

■ Isoflurane, USP (Isoflurane, 99,9 %)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE Anesthésique par inhalation

MODE D'ACTION

L'isoflurane, USP est un anesthésique par inhalation qui, en raison de sa faible solubilité (coefficient de partage sang/gaz: 1,4), permet une induction de l'anesthésie et un réveil rapides. L'isoflurane ayant une odeur légèrement piquante, l'induction peut être ralentie. Le médicament ne semble toutefois pas provoquer de salivation ni de sécrétion trachéo-bronchique excessives. Avec l'isoflurane, le niveau d'anesthésie peut être rapidement modifié. Les réflexes pharyngé et laryngé sont émoussés rapidement et aisément. L'isoflurane produit une dépression respiratoire profonde. Une augmentation de la dose de l'anesthésique réduit le volume courant sans changer la fréquence respiratoire. Cette dépression est en partie neutralisée par la stimulation chirurgicale, même quand l'anesthésie est très profonde. L'isoflurane provoque un soupir semblable à celui observé avec l'éther diéthylique et l'enflurane.

La pression sanguine est réduite par l'induction de l'anesthésie mais est à peu près normalisée par la stimulation chirurgicale. Plus l'anesthésie est profonde, plus la pression sanguine baisse. Le protoxyde d'azote réduit la concentration d'isoflurane requise pour obtenir le niveau d'anesthésie recherché et a un effet favorable sur les paramètres du procédé d'anesthésie. Si la ventilation est contrôlée et si la PaCO₂ est normale, le débit cardiaque se maintient même si la profondeur de l'anesthésie augmente, principalement parce qu'une augmentation de la fréquence cardiaque compense la réduction du débit systolique. L'hypercapnie qui accompagne la ventilation spontanée pendant l'anesthésie à l'isoflurane augmente encore davantage la fréquence cardiaque et porte le débit cardiaque à des niveaux supérieurs à ceux observés à l'état de veille.

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

Aux niveaux d'anesthésie normaux, le relâchement musculaire est habituellement suffisant pour les interventions abdominales. Tous les myorelaxants courants sont compatibles avec l'isoflurane. Une paralysie totale peut être obtenue avec de petites doses de myorelaxants. L'isoflurane potentialise l'effet de tous les myorelaxants courants, surtout celui des myorelaxants non dépolarisants. La néostigmine inverse l'effet des myorelaxants non dépolarisants en présence d'isoflurane, mais pas la dépression neuromusculaire directe provoquée par l'isoflurane. Le métabolisme de l'enflurane est faible chez le porc miniature, la souris noire C-57 et le rat Fischer 344. Moins de 0,5 % de l'isoflurane administré à des humains peut être récupéré sous forme de métabolites.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'isoflurane, USP (isoflurane, 99,9 %) peut être administré pour l'induction et le maintien de l'anesthésie générale. On ne dispose pas de données suffisantes pour déterminer comment l'utiliser pour l'anesthésie obstétricale.

CONTRE-INDICATIONS

Sensibilité connue à l'isoflurane, USP (isoflurane, 99,9 %) ou à d'autres agents halogénés.

MISES EN GARDE

Comme le niveau d'anesthésie peut être modifié facilement et rapidement, il ne faut employer que des vaporisateurs produisant des concentrations prévisibles. L'hypotension et la dépression respiratoire sont d'autant plus marquées que l'anesthésie est profonde.

La respiration doit être surveillée de près et il faut au besoin assurer une assistance respiratoire.

L'isoflurane, USP (isoflurane, 99,9 %) potentialise l'effet de tous les myorelaxants courants, surtout celui des myorelaxants non dépolarisants. Il faut donc réduire la dose habituelle de ces médicaments. La néostigmine inverse l'effet des myorelaxants non dépolarisants, mais pas la dépression neuromusculaire directe provoquée par l'isoflurane.

Au cours d'un avortement, les pertes de sang sont plus importantes quand un agent halogéné comme l'isoflurane est l'anesthésique employé.

