

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sojourn 100% liquide pour inhalation par vapeur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 100% (V/V) sévoflurane.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Liquide pour inhalation par vapeur.

Limpide, incolore, liquide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Induction et entretien d'une anesthésie générale chez l'adulte et l'enfant de tout âge, y compris le nouveau-né à terme (voir section 4.2 pour les détails relatifs à l'âge).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le sévoflurane doit être administré uniquement par des personnes formées à la pratique de l'anesthésie générale. Tout l'équipement permettant de maintenir la liberté des voies aériennes et d'assurer une ventilation artificielle, une mise sous oxygénothérapie et une réanimation cardiovasculaire doit être disponible immédiatement.

La prémédication est laissée à l'initiative de l'anesthésiste et doit être choisie en fonction des besoins de chaque patient.

La posologie doit être individualisée et ajustée pour obtenir l'effet souhaité en fonction de l'âge et de l'état clinique du patient

Un barbiturate à courte durée d'action ou un autre médicament d'induction par voie intraveineuse peut être administré, suivi l'inhalation de sévoflurane

L'induction par sévoflurane peut être obtenue par inhalation de 0,5 – 1,0 % de sévoflurane dans l'oxygène (O₂) avec ou sans protoxyde d'azote (N₂O), en augmentant le sévoflurane par palier de 0,5 à 1,0 % pour atteindre un maximum de 8 % chez l'adulte et l'enfant, jusqu'à l'obtention de la profondeur d'anesthésie souhaitée.

Chez l'adulte, l'inhalation d'une concentration de sévoflurane allant jusqu'à 5 % entraîne habituellement une anesthésie chirurgicale en moins de deux minutes. Chez l'enfant, l'inhalation d'une concentration de sévoflurane allant jusqu'à 7 % entraîne habituellement une anesthésie chirurgicale en moins de deux minutes.

Chez les patients hypovolémiques, hypotoniques ou affaiblis, une attention particulière doit être apportée à la posologie et il doit y avoir des possibilités de distribution d'oxygène et de réanimation.

Entretien de l'anesthésie

Le stade chirurgical de l'anesthésie est entretenu avec une concentration inhalée de sévoflurane de 0,5 à 3 % avec ou sans utilisation concomitante de protoxyde d'azote.

Dépendance à l'âge de la MAC dans le sévoflurane		
Âge (ans)	Sévoflurane dans l'oxygène	Sévoflurane dans 65% de protoxyde d'azote / 35% d'oxygène *
< 3	3,3 à 2,6%	2,0%
3 à <5	2,5%	non mesuré
5 à 12	24%	non mesuré
25	2,5%	1,4%
35	2,2%	1,2%
40	2,05%	1,1%
50	1,8%	0,98%
60	1,6%	0,87%
80	1,4%	0,70%

* chez l'enfant: 60% de protoxyde d'azote / 40% d'oxygène

Réveil

Les délais de réveil sont généralement plus courts après une anesthésie au sévoflurane. De ce fait, il peut être nécessaire de débiter l'analgésie post-opératoire plus précocement.

Sujets âgés

La CAM diminue avec l'âge. La concentration moyenne de sévoflurane nécessaire pour atteindre la CAM chez une personne de 80 ans est approximativement 50 % plus faible que chez une personne de 20 ans.

Population pédiatrique

Pour les valeurs de CAM en fonction de l'âge chez les enfants, se reporter au tableau 1 en cas d'inhalation avec de l'oxygène avec ou sans utilisation concomitante de protoxyde d'azote.

Insuffisance rénale

En raison du faible nombre de patients atteints d'insuffisance rénale (créatininémie en début d'étude supérieure à 133 µmol/litre) étudiés, la sécurité du sévoflurane n'a pas été parfaitement établie chez ce groupe de patients. Par conséquent, le sévoflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Voie inhalée. Le sévoflurane doit être administré soit à l'aide d'un masque facial soit par intubation trachéale. Le sévoflurane doit être délivré au moyen d'un évaporateur spécialement calibré pour le sévoflurane afin de permettre un contrôle précis de la concentration délivrée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au sévoflurane ou à d'autres agents anesthésiques halogénés (par exemple antécédents de troubles des fonctions hépatiques, de fièvre ou d'hyperleucocytose inexplicables après une anesthésie par l'un de ces médicaments).

Patients ayant des antécédents d'hépatite confirmée due à un anesthésique halogéné inhalé ou des antécédents de dysfonctionnement hépatique modérée à sévère inexplicables avec ictère, fièvre et éosinophilie après une anesthésie par sévoflurane.

Patients ayant une prédisposition génétique connue ou suspectée à l'hyperthermie maligne.

Patients chez qui l'anesthésie générale est contre-indiquée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tous les patients anesthésiés avec du sévoflurane doivent faire l'objet d'une surveillance continue, notamment de l'électrocardiogramme (ECG), de la pression artérielle (PA), de la saturation en oxygène et de la capnométrie télé-expiratoire (CO₂).

