaient plus élevées que celles observées

chez les patients du groupe SUPRANE (desflurane). Aucune différence n'est apparue entre les deux groupes quant à l'incidence d'infarctus du myocarde ou de décès.

La deuxième étude a comparé SUPRANE (desflurane) au fentanyl dans des groupes de 26 et 25 patients, respectivement. Le groupe fentanyl a reçu une dose de 50 µg/kg sans anesthésique halogéné administré par inhalation. Quant au groupe SUPRANE (desflurane), il a reçu une dose de fentanyl de 10 µg/kg ainsi que SUPRANE (desflurane) à une concentration maximale de 6 %. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes quant à l'incidence de changements électrocardiographiques indiquant une ischémie, un infarctus du myocarde ou le décès.

Dans la troisième étude, les chercheurs ont comparé SUPRANE (desflurane) à l'isoflurane dans des groupes comprenant, 57 et 58 patients, respectivement. Les deux groupes ont reçu jusqu'à 10 µg/kg de fentanyl lors de l'induction de l'anesthésie. Les concentrations moyennes d'anesthésique de fin d'expiration avant le pontage aorto-coronarien étaient de 6 % pour SUPRANE (desflurane) et de 0,9 % pour l'isoflurane. L'anesthésie procurée par SUPRANE (desflurane) et l'isoflurane avant et après le pontage aorto-coronarien a été jugée acceptable sur le plan clinique. On a effectué une sous-analyse des données recueillies dans l'un des centres d'étude où SUPRANE (desflurane) a été administré à 21 patients et l'isoflurane à 20 patients. Les deux groupes ont reçu 10 µg/kg de fentanyl; lors de l'induction de l'anesthésie, les concentrations maximales d'anesthésique de fin d'expiration étaient de 6 % pour SUPRANE (desflurane) et de 1,4 % pour l'isoflurane. L'incidence d'ischémie (détectée à l'aide de la méthode de Holter), d'infarctus du myocarde et de décès était comparable pour les deux groupes.

Dans le cadre d'une étude visant à comparer SUPRANE (desflurane) au sufentanil, des chercheurs ont augmenté rapidement la concentration de SUPRANE (desflurane) de fin d'expiration à 10,2 %, sans administrer d'opioïde, ce qui a fait augmenter la FC et la PAM; ils ont observé une augmentation de 13 % de l'incidence d'ischémie myocardique chez leurs patients atteints de coronaropathie. Il a été démontré chez des volontaires que des augmentations rapides de la concentration de SUPRANE (desflurane) sans prétraitement avec un opioïde augmentaient l'activité sympathique, la FC et la PAM. Dans d'autres études, ces augmentations de la FC et de la PAM ont été prévenues par l'administration de plus faibles concentrations de SUPRANE (desflurane) (inférieures à 1 CAM) et par l'administration de doses importantes de fentanyl (entre 10 µg/kg et 50 µg/kg) durant l'induction.

Études vasculaires périphériques

Quatre essais ouverts et randomisés ont été réalisés pour évaluer la stabilité hémodynamique des patients recevant SUPRANE (desflurane) ou l'isoflurane pour le maintien de l'anesthésie dans les opérations vasculaires périphériques. Voici un tableau récapitulatif de ces études.

Type de chirurgie	Desflurane/O ₂		Isoflurane/O ₂	
	N ^{bre} de pat.	Dose moy. (%)	N ^{bre} de pat.	Dose moy. (%)
Aorte abdominale	25	5,2	29	0,74
Maladie vasculaire périphérique	24	2,9*	24	0,43*
Endartériectomie carotidienne	31	4,4	30	0,7
	15	6,1	15	0,65

* desflurane et isoflurane administrés avec 60 % de N₂O

On a administré du fentanyl à tous les patients pour renforcer l'anesthésie par les agents volatils. La pression artérielle et la fréquence cardiaque ont été contrôlées en modifiant les concentrations des anesthésiques volatils ou des opioïdes et, au besoin, les concentrations de médicaments cardiovasculaires. Aucune différence n'a été observée quant à l'issue cardiovasculaire (décès, infarctus du myocarde, tachycardie ou fibrillation ventriculaire, insuffisance cardiaque) entre le desflurane et l'isoflurane dans ces études.

Il est déconseillé d'administrer SUPRANE (desflurane) comme seul anesthésique chez les patients atteints ou présentant un risque de coronaropathie ou pour qui des augmentations de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle sont indésirables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI).

Chirurgie gériatrique

SUPRANE (desflurane) a été comparé à l'isoflurane, tous deux administrés en association avec de l'oxyde de diazote, dans une étude multicentrique (6 centres) réalisée auprès de 203 patients de classe ASA II ou III âgés de 57 à 91 ans (médiane de 71 ans). Pendant l'administration d'une concentration de SUPRANE (desflurane) allant de 0,5 % à 7,7 % (moyenne 3,6 %) avec 50 % à 60 % d'oxyde de diazote, la fréquence cardiaque et la pression artérielle se sont maintenues à moins de 20 % des valeurs de départ mesurées avant l'induction. Durant le maintien et la période de réveil, les paramètres cardiovasculaires du groupe SUPRANE (desflurane) n'ont pas différencié de ceux du groupe isoflurane; il en était de même pour l'incidence des nausées et des vomissements postopératoires. L'hypotension était l'effet indésirable cardiovasculaire le plus courant et a été observée à la fois dans le groupe isoflurane (6 %) et dans le groupe SUPRANE (desflurane) (8 %).

Neurochirurgie

SUPRANE (desflurane) a fait l'objet d'une étude menée auprès de 38 patients de classe ASA II ou III âgés de 26 à 76 ans (médiane de 48 ans) subissant des interventions neurochirurgicales pour des lésions intracrâniennes. En raison du petit nombre de patients étudiés, l'innocuité de SUPRANE (desflurane) n'a pas pu être établie, et son emploi en neurochirurgie est donc déconseillé.

Chirurgie pédiatrique

SUPRANE (desflurane) a été comparé à l'halothane, avec ou sans oxyde de diazote, chez 235 patients de classe ASA I ou II âgés de 2 semaines à 12 ans (médiane de 2 ans). La concentration de SUPRANE (desflurane) requise pour le maintien de l'anesthésie varie en fonction de l'âge (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 6**). Les modifications de la pression artérielle durant la phase de maintien et de réveil étaient similaires dans le groupe SUPRANE (desflurane) N₂O/O₂ et le groupe halothane/N₂O/O₂. Durant la phase de maintien, la fréquence cardiaque était d'environ 10 battements/min plus élevée avec SUPRANE (desflurane) qu'avec l'halothane. Aucune différence n'a été observée quant à l'incidence des nausées et des vomissements entre les deux groupes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les études pharmacologiques précliniques sur le desflurane indiquent que son profil cardio-respiratoire est semblable à celui de l'isoflurane et que, bien qu'il ne soit pas aussi puissant en ce qui a trait à la concentration inspirée, l'induction et le réveil de l'anesthésie sont plus rapides qu'avec l'isoflurane.