Comme l'isoflurane peut accroître le débit sanguin cérébral et donc la pression du liquide céphalo-rachidien, il faut l'administrer avec prudence quand la pression du liquide céphalo-rachidien du patient est déjà élevée. Cet effet sur le débit et la pression est inversé par l'hyperventilation.

L'innocuité d'anesthésies à l'isoflurane répétées n'a pas été démontrée.

Grossesse

L'innocuité de l'anesthésie à l'isoflurane pour la mère et le fœtus n'a pas été démontrée. Selon les études portant sur la reproduction de rats et de souris, rien ne donne à penser que l'isoflurane porte atteinte au fœtus. La pertinence de ces études pour l'humain est inconnue. Il n'y a aucune donnée sur l'administration de l'isoflurane à des femmes enceintes.

PRÉCAUTIONS

Dans certains cas, la rétention postopératoire de la bromsulfaïne (BSP) est légèrement accrue. On observe une certaine élévation postopératoire de la glycémie et du nombre de globules blancs. Il faut tenir compte de l'élévation de la glycémie chez les patients diabétiques.

Hyperthermie maligne

Chez les personnes sensibles, l'anesthésie à l'isoflurane, USP (isoflurane, 99,9 %) peut déclencher un état hypermétabolique des muscles squelettiques entraînant des besoins en oxygène élevés et un syndrome clinique nommé hyperthermie maligne. Ce syndrome est associé à des signes non spécifiques tels que raideur musculaire, tachycardie, tachypnée, cyanose, arythmies et pression sanguine instable (il est à noter que beaucoup de ces signes non spécifiques peuvent être associés à l'anesthésie légère, à l'hypoxie aiguë, etc.). Une augmentation du métabolisme global peut se manifester par une élévation de la température (laquelle peut survenir de façon précoce ou tardive, mais n'est habituellement pas le premier signe de l'augmentation de la vitesse du métabolisme) et par une hausse de l'utilisation de l'absorbant du CO₂. La PaO₂ et le pH peuvent baisser, et une hyperkaliémie ainsi qu'un manque de bases peuvent apparaître. Les mesures thérapeutiques comprennent le retrait des agents ayant déclenché l'hyperthermie maligne (p. ex., l'isoflurane), l'administration de dantrolène sodique par voie intraveineuse et le traitement visant le maintien des fonctions vitales, lequel comprend notamment la prise de mesures énergiques pour normaliser la température corporelle, l'assistance respiratoire et circulatoire (si nécessaires) et la correction des déséquilibres hydroélectrolytiques et acido-basiques (consulter les renseignements d'ordonnance du dantrolène sodique pour obtenir

d'autres données sur le traitement). Une insuffisance rénale peut survenir plus tard, et il faut si possible assurer le maintien du débit urinaire.

EFFETS INDÉSIRABLES

Une hypotension, une dépression respiratoire, des arythmies, des frissons, des nausées, des vomissements et un iléus postopératoire ont été signalés. Une élévation du nombre de globules blancs a été observée après l'anesthésie à l'isoflurane, comme c'est le cas après l'administration de tous les anesthésiques, même en l'absence de stress chirurgical.

Une élévation postopératoire des taux de SGOT, de LDH, de phosphatase alcaline et de bilirubine, accompagnée ou non d'un ictère avéré, a été signalée chez certains patients qui avaient été anesthésiés à l'isoflurane, USP. Le lien avec l'isoflurane n'a pas été élucidé.

Le délire, les hallucinations et le hoquet sont rares.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Une dose excessive d'isoflurane, USP produit une hypotension marquée et peut causer une apnée. En cas de surdosage, ou de ce qui semble être un surdosage, prendre les mesures suivantes :

1. Cesser l'administration du médicament.
2. Rétablir la perméabilité des voies aériennes.
3. Instaurer une ventilation assistée ou contrôlée, selon le cas, avec de l'oxygène pur.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Médicaments préanesthésiques

Les médicaments administrés avant l'anesthésie doivent être choisis en fonction des besoins du patient, en tenant compte du fait que l'isoflurane, USP stimule peu la sécrétion et a tendance à accroître la fréquence cardiaque. L'administration d'un anticholinergique est une affaire de préférence personnelle.