Le sévoflurane provoque une dépression respiratoire qui peut être majorée par une prémédication narcotique ou d'autres produits entraînant une dépression respiratoire. La respiration doit être surveillée et assistée dans les cas appropriés.

Pendant la phase d'entretien de l'anesthésie, l'augmentation de la concentration de sévoflurane se traduit par une baisse dose-dépendante de la pression artérielle. Une chute excessive de la pression artérielle peut être liée à la profondeur de l'anesthésie et elle peut dans ce cas être corrigée par une diminution de la concentration inhalée de sévoflurane.

Une attention particulière doit être prise lorsqu'on sélectionne la dose chez les patients qui sont hypovolémiques, hypotendus ou autrement en déséquilibre hémodynamique, par exemple par la prise concomitante de médicaments.

Le réveil est généralement rapide après une anesthésie par sévoflurane ; les patients peuvent donc avoir besoin d'une analgésie post-opératoire précoce.

Bien que le réveil après l'administration de sévoflurane intervienne généralement en quelques minutes, l'impact sur les fonctions cognitives pendant les 2 ou 3 jours qui suivent l'anesthésie n'a pas été étudié. Des légères modifications de l'humeur peuvent persister pendant plusieurs jours suivant l'administration (voir rubrique 4.7).

Patients avec une maladie coronarienne

Le maintien de la stabilité hémodynamique est important pour éviter une ischémie myocardique chez les patients atteints de maladie coronarienne.

Patientes subissant des interventions obstétricales

La prudence s'impose lors d'anesthésie obstétricale en raison de l'effet relaxant de sévoflurane sur l'utérus et d'une augmentation du risque potentiel d'hémorragie utérine (voir rubrique 4.6).

Patients subissant des interventions neurochirurgicales

Chez les patients susceptibles de présenter une pression intracrânienne (PIC) augmentée, le sévoflurane doit être administré avec prudence et des manœuvres destinées à réduire l'hypertension intracrânienne telle que l'hyperventilation doivent être associées.

Crises convulsives

Des cas rares de crises convulsives ont été rapportés après l'administration de sévoflurane.

L'utilisation du sévoflurane a été associée à des crises convulsives, survenant chez des enfants et des adolescents ainsi que chez des adultes plus âgés avec ou sans facteur de risque. Un jugement clinique est nécessaire avant d'utiliser le sévoflurane chez les patients présentant un risque de convulsions.

Chez l'enfant, la profondeur de l'anesthésie doit donc être limitée. L'utilisation de l'électroencéphalographie (EEG) permet d'optimiser la dose de sévoflurane et d'éviter la survenue de signes électriques épileptiformes chez les patients présentant un risque convulsif (voir rubrique 4.4).

Patients avec atteintes rénales

Bien que les données des études cliniques contrôlées réalisées avec de faibles débits soient limitées, les résultats des études menées chez l'animal et chez les patients suggèrent qu'il existe un risque d'atteinte rénale probablement dû au Composé A. Les études chez l'animal et chez l'homme démontrent que l'administration de sévoflurane pendant plus de 2 heures CAM et à des débits de gaz frais < 2 L/min peut être associée à une protéinurie et une glycosurie (voir section 5.1)

Le niveau d'exposition au Composé A auquel on pourrait s'attendre à une néphrotoxicité clinique n'a pas été établi. Tous les facteurs entraînant une exposition au Composé A chez l'homme, en particulier la durée d'exposition, le débit de gaz frais et la concentration de sévoflurane sont à prendre en compte.

La concentration de sévoflurane inhalé et le débit de gaz frais doivent être ajustés afin de réduire au minimum l'exposition au Composé A. L'exposition au sévoflurane ne doit pas dépasser 2 heures CAM à des débits de 1 à < 2 L/min. Des débits de gaz frais < 1 L/min ne sont pas recommandés.

Insuffisance rénale

Le sévoflurane doit être administré avec prudence chez les patients insuffisants rénaux (DFG ≤ 60 mL/min). Par ailleurs, la fonction rénale doit être contrôlée après l'intervention chirurgicale.

Patients avec une maladie hépatique

De très rares cas d'hépatite ou d'atteinte hépatique postopératoire légère, modérée ou sévère, avec ou sans ictère, ont été rapportés depuis la mise sur le marché.

Une évaluation clinique est recommandée en cas d'utilisation du sévoflurane chez des patients présentant une atteinte hépatique sous-jacente ou sous traitement par des médicaments connus pour entraîner une atteinte hépatique. Chez les patients ayant présenté une atteinte hépatique, un ictère, une fièvre inexplicquée, ou une éosinophilie après administration d'un anesthésique halogéné, il est recommandé d'éviter d'administrer du sévoflurane s'il existe des alternatives par voie intraveineuse ou si l'anesthésie régionale est possible (voir rubrique 4.8).