1. Activité anesthésique

Afin d'évaluer la puissance, on a mesuré la perte du réflexe de redressement chez 50 % des souris, et la concentration alvéolaire minimale (CAM) requise pour prévenir les mouvements volontaires prononcés en réponse à un stimulus nocif chez des rats, des lapins, des chiens et des porcs. Chez toutes les espèces, l'isoflurane était quatre à cinq fois plus puissant que le desflurane. Cependant, le desflurane était un anesthésique efficace (100 %) chez toutes les espèces étudiées. Comme c'est le cas des autres anesthésiques, la CAM diminuait lorsque la température corporelle baissait. Chez les rats, une diminution de 42 % de la CAM s'est accompagnée d'une diminution de 10 °C (38 °C à 28 °C) de la température rectale, mais la CAM a retrouvé sa valeur initiale lorsque les animaux sont redevenus normothermiques. Par contre, la CAM des rats normothermiques n'a pas été modifiée par une durée d'anesthésie pouvant atteindre cinq heures. Par ailleurs, la CAM du desflurane a diminué chez les rates gravides. Chez le rat et la souris, le délai d'apparition de l'anesthésie avec le desflurane et l'isoflurane à raison de concentrations d'efficacité équivalente semblait similaire entre les deux agents, mais le réveil était toujours plus rapide avec le desflurane chez toutes les espèces. La faible puissance du desflurane correspond à sa faible solubilité huile/gaz (18,7 par rapport à 97,8 pour le desflurane et l'isoflurane, respectivement). Sa faible solubilité sang/gaz (0,42 par rapport à 1,4 pour le desflurane et l'isoflurane, respectivement) est à l'origine du réveil rapide de l'anesthésie.

Le desflurane (à 0,02 mL/kg, 0,03 mL/kg et 0,04 mL/kg) a été inefficace comme anesthésique ou analgésique lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse à des rats.

2. Effets cardio-respiratoires

A. Animaux respirant spontanément

Chez des chiens et des porcs, le desflurane et l'isoflurane (1 CAM pendant 3 heures) a produit des changements similaires de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'ECG, du pCO₂ en fin d'expiration, de la fréquence respiratoire et du volume courant.

B. Animaux sous ventilation

Chez des chiens et des porcs, le desflurane et l'isoflurane (1,25 à 2 CAM) ont produit des diminutions dépendantes de la dose de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et du dP/dt (contractilité cardiaque), et ont augmenté la pression auriculaire droite ainsi que la résistance vasculaire systémique. Comparativement à l'isoflurane, le desflurane a produit des diminutions significativement plus importantes du dP/dt et de la pression artérielle moyenne, ainsi que des augmentations significativement plus importantes de la pression auriculaire droite et de l'hématocrite. Par conséquent, bien que le desflurane et l'isoflurane semblent avoir des profils hémodynamiques similaires, les changements plus importants du dP/dt et de la pression artérielle moyenne causés par le desflurane pourraient indiquer que cet agent exerce une action dépressive cardiaque plus importante que celle de l'isoflurane dans ces conditions expérimentales précises. Aucune arythmie cardiaque n'a été observée, quels que soient l'espèce et le médicament étudié.

De même, chez le porc, le desflurane et l'isoflurane à raison de multiples équivalents-CAM, ont causé des diminutions liées à la dose de la pression artérielle moyenne, du volume d'éjection systolique, de la consommation d'oxygène, du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque et du travail ventriculaire gauche par minute, et des augmentations liées à la dose des pressions de remplissage du cœur droit et du cœur gauche. Avec les deux anesthésiques, l'activité de la rénine plasmatique (ARP) et les concentrations plasmatiques d'arginine-vasopressine (AVP) variaient directement en fonction des concentrations d'anesthésique, et ce, de manière inversement proportionnelle à la pression artérielle moyenne. Les deux anesthésiques ont été associés à une AVP accrue, mais l'augmentation de l'ARP était plus marquée avec le desflurane qu'avec l'isoflurane à 0,75 et à 1,5 CAM. Bien que ces deux agents touchent de manière semblable les mécanismes humoraux sous-jacents de la pression artérielle (augmentations importantes de l'AVP et de l'ARP pendant l'anesthésie), les pressions artérielles sont restées en dessous des valeurs obtenues à l'état conscient.

De plus, des études ont été effectuées pour évaluer le potentiel de l'isoflurane ou du desflurane à produire un « détournement coronarien » (dérivation du sang d'une région du myocarde vers une autre sans modifier la pression de perfusion) chez des chiens instrumentés chroniquement qui présentaient des sténoses critiques de l'artère coronaire. Le desflurane et l'isoflurane ont tous deux causé des diminutions liées à la dose de la pression artérielle et du rapport dP/dt, sans changer la fréquence cardiaque ou le débit sanguin coronaire dans l'artère coronaire gauche en constriction. Aucun de ces

agents n'a causé de « détournement coronarien ». Par contre, l'adénosine (un dilateur connu des artérioles coronaires) a provoqué un détournement coronarien dans cette préparation.

Le desflurane (0,5 à 2,0 CAM) a entraîné des diminutions significatives et liées à la dose de la pression artérielle, de la résistance vasculaire cérébrale, de la consommation cérébrale d'O₂ et de la résistance vasculaire systémique, ainsi que des augmentations du débit sanguin cérébral chez le chien. La dose maximale de desflurane a été associée à une diminution significative du débit cardiaque et du débit sanguin cérébral. Cependant, si la pression artérielle était maintenue par une perfusion de phényléphrine, le débit sanguin cérébral ne diminuait pas. Les fréquences cardiaques étaient semblables à toutes les doses de desflurane testées. Il a été conclu que le desflurane est un vasodilatateur cérébral comparable à d'autres anesthésiques volatils, et un déprimeur métabolique cérébral comparable à l'isoflurane. Ces caractéristiques correspondent à celles des agents qui diminuent la consommation cérébrale en oxygène (CMRO₂) et pourraient conférer une certaine protection contre l'ischémie cérébrale.

3. Innocuité cardio-respiratoire

A. Animaux respirant spontanément

Le desflurane et l'isoflurane ont causé des diminutions dépendantes de leur concentration de la pression artérielle moyenne, de la pression différentielle et du pH artériel, ainsi que des augmentations dépendantes de leur concentration du pCO₂ artériel et du pCO₂ en fin d'expiration chez le chien. Ces deux anesthésiques ont produit des épisodes d'apnée involontaire à des multiples semblables de la CAM. Cependant, la pression artérielle moyenne en apnée involontaire était significativement plus élevée avec le desflurane qu'avec l'isoflurane. L'arrêt auriculaire, une pression différentielle inférieure à 10 mm Hg et la suppression du complexe QRS sont trois séquelles potentiellement mortelles des concentrations importantes d'anesthésique, lesquelles peuvent ou non survenir indépendamment l'une de l'autre. Le multiple de la CAM favorable à un arrêt auriculaire, à une pression différentielle inférieure à 10 mm Hg (pd < 10 mm Hg) et à la suppression du complexe QRS (pas de QRS) était significativement inférieur avec l'isoflurane qu'avec le desflurane; lorsque la pd est < 10 mm Hg et en l'absence de QRS, les rapports concentration mortelle d'anesthésique-CAM du desflurane étaient significativement plus élevés que ceux de l'isoflurane.