Induction

L'induction par l'isoflurane dans de l'oxygène ou en association avec un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote peut causer toux, apnée ou laryngospasme. On peut prévenir ces réactions en administrant une dose hypnotique d'un barbiturique d'action brève avant le mélange contenant l'isoflurane. Un mélange contenant 1,5 à 3,0 % d'isoflurane et 50 à 70 % de protoxyde d'azote provoque en général une anesthésie chirurgicale 7 à 10 minutes après l'inspiration. Si on n'utilise pas de protoxyde d'azote, il se peut qu'il faille 1,0 à 1,5 % de plus d'isoflurane pour l'induction de l'anesthésie.

Maintien

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

En l'absence de complications, la pression sanguine varie pendant le maintien de l'anesthésie de façon inversement proportionnelle à la concentration d'isoflurane. Des baisses extrêmes de la pression sanguine peuvent être attribuables à la profondeur de l'anesthésie. On peut les corriger en rendant l'anesthésie moins profonde.

Concentration alvéolaire minimale chez l'humain :

Âge	Avec 100 % d'oxygène	Avec 70 % de N ₂ O
26 ± 4	1,28 %	0,56 %
44 ± 7	1,15 %	0,50 %
64 ± 5	1,05 %	0,37 %

MATÉRIEL NÉCESSAIRE À L'ADMINISTRATION

Il faut connaître la concentration d'isoflurane, USP administrée. L'isoflurane peut être administré au moyen d'un vaporisateur à passage libre étalonné spécialement pour l'isoflurane. On peut employer un vaporisateur dont le débit de projection de vapeur saturée est raisonnable, même s'il n'est pas spécialement étalonné pour l'isoflurane. On peut calculer le débit d'un tel vaporisateur à l'aide de la formule qui suit :

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

P_A = Pression atmosphérique

P_V = Pression de vapeur de l'isoflurane

F_V = Débit de gaz de l'évaporateur (mL/min)

F_T = Débit total du gaz utilisé (mL/min)

L'isoflurane ne contient pas de stabilisant et la vaporisation d'isoflurane ne produit pas de résidu pouvant entraver l'étalonnage du vaporisateur.

BAGUE DE VERROUILLAGE DU FLACON (À UTILISER AVEC LE VAPORISATEUR KEY-FIL)

MODE D'EMPLOI :

- Pour mettre un adaptateur de verrouillage en place, retirer le bouchon et la pellicule du flacon.
- S'assurer que le goulot du flacon est intact.
- Bien visser l'adaptateur à la bague de verrouillage du flacon.
- Joindre le flacon au récipient du vaporisateur.

Remarque : La bague de verrouillage du flacon et l'adaptateur sont de la même couleur.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

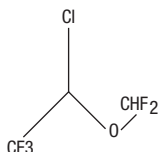
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre : Isoflurane, USP

Nom chimique :

L'isoflurane, USP est un méthyléthyléther halogéné dont le nom chimique est 1-chloro-2,2,2-trifluoroéthyl difluorométhyl éther.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₃H₂ClF₅O

Poids moléculaire : 184,50

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

Point d'ébullition (à 760 mm Hg) : 48,5 °C

Indice de réfraction n_D : 1,2990 – 1,3005²⁰

Densité 25 °/25 °C : 1,496

Pression de vapeur en mm Hg :

18 °C	218
20 °C	238
22 °C	261
24 °C	285
26 °C	311

Équation pour le calcul de la pression de vapeur :

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

$A = 8,056$
 $B = -1664,58$
 $T = ^\circ\text{C} + 273,16$ (Kelvin)

Coefficients de partage à 37 °C :

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

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

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

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA

Une division d'Abraxis BioScience, Inc.
Richmond Hill, ON L4B 3P6

1-877-821-7724