L'utilisation répétée d'anesthésiques halogénés, dont le sévoflurane, sur une période relativement courte, expose à un risque accru d'hépatite.

Patients atteints de maladies mitochondriales

Les anesthésiques généraux, y compris le sévoflurane, doivent être administrés avec prudence chez les patients souffrant de maladies mitochondriales.

Circonstances méritant d'être prises en considération

Une attention particulière doit être prise lorsqu'on sélectionne la dose chez les patients qui sont hypovolémiques, hypotendus ou autrement en déséquilibre hémodynamique, par exemple par la prise concomitante de médicaments.

Le sévoflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de myasthénie grave.

Tout comme les autres anesthésiques halogénés, le sévoflurane peut entraîner une toux pendant l'induction.

Il y a eu des rapports isolés d'allongement de l'intervalle QT, très rarement associé à des torsades de pointes (dans des cas exceptionnels mortels). Par conséquent, le sévoflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients sensibles.

Hyperthermie maligne

Chez les sujets prédisposés, des agents anesthésiques inhalés puissants peut déclencher un état d'hypermétabolisme du muscle squelettique conduisant à une forte demande en oxygène et induisant un syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne (HM). De rares cas d'hyperthermie maligne ont été rapportés lors de l'utilisation de sévoflurane (voir rubrique 4.8). Ce syndrome clinique comprend une hypercapnie, et peut inclure rigidité musculaire, tachycardie, tachypnée, cyanose, arythmie et/ou tension artérielle instable. Certains des signes non spécifiques peuvent également se manifester au cours d'une anesthésie légère, une hypoxie aiguë, une hypercapnie et une hypovolémie. Une issue fatale à l'hyperthermie maligne a été rapportée avec le sévoflurane.

Le traitement consiste dans l'arrêt des médicaments ayant déclenché ce mécanisme (par exemple le sévoflurane), l'administration intraveineuse de dantrolène et dans l'instauration d'un traitement symptomatique. Une insuffisance rénale peut survenir ultérieurement et la diurèse doit être surveillée et maintenue, si possible.

Chez des enfants en période post-opératoire, l'utilisation d'agents anesthésiques inhalés a été associée à de rares augmentations de la kaliémie ayant entraîné des arythmies cardiaques et des décès.

Hyperkaliémie post-opératoire

Chez des enfants en période post-opératoire, l'utilisation d'agents anesthésiques inhalés a été associée à de rares augmentations de la kaliémie ayant entraîné des arythmies cardiaques et des décès. Les patients atteints d'une affection neuromusculaire latente ou manifeste, notamment une dystrophie musculaire de Duchenne semblent les plus vulnérables. Dans la plupart de ces cas, il y avait une administration concomitante de succinylcholine. Ces patients ont aussi présenté des augmentations significatives de créatine phosphokinase et, dans certains cas, des modifications urinaires compatibles avec une myoglobulinurie. En dépit des similitudes avec une hyperthermie maligne, aucun de ces patients n'a présenté des signes de rigidité musculaire ou d'hypermétabolisme. Il est recommandé de traiter précocement et de manière efficace l'hyperkaliémie et les arythmies réfractaires ainsi que de rechercher par la suite une affection neuromusculaire latente.

Remplacement des absorbeurs de dioxyde de carbone (CO₂) déshydratés

De rares cas isolés de chaleur excessive, de dégagements de fumée et/ou de combustion spontanée dans des appareils d'anesthésie ont été rapportés durant l'utilisation de sévoflurane en présence d'absorbeurs de CO₂ déshydratés notamment ceux contenant de l'hydroxyde de potassium. Un retard inattendu dans l'augmentation de la concentration de sévoflurane inspirée ou une diminution inattendue de la concentration de sévoflurane inspirée comparé à la réglage du vaporisateur peut être un signe de surchauffe de la bouteille de chaux absorbant le CO₂.

Une réaction exothermique, une dégradation accrue du sévoflurane et la production de composés de dégradation peuvent apparaître lorsque l'absorbeur de CO₂ est déshydraté, notamment après une période prolongée de passage de gaz sec à travers le canister contenant l'absorbant de CO₂. Des produits de dégradation du sévoflurane (méthanol, formaldéhyde, monoxyde de carbone et composés A, B, C et D) ont été observés dans le circuit respiratoire d'un appareil expérimental d'anesthésie en présence d'un absorbeur de CO₂ déshydraté et de concentrations maximales de sévoflurane (8%) administrées pendant des périodes prolongées (≥ 2 heures). Les concentrations de formaldéhyde observées dans le circuit respiratoire de l'appareil d'anesthésie (utilisant des absorbeurs contenant de l'hydroxyde de sodium) étaient de même magnitude que celles connues pour entraîner une légère irritation respiratoire. Les conséquences cliniques de ces produits de dégradation observés dans ce modèle expérimental extrême ne sont pas connues.