B. Animaux sous ventilation

L'administration de concentrations croissantes de desflurane ou d'isoflurane à des chiens et à des porcs sous ventilation mécanique a entraîné des diminutions dépendantes de la concentration de la pression artérielle moyenne et du débit cardiaque. Chez ces deux espèces, les variations de la fréquence cardiaque étaient minimales ou absentes. Selon chaque espèce, on a noté des différences entre les anesthésiques pour ce qui était de leur concentration mortelle. Chez le chien, on n'a observé aucune différence entre les anesthésiques pour ce qui était du multiple de CAM auquel se produisaient

des arythmies cardiaques (c.-à-d. pas de QRS ou bloc cardiaque) et le décès (pression différentielle < 10 mm Hg), ni même de différence entre les rapports concentration mortelle d'anesthésique-CAM.

Chez des porcs sous ventilation, le desflurane et l'isoflurane ont diminué la pression artérielle moyenne et le débit cardiaque de manière linéaire par rapport à la concentration d'anesthésique. Les valeurs de ces variables étaient plus importantes avec l'isoflurane qu'avec le desflurane à des concentrations dépassant 1,5 CAM. Le rapport concentration mortelle d'anesthésique-CAM (FAR) a été défini comme le rapport de la concentration d'anesthésique à laquelle un décès est survenu (absence de forme de la courbe du pouls artériel) sur la CAM; il s'est révélé être de 2,45 pour le desflurane et de 3,02 pour l'isoflurane. Par conséquent, chez les porcs sous ventilation mécanique, la marge d'innocuité du desflurane était inférieure à celle de l'isoflurane. Cependant, par rapport à l'inhibition de la respiration spontanée, le collapsus cardiovasculaire est survenu à une concentration plus élevée de desflurane, ce qui indique que le décès des suites d'un collapsus cardiovasculaire est improbable chez des animaux sous respiration spontanée.

4. Modifications électro-encéphalographiques

Les modifications électro-encéphalographiques (EEG) ont été évaluées chez des porcs en situation de normocapnie et d'hypocapnie, sous anesthésie au desflurane et à l'isoflurane à des concentrations de 0,8, de 1,2 et de 1,6 CAM. Quatre animaux ont aussi été anesthésiés à l'enflurane à 1,2 CAM. À raison de doses d'efficacité équivalente, le desflurane et l'isoflurane ont entraîné des modifications semblables aux paramètres de l'EEG (amplitude et fréquence des ondes). On n'a pas observé de crises à l'EEG ni de crises motrices prononcées. En revanche, tous les porcs en situation d'hypocapnie et exposés à l'enflurane ont présenté des crises motrices prononcées ou des crises à l'EEG.

Chez le chien, les concentrations croissantes de desflurane ont initialement produit des modifications à l'EEG souvent associées à l'augmentation de la profondeur de l'anesthésie, par exemple, une diminution de la fréquence et une augmentation de l'amplitude évoluant vers une suppression des bouffées du tracé EEG. Cependant, à 2 CAM, des complexes périodiques poly-pointes apparaissaient après environ 20 minutes d'exposition. Ces changements ne sont pas apparus chez les porcs lorsque le desflurane était administré à des concentrations suffisantes pour produire une suppression significative (1,5 CAM) ou complète (1,7 CAM) à l'EEG.

5. Interactions médicamenteuses

A. Effets cardiovasculaires de l'épinéphrine

Suivant l'anesthésie par le desflurane, l'isoflurane ou l'halothane (0,7 à 1,2 CAM), des perfusions graduelles d'épinéphrine (0,2 µg/kg/min à 4,0 µg/kg/min) ont été instaurées jusqu'à l'observation d'extrasystoles ventriculaires prématurées chez des porcs instrumentés chroniquement. Les perfusions d'épinéphrine ont augmenté la pression artérielle aortique moyenne de manière semblable avec tous les anesthésiques. Cependant, à raison du multiple le plus élevé de la CAM de tous les anesthésiques,

la pression artérielle était significativement plus élevée pendant l'administration d'halothane que pendant celle d'isoflurane ou de desflurane. À tous les débits de perfusion, la fréquence cardiaque était inférieure pendant l'administration d'halothane que pendant celle d'autres agents. Les débits de perfusion d'épinéphrine qui ont causé des extrasystoles ventriculaires prématurées étaient semblables avec le desflurane et l'isoflurane, mais ces débits étaient significativement plus élevés que ceux nécessaires pour déclencher des arythmies pendant l'administration d'halothane.

B. Effets cardiovasculaires avec des anesthésiques adjuvants

Les effets cardiovasculaires du desflurane et de l'isoflurane en association avec des agents souvent utilisés en anesthésie ont été évalués chez des porcs sous ventilation. L'administration concomitante de succinylcholine, d'édrophonium plus atropine ou fentanyl n'a produit aucun effet cardiovasculaire significatif. L'atracurium a causé une légère augmentation du volume d'éjection systolique des animaux anesthésiés à l'isoflurane, mais il n'a eu aucun effet chez les animaux exposés au desflurane. L'oxyde de diazote n'a entraîné aucune modification cardiovasculaire lorsqu'il a été ajouté au desflurane. Cependant, l'ajout de l'oxyde de diazote à l'isoflurane a causé une augmentation significative de la résistance vasculaire systémique, ainsi que des diminutions du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque. L'association du thiopental aux deux anesthésiques a causé des modifications significatives du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque, en plus d'avoir diminué la pression artérielle aortique des animaux exposés au desflurane.

C. Effets des anesthésiques adjuvants sur l'EEG

Les effets électro-encéphalographiques (EEG) du desflurane et de l'isoflurane (1,2 CAM) associés à plusieurs médicaments adjuvants (fentanyl, naloxone, succinylcholine, oxyde de diazote, thiopental, édrophonium, atracurium et atropine) ont été évalués chez des porcs sous ventilation. Ni l'irritabilité cérébrale ni l'épileptogénicité n'ont été observées, quel que soit le moment de l'analyse. Le thiopental et le fentanyl ont accentué la dépression cérébrale (comme l'ont montré la suppression accrue des bouffées sur le tracé EEG et la diminution du front de fréquence spectrale compensée par des bouffées), mais dans le cas du fentanyl, ce phénomène n'était significatif que pendant l'anesthésie au desflurane. La dépression cérébrale provoquée par le fentanyl était réversible avec la naloxone; celle causée par le thiopental ne l'était pas. On n'a noté aucune différence entre les réponses de l'EEG produites par : la succinylcholine, l'oxyde de diazote, l'édrophonium ou l'atropine pendant l'anesthésie à l'isoflurane ou au desflurane.