Si le médecin traitant suspecte que la chaux absorbante de CO₂ est desséchée, celle-ci doit être remplacée avant l'administration de sévoflurane. Les indicateurs de la plupart des absorbeurs de CO₂ ne changent pas obligatoirement de couleur lorsque ces derniers sont déshydratés. C'est pourquoi l'absence de changement de couleur ne doit pas être considérée comme un signe fiable d'une hydratation suffisante. Les absorbeurs de CO₂ doivent être remplacés périodiquement, qu'il y ait ou non un changement de couleur de l'indicateur (voir rubrique 6.6).

Population pédiatrique

L'utilisation du sévoflurane a été associée à des crises convulsives. La majorité de ces crises est apparue chez des adolescents et des enfants à partir de l'âge de 2 mois, dont la plupart ne présentaient aucun facteur de risque. Lors de l'utilisation de sévoflurane, une évaluation clinique est recommandée chez les patients présentant un risque convulsif (voir rubrique 4.4).

Un réveil rapide chez l'enfant peut déclencher un bref état d'agitation susceptible de gêner sa coopération (chez environ 25 % des enfants anesthésiés).

Des cas isolés d'arythmies ventriculaires ont été rapportés chez des enfants souffrant de la maladie de Pompe.

Des mouvements dystoniques, qui disparaissent sans traitement, ont été observés chez des enfants qui ont reçu du sévoflurane pour l'induction d'une anesthésie. Le lien de cause à effet avec le sévoflurane est incertain

Syndrome de Down

Une prévalence et un degré de bradycardie significativement plus élevés ont été rapportés pendant et après l'induction avec du sévoflurane, chez les enfants atteints du syndrome de Down

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le sévoflurane s'est avéré sûr et efficace en cas d'administration concomitante avec un large éventail de produits fréquemment utilisés en chirurgie, tels que les médicaments du système nerveux central, les médicaments du système nerveux autonome, les myorelaxants, les médicaments anti-infectieux y compris les aminosides, les hormones et les substituts synthétiques, les dérivés sanguins et les médicaments cardiovasculaires y compris l'adrénaline.

Protoxyde d'azote

La CAM du sévoflurane est diminuée en cas d'administration simultanée avec le protoxyde d'azote. La CAM correspondante est réduite d'environ 50 % chez l'adulte et d'environ 25 % chez l'enfant (voir rubrique 4.2).

Agents bloquants neuromusculaires

Le sévoflurane affecte à la fois l'intensité et la durée du blocage neuromusculaire par les myorelaxants non dépolarisants. Lorsqu'il est utilisé pour compléter une anesthésie à l'alfentanil-N₂O, le sévoflurane potentialise le bloc neuromusculaire induit par le pancuronium, le vécuronium ou l'atracurium. Les ajustements posologiques de ces myorelaxants administrés simultanément avec le sévoflurane sont similaires aux ajustements posologiques requis avec l'isoflurane. L'effet du sévoflurane sur la succinylcholine et sur la durée du blocage neuromusculaire dépolarisant n'a pas été étudié.

La réduction de la posologie des agents bloquants neuromusculaires pendant l'induction de l'anesthésie peut retarder le conditionnement adapté à une intubation endotrachéale ou se traduire par une relaxation musculaire inadéquate dans la mesure où une potentialisation des agents bloquants neuromusculaires est observée au cours des minutes qui suivent le début de l'administration du sévoflurane.

Parmi les agents non dépolarisants, les interactions avec le vécuronium, le pancuronium et l'atracurium ont été étudiées. En l'absence de directives spécifiques : pour l'intubation endotrachéale, réduire la dose de myorelaxants non dépolarisants. Pendant l'entretien de l'anesthésie, la dose de myorelaxants non dépolarisants est susceptible d'être réduite par rapport à celle utilisée durant une anesthésie par N₂O/opioïde. L'administration de doses supplémentaires de myorelaxants doit être guidée par la réponse à la neurostimulation.

Benzodiazépines et opiacés

On s'attend à ce que les benzodiazépines et les opiacés réduisent la CAM du sévoflurane dans les mêmes proportions que les autres anesthésiques par inhalation. Le sévoflurane est compatible avec les benzodiazépines et les opiacés couramment utilisés dans la pratique chirurgicale.

Les opiacés tels que l'alfentanil et le sufentanil, lorsqu'ils sont associés au sévoflurane, peuvent entraîner une baisse synergique de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la fréquence respiratoire.

Bêta-bloquants

Le sévoflurane peut renforcer les effets inotrope, chronotrope et dromotrope négatifs des bêta-bloquants par réduction des réactions cardiovasculaires de compensation.

Épinéphrine/adrénaline

Comme l'isoflurane, le sévoflurane sensibilise le myocarde à l'effet arythmogène de l'adrénaline administrée par voie exogène ; la dose seuil d'adrénaline produisant des arythmies ventriculaires multiples a été fixée à 5 microgrammes par kg.

Inducteurs du CYP2E1

Les médicaments et substances qui potentialisent l'activité de l'isoenzyme CYP2E1 du cytochrome P450, tels que l'isoniazide et l'alcool, peuvent augmenter le métabolisme du sévoflurane et entraîner des augmentations significatives des concentrations plasmatiques de fluorure. L'utilisation concomitante du sévoflurane et d'isoniazide peut potentialiser les effets hépatotoxiques de l'isoniazide.

Sympathomimétiques indirects

L'utilisation concomitante de sévoflurane et de médicaments sympathomimétiques indirects (amphétamines, éphédrine) peut provoquer un épisode d'hypertension aiguë.

Vérapamil

Un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire a été observé lors de la prise simultanée de vérapamil et de sévoflurane.

Millepertuis

Une hypotension sévère et un réveil retardé ont été rapportés après une anesthésie induite par des anesthésiques halogénés inhalés chez des patients traités à long terme par du millepertuis.

Barbituriques

L'administration de sévoflurane est compatible avec celle des barbituriques, du propofol et d'autres anesthésiques intraveineux fréquemment utilisés. De plus faibles concentrations de sévoflurane peuvent être nécessaires après l'utilisation d'un anesthésique intraveineux.

Inhibiteurs de la MAO

Avec les inhibiteurs non sélectifs de la MAO, il existe un risque de collapsus peropératoire pendant la chirurgie. Il est recommandé que le traitement soit terminé deux semaines avant la chirurgie.

Isoniazide

Des interactions (risque de potentialisation des effets hépatotoxiques des métabolites de l'isoniazide) ont été observées avec l'utilisation simultanée d'isoniazide et d'anesthésiques halogénés par inhalation et ne peuvent être exclues avec le sévoflurane.

Dans la plupart des cas, il n'y a aucune raison d'interrompre le traitement avec d'autres médicaments vitaux avant l'anesthésie générale. Il suffit que l'anesthésiste en soit informé.

Antagonistes du calcium

Le sévoflurane peut entraîner une hypotension marquée chez les patients traités par des inhibiteurs calciques, en particulier des dérivés de la dihydropyridine.

En raison du risque d'effet inotrope négatif additif, les antagonistes du calcium ne doivent être utilisés avec prudence qu'avec des anesthésiques par inhalation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études de reproduction réalisées chez le rat et le lapin, à des doses allant jusqu'à 1 CAM, n'ont pas révélé de fœtotoxicité due au sévoflurane. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte ; par conséquent, le sévoflurane ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Travail et accouchement

Au cours d'un essai clinique, la sécurité d'emploi du sévoflurane a été démontrée chez la mère et l'enfant lors d'une césarienne sous anesthésie. La sécurité d'emploi du sévoflurane au cours du travail et de l'accouchement par voie vaginale n'a pas été démontrée.

La prudence est de rigueur en cas d'anesthésie obstétricale, en raison de l'effet relaxant du sévoflurane sur l'utérus et de l'augmentation des hémorragies utérines.

Allaitement

On ne sait pas si le sévoflurane est excrété dans le lait maternel. La prudence est de rigueur lorsque le sévoflurane est administré chez une femme qui allaite.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Des études chez le rat montrent une réduction de la fertilité et du taux d'implantation après l'administration répétée de doses d'anesthésique (voir section 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis que la réalisation d'activités nécessitant une vigilance telles que conduire un véhicule ou utiliser des machines dangereuses, peut être altérée pendant quelque temps après une anesthésie générale (voir rubrique 4.4). Après une anesthésie par sévoflurane, les patients ne doivent pas conduire pendant une période déterminée par l'anesthésiste.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le sévoflurane peut provoquer une dépression cardiorespiratoire dose-dépendante. La plupart des effets indésirables sont d'intensité légère ou modérée et de nature transitoire. Des nausées, vomissements et délires ont été observés en postopératoire, mais ce sont des effets fréquents après une intervention chirurgicale et une anesthésie générale, qui peuvent être dus à l'anesthésique par inhalation, aux autres agents administrés en per ou postopératoire ou à la réponse du patient au geste chirurgical.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont les suivants :

Chez l'adulte : hypotension, nausées et vomissements ;
Chez le patient âgé : bradycardie, hypotension et nausées ;
Chez l'enfant : agitation, toux, vomissements et nausées.

Tableau résumé des effets indésirables

Tous les événements indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après la mise sur le marché sont présentés dans le tableau ci-dessous selon la classification MedDRA par système-organe, terme préféré et fréquence.