6. Hyperthermie maligne

Chez des porcs appartenant à une race prédisposée à l'hyperthermie maligne (HM), cette prédisposition a été confirmée par leur exposition à l'halothane. Les répondeurs ont par la suite été exposés à une et à deux CAM du desflurane. Les porcs normaux ont répondu au desflurane en présentant seulement une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. En

revanche, deux animaux prédisposés à l'HM ont présenté des symptômes évidents d'HM (augmentation du CO₂ en fin d'expiration, augmentation de la PaCO₂, diminution du pH sanguin et augmentation de la température centrale); deux animaux ont présenté des symptômes ambigus, et deux n'ont pas répondu.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

1. Études chez les rongeurs

Une exposition aiguë de souris (souche Crl:CD-1[ICR]BR) et de rats (souche Crl:CD[SD]BR) à des concentrations de desflurane par inhalation a été effectuée à l'aide d'enceintes permettant de n'exposer que la tête de l'animal. Les animaux ont été immobilisés dans des tubes de contention en plastique munis de bobines chauffantes renfermant de l'eau dont la température était réglée par commande thermostatique pour correspondre approximativement à la température corporelle. Des groupes de 10 animaux (cinq mâles, cinq femelles) ont été exposés au desflurane dans des enceintes contenant chacune une concentration allant de 10,0 % à 15,0 % v/v chez la souris et de 13,0 % à 20,0 % v/v chez le rat. Des groupes témoins de 10 animaux (cinq mâles, cinq femelles) ont été exposés, dans des conditions similaires, à une atmosphère d'oxygène. Les survivants à la période d'exposition de quatre heures ont été mis sous observation pendant 14 jours.

Tous les groupes sont devenus anesthésiés pendant l'exposition au desflurane. Les signes cliniques post-exposition courants chez les deux espèces incluaient l'ataxie, la respiration superficielle/difficile, l'inconscience/la prostration, l'horripilation et le pelage mouillé/taché. Certains signes correspondent au réveil de l'anesthésie, alors que d'autres sont courants chez les animaux maintenus dans des tubes de contention en plastique pendant l'exposition. Chez les survivants, ces signes ont rapidement disparu après l'exposition.

Espèce	CL₅₀ % v/v (Intervalle de confiance à 95 %)
Souris	
Mâle	13,8*
Femelle	12,5 (11,5 – 15,0)
Rat	
Mâle	15,9 (14,0 – 19,5)
Femelle	15,4*

* Les données n'établissent pas l'existence d'une relation linéaire par analyse des probits au niveau

de signification de 5 %; par conséquent l'intervalle de confiance à 95 % ne peut être calculé.

La plupart des décès sont survenus pendant l'exposition ou peu après. Pendant l'examen macroscopique des tissus et des organes majeurs des animaux décédés, les observations les plus fréquentes étaient les poumons rouges ou noirs (souris et rats) et le foie noir (rats). On a jugé que ces résultats étaient dus à une congestion non spécifique associée à l'insuffisance cardio-pulmonaire pendant l'exposition. On n'a pas noté de résultats liés au traitement chez les animaux ayant survécu après la fin de l'étude.

2. Innocuité cardiovasculaire – chiens et porcs

On a étudié l'innocuité cardiovasculaire et les effets de concentrations élevées de desflurane et d'isoflurane auprès de chiens Beagle et de porcs (croisement Landrace).

L'anesthésie a été induite par l'administration de desflurane ou d'isoflurane dans l'oxygène par masque facial; on a effectué une intubation trachéale. La température corporelle a été maintenue aux alentours des valeurs au réveil; les animaux ont été placés sous ventilation mécanique dont la fréquence a été ajustée pour maintenir une normocapnie (sauf pendant les études sur les chiens Beagle pour lesquels une respiration spontanée était permise afin d'examiner l'apparition de l'apnée involontaire causée par l'anesthésique). L'anesthésie des animaux a initialement été équilibrée à environ 1,0 CAM. On a mesuré les paramètres cardiovasculaires après le maintien d'une concentration stable d'anesthésique en fin d'expiration pendant 15 minutes. La concentration d'anesthésique a été augmentée de 0,25 (chiens) ou de 0,35 à 0,4 CAM (porcs) et, lorsque la concentration en fin d'expiration est demeurée stable pendant 15 minutes, on a de nouveau mesuré les paramètres cardiovasculaires. Ce processus a été répété jusqu'au décès de l'animal.

À mesure que les concentrations d'anesthésique ont augmenté pendant la ventilation mécanique des deux espèces, les paramètres cardiovasculaires (pression artérielle, fréquence cardiaque, débit cardiaque, pression de l'oreillette droite, pression artérielle pulmonaire et pression capillaire pulmonaire bloquée) ont progressivement diminué. Le desflurane et l'isoflurane ont produit une diminution de la pression artérielle moyenne fonction de la dose. Chez le porc, le débit cardiaque et la pression artérielle ont diminué de manière linéaire par rapport à la concentration d'anesthésique en fin d'expiration.

Des études menées chez des chiens sous respiration spontanée ont démontré que l'augmentation des concentrations d'isoflurane ou de desflurane a produit une diminution de la pression artérielle et du pH artériel, ainsi que des augmentations du pCO₂ artériel et du pCO₂ en fin d'expiration. Avant l'apnée involontaire, on a observé des variations minimales de la fréquence cardiaque. En comparant les deux agents, on n'a noté aucune différence significative quant aux CAM relatives auxquelles une apnée involontaire survenait (2,38 ± 0,07 CAM pour le desflurane et 2,50 ± 0,10 CAM pour l'isoflurane). Pendant l'apnée involontaire, on n'a noté aucune différence entre les anesthésiques quant au pCO₂

artériel ou à la fréquence cardiaque, mais la pression artérielle moyenne était significativement plus élevée avec le desflurane qu'avec l'isoflurane.

Chez les chiens, les taux de pCO₂ artériel et le pH artériel sont demeurés à des valeurs normales jusqu'à ce que la pression différentielle devienne inférieure à 10 mm Hg. Chez les porcs, la pO₂ du sang veineux mixte de même que le rapport du transport d'oxygène sur la consommation d'oxygène n'ont pas diminué en dessous des valeurs observées à l'état de conscience avant que la concentration de desflurane en fin d'expiration ait atteint 2,0 CAM, ou que celle d'isoflurane ait atteint 2,4 CAM. À partir de ces concentrations, les valeurs de ces variables diminuaient brusquement.

Concentrations mortelles de desflurane et d'isoflurane chez des chiens et des porcs sous ventilation

Espèce/ anesthésique	CAM (v/v en %)	Concentration mortelle (v/v en %)	FAR*
Chien			
Desflurane	7,20 (0,41)	19,35 (0,86)	2,69 (0,12)
Isoflurane	1,41 (0,04)	3,35 (0,10)	2,38 (0,07)
Porc			
Desflurane	9,80 (0,30)	23,90 (0,06)	2,45 (0,11)
Isoflurane	2,07 (0,08)	6,22 (0,23)	3,02 (0,13)

Les valeurs représentent une moyenne (erreur-type)

* Rapport de la concentration mortelle d'anesthésique-CAM.