Les groupes de fréquence suivants sont utilisés :

- Très fréquents ($\geq 1/10$)
- Fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Très rares ($< 1/10\ 000$)

Des effets indésirables post-commercialisation sont signalés volontairement dans une population dont le taux d'exposition est inconnu. Par conséquent, il n'est pas possible d'établir l'incidence réelle de ces événements, leur fréquence est «indéterminée» (la fréquence ne peut pas être déterminée à partir des données disponibles). La nature, la gravité et la fréquence des événements indésirables chez les patients ayant reçu le sévoflurane au cours des essais cliniques sont comparables à celles observées chez les patients ayant reçu les produits de référence.

Données sur les effets indésirables issues des essais cliniques et de l'expérience après la mise sur le marché

Résumé des effets indésirables les plus fréquents relevés dans les études cliniques portant sur le sévoflurane et l'expérience acquise après commercialisation		
Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Réaction anaphylactique ¹ , Réaction anaphylactoïde, Hypersensibilité ¹

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Indéterminée	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	Très fréquent Peu fréquent	Agitation Confusion
Affections du système nerveux	Fréquent Indéterminée	Somnolence, étourdissements, céphalées Convulsion ^{2, 3} , dystonie, augmentation de la pression intracrânienne
Affections cardiaques	Très fréquent Fréquent Peu fréquent Indéterminée	Bradycardie Tachycardie Bloc atrioventriculaire complet, arythmies cardiaques (y compris arythmies ventriculaires), Fibrillation atriale, extrasystoles (ventriculaires, supraventriculaires, dues à un bigéminisme) Arrêt cardiaque ⁴ , fibrillation ventriculaire, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme
Affections vasculaires	Très fréquent Fréquent	Hypotension Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Fréquent Peu fréquent Indéterminée	Toux Trouble respiratoire Dépression respiratoire Laryngospasme Obstruction des voies respiratoires Apnée, asthme, hypoxie Bronchospasme, dyspnée ¹ , sifflement ¹ , apnée volontaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent Indéterminée	Nausées, vomissements, Hypersécrétion salivaire Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Indéterminée	Hépatite ^{1,2} , insuffisance hépatique ^{1,2} , nécrose hépatique ^{1,2} , ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Dermatite de contact ¹ , Prurit, Rash ¹ , Œdème facial ¹ , Urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Indéterminée	Rigidité musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Indéterminée	Néphrite tubulo-interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Indéterminée	Frissons, fièvre Gêne thoracique ¹ , hyperthermie maligne ^{1, 2} , œdème
Investigations	Fréquent Peu fréquent	Glycémie anormale, anomalie des paramètres du bilan hépatique ⁵ , numération leucocytaire anormale, augmentation du fluorure sanguin ¹ Augmentation de la créatinine sérique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Hypothermie

¹ Voir rubrique 4.8 – Description d'effets indésirables sélectionnés

² Voir rubrique 4.4

³ Voir rubrique 4.8 – Population pédiatrique

⁴ De très rares cas d'arrêt cardiaque ont été rapportés après commercialisation

⁵ Des cas extrêmement rares de modification transitoire des paramètres du bilan hépatique ont été rapportés avec le sévoflurane et avec les produits de référence.

Autres effets indésirables

Il peut y avoir de très rares cas de mouvements spasmodiques après une anesthésie au sévoflurane. Ces événements ont été de courte durée et il n'y avait aucun signe de maladie pendant la récupération de l'anesthésie ou après la chirurgie.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Une élévation transitoire de la concentration sérique de fluor inorganique peut survenir pendant et après l'anesthésie au sévoflurane. Le pic de concentration est habituellement observé dans les 2 heures qui suivent l'anesthésie au sévoflurane et le retour aux valeurs de base survient dans les 48 heures. Au cours des essais cliniques, les concentrations élevées de fluor n'ont pas été associées à une altération de la fonction rénale.

De rares cas d'hépatite postopératoire ont été observés. De plus, de rares cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique, associés à l'utilisation d'anesthésiques volatils puissants, dont le sévoflurane, ont été rapportés après la mise sur le marché. L'incidence réelle et l'imputabilité de ces événements au sévoflurane ne peuvent toutefois pas être établies avec certitude (voir rubrique 4.4).

De rares cas d'hypersensibilité (incluant dermatite de contact, éruption cutanée, dyspnée, sifflements respiratoires, gêne thoracique, œdème facial, œdème des paupières, érythème, urticaire, prurit, bronchospasme, réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes) ont été rapportés, notamment en cas d'association avec une exposition professionnelle à long-terme à des anesthésiques inhalés dont le sévoflurane.