Chez les chiens et les porcs sous respiration spontanée, la mortalité en fonction de la concentration d'anesthésique était très comparable entre le desflurane et l'isoflurane. Le collapsus cardiovasculaire (décès) causé par l'anesthésique a été défini par une pression différentielle inférieure à 10 mm Hg chez le chien et par une absence de pression différentielle chez le porc. Chez les animaux sous respiration spontanée, les rapports de la concentration mortelle d'anesthésique-CAM (v/v en % = dans O₂) du desflurane et de l'isoflurane étaient similaires au sein des espèces et entre elles.

Toxicologie subchronique

1. Étude de toxicité subchronique par inhalation de huit semaines chez le rat

Deux études de toxicité subchroniques par inhalation de huit semaines ont été menées chez le rat (souche Crl:CD[SD]BR). La première étude a eu recours à cinq groupes de traitement (10 animaux/sexe/groupe) incluant : l'exposition témoin à l'oxygène; l'exposition témoin à l'isoflurane; la faible exposition au desflurane, l'exposition moyenne au desflurane et l'exposition élevée au desflurane. Les concentrations d'exposition à la substance testée, 1,38 % et 5,6 % (v/v), représentent 1,0 CAM (concentration alvéolaire minimale) d'isoflurane et de desflurane, respectivement. Les expositions cumulatives étaient de 72 CAM-heures pour le groupe témoin de

l'isoflurane et celui de la dose élevée de desflurane; de 36 CAM-heures pour le groupe de la dose moyenne de desflurane, et de 12 CAM-heures pour le groupe de la dose faible de desflurane.

En raison d'un problème de fonctionnement du système et d'une surexposition aiguë survenue pendant la septième semaine de l'étude, lesquels ont entraîné la mortalité d'un nombre important d'animaux du groupe de la dose élevée de desflurane, une deuxième étude de toxicité subchronique chez le rat a été démarrée à l'aide de deux groupes de traitement (10 animaux/sexe/groupe). Ces deux groupes étaient les suivants : 1) groupe témoin sous oxygène; 2) groupe de dose élevée de desflurane (exposition cumulative de 72 CAM-heures). Aucune mortalité n'est survenue pendant cette étude. Lors de l'étude initiale, un animal du groupe de la dose élevée de desflurane est mort à la suite d'une asphyxie causée par le tube de contention; un animal du groupe de dose moyenne de desflurane est mort sans révéler de signes notables à l'autopsie; et six animaux du groupe de dose élevée de desflurane sont morts à la suite d'un problème de fonctionnement du système et d'une surexposition aiguë.

Le traitement n'a eu aucun effet sur le gain de poids corporel après l'exposition répétée aux anesthésiques; toutefois, on a noté une diminution de la consommation alimentaire dans plusieurs groupes, laquelle semblait être due à la contention physique et aux manipulations plus nombreuses plutôt qu'à une réponse au traitement anesthésique.

Les échantillons de sang et d'urine prélevés périodiquement pendant l'étude n'ont pas démontré de signes liés au traitement lors des tests hématologiques et biochimiques ou de l'analyse d'urine. Aucun changement ophtalmique indésirable n'a été observé à la fin de l'étude.

Le poids moyen des testicules et de l'épididyme, sur l'ensemble d'un groupe, était significativement inférieur dans le groupe témoin sous isoflurane et le groupe des doses moyenne et élevée de desflurane; il était associé à des changements microscopiques allant d'une perte minime des spermatocytes jusqu'à l'arrêt de la spermatogenèse. La survenue très focale et unilatérale de ces changements, de même que la susceptibilité connue des testicules de rat aux variations cycliques de température indiquent qu'il ne s'agit pas d'un effet lié au traitement. Les variations similaires observées dans les groupes de rats témoins sous oxygène, lesquels n'ont pas reçu de source de chaleur externe, indiquent que la rétention prolongée entraîne aussi des variations de pression et de température. On n'a noté aucune autre variation du poids ou des résultats microscopiques des autres organes.

2. Étude de toxicité subchronique par inhalation de huit semaines chez le chien

Des groupes de cinq chiens Beagle par sexe ont été assignés à cinq groupes de traitement et exposés trois fois par semaine, pendant huit semaines consécutives, à une atmosphère testée.

Groupe traité	Concentrations de l'exposition à l'agent testé (v/v en %)	CAM*	Exposition (heures/jour)
---------------	---	------	--------------------------

Oxygène témoin	0	0	2,5
Faible dose d'isoflurane	1,7	1,2	2,5
Dose élevée d'isoflurane	2,3	1,6	1,9
Faible dose de desflurane	9,9	1,2	2,5
Dose élevée de desflurane	13,2	1,6	1,9

* Concentration alvéolaire minimale

À raison de ce schéma d'exposition, tous les groupes anesthésiés ont reçu une exposition d'au moins 72 CAM-heures à un anesthésique; les animaux du groupe témoin sous oxygène ont reçu une exposition d'au moins 60 heures à l'oxygène.

L'anesthésie au desflurane ou à l'isoflurane a été induite par un cône nasal; un tube trachéal a été introduit et l'animal a été transféré à sa station d'anesthésie. On a eu recours à une ventilation mécanique, et le volume par minute a été ajusté de manière à maintenir un pCO_2 d'expiration compris entre 4 % et 6 %. On a noté la température rectale; pendant l'exposition, la température corporelle était maintenue entre 37 °C et 39 °C à l'aide d'une couverture thermique chauffée à l'eau. Les expositions témoins à l'oxygène ont été effectuées dans une enceinte de 4,5 m³ (de style Hinner). Pendant les journées d'exposition, les animaux ont été exposés (tout le corps) à une atmosphère d'oxygène à 95 % pendant 2,5 heures.

On n'a noté aucune morbidité ni mortalité. Tous les animaux ont survécu jusqu'à la date prévue de l'autopsie. Les animaux se sont rétablis sans incident de chaque exposition à un anesthésique. Pendant l'étude, on a noté occasionnellement des cas de vomissements, de selles molles et de diarrhée. Aucune signification clinique n'a été attribuée aux cas de selles molles ou de diarrhée. Les vomissements sont survenus principalement après les repas, et sans relation avec l'exposition à l'anesthésique.

Aucune modification significative sur le plan toxicologique n'a affecté le poids corporel des animaux durant l'étude. Les examens ophtalmologiques effectués avant le début de l'étude et pendant la huitième semaine de l'étude n'ont révélé aucun effet toxicologique du traitement. Les résultats des examens hématologiques, biochimiques et d'analyse d'urine des prélèvements effectués pendant les semaines 1, 4 et 8 de l'étude n'ont révélé aucun effet considéré comme lié à l'exposition au desflurane ou à l'isoflurane.

Les différences statistiquement significatives des moyennes absolues ou relatives du poids des organes entre les chiens exposés au desflurane ou à l'isoflurane et les témoins sous oxygène étaient rares ou peu constantes. Par conséquent, il a été conclu que ni le desflurane ni l'isoflurane n'avaient d'effets sur le poids des organes ou le poids corporel définitif.

Les examens macro- ou microscopiques n'ont révélé aucun changement considéré comme lié à l'exposition au desflurane ou à l'isoflurane. Des plaques muqueuses recouvrant les cartilages du larynx et les zones focales ou multifocales de l'irritation trachéale chronique ont été observées chez plusieurs chiens exposés à l'isoflurane et au desflurane. Ces réactions ont été considérées comme une réponse typique aux lésions épithéliales chroniques secondaires à l'intubation trachéale.

Toxicologie reproductive

1. Fertilité et performance générale de la reproduction chez le rat

Des groupes de 50 rats Crl:CD VAF/Plus (15 à l'étude, 5 mâles non étudiés et 30 femelles) ont aléatoirement été assignés à un groupe témoin et à trois groupes traités. Les mâles F_0 ont été exposés au traitement pendant 63 jours avant l'accouplement. L'exposition des femelles F_0 a commencé 14 jours avant l'accouplement, et s'est poursuivie jusqu'à la veille du sacrifice, à l'exception de la période allant du jour 21 de la gestation jusqu'au jour 4 de la lactation, afin de prévenir la parturition dans l'enceinte d'exposition. La génération F_1 , même si elle a été exposée au desflurane *in utero* et par lactation après la naissance, était par ailleurs non traitée.

Les groupes d'exposition à une dose faible, moyenne ou élevée de desflurane ont reçu quotidiennement 1 CAM (concentration alvéolaire minimale) de desflurane pendant 0,5, 1 et 4 heures/jour, respectivement. Le groupe témoin a été exposé à des conditions identiques en enceinte (oxygène à 60 %) à celles des groupes traités, mais aucun agent testé n'a été ajouté.

Tous les animaux exposés au desflurane ont été anesthésiés quelques minutes après le début de l'exposition, et pendant toute la période d'exposition. Dans le groupe témoin, la survie parentale était de 100 %. Dans les trois groupes de dose, la survie et le poids corporel des parents ont été affectés par le traitement, et ce, de manière liée à la dose.

Les observations sur le cycle œstral, l'indice copulateur, les intervalles copulateurs moyens et les durées gestationnelles moyennes des animaux F_0 traités étaient comparables à ceux des animaux du groupe témoin. On a observé une augmentation statistiquement significative de pertes après implantation des mâles et une diminution correspondante du nombre moyen d'embryons viables dans les portées exposées à la dose élevée comparativement à la portée du groupe témoin lors des examens utérins du jour 13 de gestation. Aucun effet indésirable n'a été noté quant aux nombres moyens d'implantations ou de corps jaunes dans le groupe d'exposition à la dose élevée. Dans le groupe d'exposition à la dose élevée, on a noté de légères réductions de la fertilité chez les mâles et les femelles F_0 , ainsi que des indices de gestation chez les femelles F_0 comparativement au groupe témoin. Dans le groupe d'exposition à la dose élevée, on a observé un nombre moyen inférieur de rats vivants au jour de lactation 0; cependant, les indices de survie jusqu'au jour 21 de lactation de la progéniture étaient comparables à ceux du groupe témoin. Pendant toute la durée de la lactation, on a noté une diminution significative du poids moyen des rats du groupe d'exposition à la dose élevée comparativement à ceux du groupe témoin. Aucun effet indésirable n'a été noté quant à ces paramètres expérimentaux dans les groupes d'exposition à la dose moyenne ou faible de desflurane.

2. Étude de toxicité développementale chez le rat

Un groupe de 25 rates Crl:CD VAF/Plus accouplées ont aléatoirement été assignées à un groupe témoin et à trois groupes de traitement. Les femelles gravides ont été exposées du jour 6 au jour 15 de gestation.

Les groupes d'exposition à une dose faible, moyenne ou élevée de desflurane ont reçu quotidiennement 1 CAM (concentration alvéolaire minimale) de desflurane pendant 0,5, 1 et 4 heures/jour, respectivement. Le groupe témoin a été exposé à des conditions identiques en enceinte (oxygène à 60 %) à celles des groupes traités, mais aucun agent testé n'a été ajouté.

Tous les animaux exposés au desflurane ont été anesthésiés quelques minutes après le début de l'exposition, et pendant toute la période d'exposition. Excepté un animal du groupe d'exposition à la dose moyenne de desflurane, qui est mort le jour 6 de gestation, la survie était de 100 % dans le groupe témoin et les groupes traités. On a noté une diminution significative du gain de poids corporel maternel pendant toute la période de traitement et de gestation dans le groupe d'exposition à la dose élevée de desflurane comparativement au groupe témoin. Les gains de poids corporel maternel dans les groupes d'exposition aux doses faible et moyenne de desflurane étaient comparables à ceux du groupe témoin.

Dans le groupe d'exposition à la dose élevée de desflurane, la perte après implantation était élevée chez les mères comparativement à celles du groupe témoin, ce qui a entraîné une diminution significative du nombre de fœtus viables par mère dans ce groupe.

De plus, une seule mère de ce groupe a présenté des résorptions fœtales. Les poids corporels fœtaux des mâles et des femelles étaient significativement inférieurs dans le groupe de la dose élevée de desflurane, alors que seul le poids corporel fœtal des mâles était significativement inférieur dans le groupe de la dose moyenne de desflurane.

Tous les autres paramètres des césariennes des autres groupes d'exposition étaient comparables à ceux du groupe témoin. Aucun effet tératogène n'a été noté dans les groupes de traitement.

3. Étude de toxicité développementale chez des lapins néo-zélandais blancs

Des groupes de 16 lapins néo-zélandais blancs exempts d'organismes pathogènes spécifiques, inséminés, ont aléatoirement été assignés à deux groupes témoins (atmosphère ambiante témoin et enceinte témoin) et à trois groupes de traitement. Les femelles gravides ont été exposées du jour 6 au jour 18 de gestation.

Les groupes d'exposition à une dose faible, moyenne ou élevée de desflurane ont reçu quotidiennement 1 CAM (concentration alvéolaire minimale) d'anesthésique pendant 0,5, 1 et 3 heures/jour, respectivement. Le groupe de l'enceinte témoin a été exposé à des conditions identiques en enceinte (oxygène à 60 %) à celles des groupes traités, mais aucun agent testé n'a été ajouté. Le groupe de l'atmosphère ambiante témoin a été transporté dans une enceinte d'exposition, mais il est

resté dans les cages habituelles de sa colonie, afin d'obtenir des conditions témoins pour le stress possible lié aux manipulations et à l'enceinte.

Tous les animaux exposés au desflurane ont été anesthésiés quelques minutes après le début de l'exposition, et pendant toute la période d'exposition. Dans le groupe témoin de l'enceinte, un animal est mort d'érosions à l'estomac. Tous les autres animaux des groupes témoins et traités ont survécu. Les animaux du groupe d'exposition à la dose élevée ont présenté une perte de poids maternel pendant toute la période d'exposition (du jour 6 au jour 19 de gestation) à cause des pertes survenues juste après l'instauration du traitement (sous-intervalle de traitement des jours 6 à 12 de gestation). Les animaux des groupes de traitement restants et du groupe de l'enceinte témoin ont affiché une perte pondérale ou une inhibition du gain pendant la gestation; cependant, comparativement aux animaux du groupe de l'atmosphère ambiante témoin, ces différences de poids n'étaient pas prononcées, et on a jugé qu'elles reflétaient le stress causé par le milieu de l'enceinte.