Chez les sujets prédisposés, les anesthésiques puissants inhalés peuvent déclencher un hypermétabolisme des muscles squelettiques, entraînant une forte demande en oxygène et un syndrome clinique connu sous le nom d'hyperthermie maligne (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation du sévoflurane a été associée à des crises convulsives. Beaucoup de ces crises sont apparues chez des enfants à partir de l'âge de 2 mois et chez de jeunes adultes et la plupart d'entre eux ne

présentaient aucun facteur de risque prédisposant. Plusieurs cas ne rapportaient aucune administration concomitante de médicament et au moins un cas a été confirmé par un électroencéphalogramme (EEG). Bien que de nombreux cas étaient des crises uniques qui ont disparu spontanément ou après traitement, des cas de crises multiples ont également été rapportés.

Ces crises sont survenues pendant ou aussitôt après l'induction de l'anesthésie par sévoflurane, au cours du réveil ou au cours de la récupération post-opératoire, jusqu'à un jour après l'anesthésie. Un avis clinique est nécessaire lorsque le sévoflurane est utilisé chez des patients présentant un risque convulsif (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage sont une dépression respiratoire et une insuffisance circulatoire.

En cas de surdosage apparent, les mesures suivantes doivent être prises. L'administration de sévoflurane doit être arrêtée et des mesures correctives doivent être prises : les voies respiratoires du patient doivent être maintenues et une ventilation artificielle ou contrôlée avec l'oxygène pur, tout en assurant le maintien des fonctions cardiovasculaires stables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésiques généraux, hydrocarbures halogénés

Code ATC : N01AB08

Le sévoflurane est un anesthésique à base d'éther méthylisopropylique halogéné qui agit par inhalation et qui produit une phase d'induction et de récupération rapide. La valeur de la CAM (concentration alvéolaire minimale) varie avec l'âge (voir rubrique 4.2).

Le sévoflurane provoque perte de conscience, abolition réversible de la douleur, de l'activité motrice volontaire, diminution des réflexes autonomes, dépression respiratoire et du système cardiovasculaire.

Le sévoflurane présente un faible coefficient de partage sang/gaz (0,65) permettant un réveil post-anesthésique rapide.

Effets cardiovasculaires

Le sévoflurane peut provoquer une baisse de la pression artérielle concentration-dépendante. Le sévoflurane sensibilise le myocarde à l'action arythmogène de l'adrénaline exogène ; cette sensibilisation est comparable à celle qui est induite par l'isoflurane.

Effets sur le système nerveux

Chez les patients présentant une pression intracrânienne (PIC) normale, le sévoflurane a un effet minime sur la PIC et préserve la sensibilité au CO₂.

La sécurité d'emploi du sévoflurane n'a pas été étudiée chez les patients présentant une hypertension intracrânienne. Chez les patients présentant un risque d'une hypertension intracrânienne, le sévoflurane doit être administré avec prudence et des manœuvres destinées à réduire l'hypertension intracrânienne telle qu'une hyperventilation doivent être associées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La très faible solubilité du sévoflurane dans le sang laisse prévoir une augmentation rapide de la concentration alvéolaire pendant l'induction et une décroissance rapide à l'arrêt de l'administration.

Chez l'homme, moins de 5 % du sévoflurane absorbé est métabolisé. L'élimination pulmonaire importante et rapide du sévoflurane réduit au minimum la quantité d'anesthésique disponible pour la transformation métabolique. Le sévoflurane est défluoré par l'isoenzyme 2E1 du cytochrome P450 entraînant la production d'hexafluoroisopropanol (HFIP) avec libération de fluorure inorganique et de dioxyde de carbone (ou d'un fragment de carbone). Le HFIP est ensuite rapidement conjugué à l'acide glucuronique et éliminé par les urines.

Le métabolisme du sévoflurane peut être augmenté par les inducteurs connus de l'isoenzyme CYP2E1 (par ex. isoniazide et alcool), mais n'est pas inductible par les barbituriques. Des augmentations transitoires du taux de fluorures inorganiques peuvent apparaître pendant et après une anesthésie par sévoflurane. Les concentrations de fluorure inorganique atteignent généralement un pic dans les 2 heures qui suivent la fin de l'anesthésie par sévoflurane et retrouvent leur taux pré-opératoire dans un délai de 48 heures.

L'élimination pulmonaire rapide et importante du sévoflurane réduit la quantité d'anesthésique susceptible d'être métabolisée. Le métabolisme du sévoflurane n'est pas inductible par les barbituriques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë et subchronique

Les données précliniques sur la toxicité aiguë et subchronique du sévoflurane montrent qu'il déclenche de façon dose-dépendante une dépression respiratoire et circulatoire, sans entraîner de toxicité spécifique pour un organe. Chez le singe, une administration répétée a provoqué une augmentation légère et réversible des enzymes hépatiques. Les signes d'une néphrotoxicité des produits de dégradation du sévoflurane ont été évalués dans des études spécifiques (voir ci-dessous).