Bien que le changement n'ait pas atteint une signification statistique, il se peut que le traitement ait entraîné une légère baisse du nombre de fœtus viables par portée dans le groupe de la dose élevée. On a considéré que les résorptions fœtales de toute la portée (deux par groupe) dans le groupe de l'enceinte témoin et chaque groupe de traitement, ainsi que les pertes plus importantes après implantation dans le groupe de l'enceinte témoin et de l'exposition à la dose élevée comparativement au groupe de l'atmosphère ambiante témoin, reflétaient les effets du milieu de l'enceinte plutôt que des effets causés par le traitement. Aucun effet tératogène n'a été observé dans les groupes exposés.

4. Étude périnatale et postnatale chez le rat

Des groupes de 25 rates Crl:CD VAF/Plus accouplées ont aléatoirement été assignées à un groupe témoin et à trois groupes traités. Les femelles gravides ont été exposées du jour 15 de gestation jusqu'au jour 21 de lactation.

Les groupes d'exposition à une dose faible, moyenne ou élevée de desflurane ont reçu quotidiennement 1 CAM (concentration alvéolaire minimale) de desflurane pendant 0,5, 1 et 4 heures/jour, respectivement. Le groupe témoin a été exposé à des conditions identiques en enceinte (oxygène à 60 %) à celles des groupes traités, mais aucun agent testé n'a été ajouté.

Tous les animaux exposés au desflurane ont été anesthésiés quelques minutes après le début de l'exposition, et pendant toute la période d'exposition. La survie était de 100 % dans le groupe témoin, ainsi que dans les groupes d'exposition à la dose faible ou moyenne de desflurane. Quatre décès sont survenus pendant les expositions à la dose élevée de desflurane. Dans ce groupe, on a noté une diminution significative du gain de poids corporel maternel pendant le sous-intervalle du traitement des jours 15 à 20 de gestation. Cette inhibition du gain pondéral s'est poursuivie jusqu'au jour 7 de lactation et a été considérée comme liée au traitement. On a également noté une diminution du gain pondéral dans les groupes d'exposition aux doses faible et moyenne de desflurane; toutefois, l'absence de lien dose-réponse dans ces groupes indique que ce phénomène n'était pas lié au traitement.

Dans tous les groupes traités, la survie des rats était comparable à celle du groupe témoin pendant toute la période de lactation. Pendant la période de lactation, les observations concernant les rats étaient comparables entre les groupes témoin et traités, à l'exception de la taille des rats : dans le groupe d'exposition à la dose élevée de desflurane, on a noté une perte pondérale significative due au traitement, pendant toute la lactation, comparativement aux rats témoins. Dans les autres groupes traités par le desflurane, le poids corporel des rats était comparable à celui du groupe témoin. On n'a observé aucune malformation ni variation développementale dues au traitement par le desflurane.

Études sur la génotoxicité

1. Études *in vitro* sur la génotoxicité

Une batterie de quatre tests de mutagénicité a servi à évaluer le potentiel mutagène du desflurane et son risque de causer des lésions chromosomiques. Les trois tests effectués étaient les suivants : épreuve de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), épreuve de mutation sur des cellules ovariennes de hamster chinois, analyse des chromosomes en métaphase de lymphocytes humains, et test des micronoyaux chez la souris. On n'a noté aucun signe de mutagénicité ou de clastogénicité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boban M, Stowe DF, Buljubasic N, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Direct comparative effects of isoflurane and desflurane in isolated guinea pig hearts. *Anesthesiology* 1992;76:775-780.
2. Bunting HE, Kelly MC, Milligan KR. Effect of nebulized lignocaine on airway irritation and haemodynamic changes during induction of anaesthesia with desflurane. *Br J Anaesth* 1995;75:631-633.
3. Cahalan MK, Weiskopf RB, Eger EI II, Yasuda N, Ionescu P, Rampil IJ, Lockhart SH, Freire B, Peterson NA. Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1991;73:157-164.
4. Daniel M, Eger EI II, Weiskopf RB, Noorani M. Propofol fails to attenuate the cardiovascular response to rapid increases in desflurane concentration. *Anesthesiology* 1996;84:75-80.
5. Davis PJ, Cohen IT, McGowan FX, Latta K. Recovery characteristics of desflurane versus halothane for maintenance of anesthesia in pediatric ambulatory patients. *Anesthesiology* 1994;80:298-302.
6. Ebert TJ, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. A comparison with isoflurane. *Anesthesiology* 1993;79:444-453.
7. Eger EI II. Physicochemical properties and pharmacodynamics of desflurane. *Anaesthesia* 1995;50 Suppl.:3-8.
8. Fang ZX, Eger EI, Laster MJ, Chortkoff BS, Kandel L, Ionescu P. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by soda lime and baralyme. *Anesth Analg* 1995;80:1187-1193.
9. Gormley WP, Murray JM, Trinick TR. Intravenous lidocaine does not attenuate the cardiovascular and catecholamine response to a rapid increase in desflurane concentration. *Anesth Analg* 1996;82:358-361.
10. Hartman JC, Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anesth Analg* 1991;72:289-299.
11. Helman JD, Leung JM, Bellows WH, Pineda N, Roach GW, Reeves JD III, Howse J, McEnany MT, Mangano DT. The risk of myocardial ischemia in patients receiving desflurane versus sufentanil anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. The S.P.I. Research Group. *Anesthesiology* 1992;77:47-62.
12. Lippmann M, Ford M, Lee C, Ginsburg R, Foran W, Raum W, Klein S. Use of desflurane during resection of pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 1994;72:707-709.
13. Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, Eger EI II, Weiskopf RB. Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:484-488.

14. Mangano DT. Anesthetics, coronary artery disease, and outcome: Unresolved controversies. *Anesthesiology* 1989;70:175-178.
15. Merin RG, Bernard J-M, Doursout M-F, Cohen M, Chelly JE. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991;74:568-574.
16. Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI II, Wilson C, Lu G. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar during desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1993;79:943-947.
17. Moore MA, Weiskopf RB, Eger EI II, Noorani M, McKay L, Damask M. Rapid 1% increases of end-tidal desflurane concentration to greater than 5% transiently increase heart rate and blood pressure in humans. *Anesthesiology* 1994;81:94-98.
18. Muzi M, Ebert TJ. A comparison of baroreflex sensitivity during isoflurane and desflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1995;82:919-925.
19. Muzi M, Lopatka CW, Ebert TJ. Desflurane-mediated neurocirculatory activation in humans. *Anesthesiology* 1996;84:1035-1042.
20. Muzi M, Ebert TJ, Hope WG, Robinson BJ, Bell LB. Site(s) mediating sympathetic activation with desflurane. *Anesthesiology* 1996;85:737-747.
21. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 1991;74:539-551.
22. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Evaluation of myocardial contractility in the chronically instrumented dog with intact autonomic nervous system function: effects of desflurane and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:203-210.
23. Parsons RS, Jones RM, Wrigley SR, MacLeod KG, Platt MW. Comparison of desflurane and fentanyl-based anaesthetic techniques for coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 1994;72:430-438.
24. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, Eger EI II. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991;73:180-185.
25. Thomson IR, Bowering JB, Hudson RJ, Frais MA, Rosenbloom M. A comparison of desflurane and isoflurane in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 1991;75:776-781.
26. Tsai SK, Lee C, Kwan W-F, Chen B-J. Recovery of cognitive functions after anaesthesia with desflurane or isoflurane and nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1992;69:255-258.
27. Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI II, Yasuda N, Rampil JJ, Ionescu P, Lockhart SH, Johnson BH, Freire B, Kelley S. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 1991;73:143-156.

28. Weiskopf RB, Cahalan MK, Ionescu P, Eger EI II, Yasuda N, Lockhart SH, Rampil IJ, Laster M, Freire B, Peterson N. Cardiovascular actions of desflurane with and without nitrous oxide during spontaneous ventilation in humans. *Anesth Analg* 1991;73:165-174.
29. Weiskopf RB, Moore MA, Eger EI II, Noorani M, McKay L, Chortkoff B, Hart PS, Damask M. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology* 1994;80:1035-1045.
30. Weiskopf RB, Eger EI II, Noorani M, Daniel M. Fentanyl, esmolol, and clonidine blunt the transient cardiovascular stimulation induced by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1994;81:1350-1355.
31. Weiskopf RB, Eger EI II, Noorani M, Daniel M. Repetitive rapid increases in desflurane concentration blunt transient cardiovascular stimulation in humans. *Anesthesiology* 1994;81:843-849.
32. Weiskopf RB, Eger EI II, Holmes MA, Rampil IJ, Johnson B, Brown JG, Yasuda N, Targ AG. Epinephrine-induced premature ventricular contractions and changes in arterial blood pressure and heart rate during I-653, isoflurane, and halothane anesthesia in swine. *Anesthesiology* 1989;70:293-298.
33. Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK, Ionescu P, Caldwell JE, Eger EI II, Rampil IJ, Lockhart SH. Does desflurane modify circulatory responses to stimulation in humans? *Anesth Analg* 1991;73:175-179.
34. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA, Fassoulaki A. Kinetics of desflurane, isoflurane and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:489-498.
35. Zaleski L, Abello D, Gold MI. Desflurane versus isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesth Analg*. Février 1993;76(2):353-6.
36. Zwass MS, Fisher DM, Welborn LG, Côté CJ, Davis PJ, Dinner M, Hannallah RS, Liu LMP, Sarner J, McGill WA, Alifimoff JK, Embree PB, Cook DR. Induction and maintenance characteristics of anesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology* 1992;76:373-378.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AUX CONSOMMATEURS

Pr SUPRANE
(desflurane, USP)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

SUPRANE est un anesthésique général par inhalation utilisé pour la chirurgie.

Les effets de ce médicament :

SUPRANE maintient l'état d'inconscience, un relâchement des muscles et la perte de sensations dans l'ensemble du corps pendant l'intervention chirurgicale.

Quand ne pas l'employer :

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

L'ingrédient médicamenteux est :

Desflurane, USP.

Les principaux ingrédients non médicinaux :

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

Les formes pharmaceutiques sont :

SUPRANE est présenté sous forme de liquide volatil, à une concentration de 100 % v/v.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Importantes mises en garde et précautions d'emploi

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

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

- Si on vous a dit que vous êtes allergique au desflurane ou à d'autres anesthésiques généraux par inhalation, ou à des composantes du contenant.
- Vous êtes enceinte ou pourriez l'être.
- Vous allaitez.
- Vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris ceux que vous vous êtes procurés sans ordonnance.
- Vous avez déjà subi une anesthésie générale, en particulier de manière répétée sur une courte période.
- Vous souffrez d'une autre maladie, autre que celle liée à votre opération, telle que le diabète, des céphalées graves, le cancer, des problèmes nerveux ou musculaires (notamment la dystrophie musculaire), des nausées ou des vomissements.
- Vous (ou un membre de votre famille) souffrez d'hyperthermie maligne (trouble génétique causant une élévation rapide de la température corporelle).
- Vous souffrez d'un problème au cœur, au foie ou aux reins.
- Si votre enfant qui a besoin d'un anesthésique présente de l'asthme ou a récemment présenté une infection des voies respiratoires supérieures.

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

Pendant un certain temps après l'anesthésie générale, vous devez faire preuve de prudence lorsque vous vous adonnez à des activités nécessitant une attention particulière, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'opération de machinerie.

lourde. Ne conduisez pas un véhicule motorisé et n'opérez pas de machinerie lourde pendant au moins 24 heures après une anesthésie générale.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses graves

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

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

Les médicaments qui peuvent interagir avec SUPRANE comprennent :

D'autres anesthésiques, des tranquillisants (p. ex. : benzodiazépines) et des narcotiques (p. ex. : opioïdes), le gaz oxyde de diazote, les relaxants musculaires (p. ex. : pancuronium), les bêta-bloquants (p. ex. : utilisés pour traiter l'hypertension), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (p. ex. : utilisés pour traiter la dépression) et les sympathomimétiques à action indirecte (p. ex. : amphétamines, stimulants et supprimeurs de l'appétit).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre anesthésiologiste décidera de la dose de SUPRANE que vous recevrez. La dose variera selon votre âge, votre poids et le type d'opération que vous devez subir.

Avant de recevoir SUPRANE par inhalation, vous recevrez un autre anesthésique pour vous endormir.

Surdosage :

Cette situation sera gérée par l'anesthésiologiste.

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

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Les effets secondaires incluent les maux de tête, la toux, les nausées, les vomissements et une production excessive de salive.

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

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

Agitation

Difficulté à respirer/étouffement/essoufflement, respiration sifflante

Diminution de l'oxygène dans votre sang : essoufflement, coloration bleuâtre des lèvres ou des doigts

Augmentation du taux de sucre dans le sang, si mesuré

Crise cardiaque

Pression artérielle élevée ou faible

Saignement

Rythme cardiaque lent, rapide ou irrégulier

Étourdissements

Ictère : coloration jaune de la peau et des yeux; urine foncée

Réactions allergiques légères à graves

Éruption cutanée, urticaire, démangeaisons importantes

Douleur musculaire intense ou maux de gorge

Fièvre soudaine avec raideurs, douleurs et faiblesse musculaire

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

SUPRANE ne doit être administré que dans des établissements munis de l'équipement adéquat. SUPRANE doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver SUPRANE à une température égale ou inférieure à 30 °C (86 °F).

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - o par télécopieur, au numéro sans frais :
1 866 678-6789, ou
 - o par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} au Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Corporation Baxter, au 1 888 719-9955.

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

Baxter et Suprane sont des marques de commerce déposées de Baxter International Inc.

Dernière révision : 13 mars 2013