Toxicité sur la reproduction et le développement

Chez le rat, après administration de doses toxiques chez la mère, il a été observé une réduction de poids, un retard d'ossification et une augmentation de l'apparition de petites anomalies squelettiques dans la progéniture. Il n'est pas apparu d'effet tératogène. Une réduction de la fertilisation et du taux d'implantation a été observée chez le rat après administration répétée de doses anesthésiques.

Des études publiées chez l'animal (y compris chez les primates) ont mis en évidence que l'utilisation d'agents anesthésiques, à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée, pendant la période de croissance cérébrale rapide ou de synaptogenèse, entraîne une perte de cellules dans le cerveau en développement pouvant être associée à des déficiences cognitives prolongées. La pertinence de ces observations non-cliniques pour une utilisation chez l'homme n'est pas connue.

Mutagenicité/carcinogénicité

Des études approfondies in vitro et in vivo avec le sévoflurane sur la mutagenicité ont donné des résultats négatifs. Les études de cancérogénicité ne sont pas disponibles.

Composé A

Chez le rat Wistar, la CL₅₀ du Composé A, un produit de dégradation du sévoflurane, généré dans les absorbeurs de CO₂, atteignait 1050 à 1090 ppm après 1 heure d'exposition et 400 à 420 ppm après 3 heures d'exposition. Une étude de toxicité chronique de huit semaines (24 expositions pendant 3 h dans chaque cas) n'a révélé aucun résultat toxicologique autre qu'une réduction de poids chez le rat femelle.

Une autre étude menée chez le rat Wistar a révélé des signes de néphrotoxicité après une exposition de 6 à 12 heures à 25 - 50 ppm.

Chez le rat Sprague-Dawley, des modifications réversibles des paramètres de la fonction rénale (par ex. urémie, créatininémie, glycémie) sont apparues pour une valeur seuil de 114 ppm. Toutes les modifications histo-morphologiques étaient réversibles.

Comme l'absorption des anesthésiques par inhalation est considérablement plus élevée chez les petits rongeurs que chez l'homme, on peut s'attendre à trouver des quantités plus élevées du médicament ou du composé A (éther pentafluoro-isopropényl-fluorométhylrique, PIFE). L'activité de la β -lyase, la principale enzyme responsable de la néphrotoxicité des alcènes halogénés est dix fois supérieure chez le rat que chez l'homme.

La concentration du composé A s'augmente généralement en fonction de la hausse de la température d'absorption, de la concentration du sévoflurane et de l'abaissement du débit de gaz frais. Dans les études cliniques, la concentration la plus élevée du composé A (en utilisant de la chaux sodée comme absorbeur de CO₂ du circuit) était de 15 ppm chez l'enfant et de 32 ppm chez l'adulte. Dans les systèmes utilisant de la chaux barytée comme absorbeur de CO₂, des concentrations atteignant 61 ppm ont été observées. La concentration du composé A toxique pour l'être humain n'a pas été établie. Bien que l'expérience de l'exposition au sévoflurane dans des circuits à faible débit soit limitée, il n'a pas été mis en évidence à ce jour de troubles rénaux attribuables au composé A.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Au niveau du tableau clinique, en cas de contact direct avec les absorbeurs de CO₂ (chaux sodée et chaux barytée), le sévoflurane peut se dégrader, en produisant de faibles taux de Composé A (éther pentafluoro-isopropényl-fluorométhylrique) (PIFE) et des traces de Composé B (éther pentafluoro-méthoxy-isopropyl-fluorométhylrique) (PMFE).

La production de produits de dégradation dans le circuit anesthésique est le résultat de l'extraction du proton acide en présence d'une base forte (hydroxyde de potassium (KOH) et/ou hydroxyde de sodium (NAOH)) formant un alcène (Composé A) issu du sévoflurane.

Des taux plus élevés de Composé A sont obtenus en utilisant de la chaux barytée au lieu de la chaux sodée.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 25 °C. Ne pas réfrigérer. Garder la bouteille bien fermée. Stocker en position verticale.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Verre ambré de type III de 250 mL (avec ou sans revêtement extérieur en PVC). Les flacons sont fournis avec une collerette en PEBD de couleur jaune et sont fermés avec un bouchon à vis à deux composants (capuchon extérieur phénolique avec revêtement en PEBD).

Verre ambré de type III de 250 mL (avec ou sans revêtement extérieur en PVC) avec un bouchon à vis à composants multiples (joints toriques / joints d'étanchéité en polyéthylène haute densité (PEHD)),

caoutchouc en éthylène propylène diène monomère (EPDM) et ressort en acier inox) fixé au flacon par une bague de sertissage en aluminium.

Boîte de 1 flacon et de 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32 (rez-de-chaussée),
2252 TR, Voorschoten
Les Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE549706
BE549715

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 novembre 2019
Date de dernier renouvellement : 05 février 2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2026