

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

Pr **PENTHROX**^{MC}

Méthoxyflurane

Liquide volatil pour inhalation, 99,9 %

Analgésique

Purdue Pharma
575, Granite Court
Pickering (Ontario)
L1W 3W8

Date de révision :
6 avril 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 204879

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	4
4.3 Administration	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques	12
8.4 Effets indésirables du médicament signalés après la mise en marché	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.1 Aperçu	13
9.2 Interactions médicament-médicament	13
9.3 Interactions médicament-aliment	13
9.4 Interactions médicament-plante médicinale	13
9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	13
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1 Mode d'action	14
10.2 Pharmacodynamique	14
10.3 Pharmacocinétique	14
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
13 ESSAIS CLINIQUES	17
13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	17
13.2 Résultats des études	18
14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
14.1 Toxicité aiguë	20
14.2 Toxicité à long terme	21
14.3 Génotoxicité	21
14.4 Reproduction et tératologie	21
14.5 Carcinogénicité	22
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PENTHROX^{MC} (méthoxyflurane) est indiqué chez les patients adultes conscients pour le soulagement à court terme de la douleur aiguë modérée ou grave associée à un traumatisme ou à des interventions médicales.

Étant donné les restrictions liées à la dose de PENTHROX et la durée du soulagement de la douleur obtenu pendant un traitement, PENTHROX ne convient pas pour le soulagement des accès douloureux liés à des états de douleur chronique. PENTHROX ne convient pas non plus pour le soulagement des douleurs répétitives (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

PENTHROX n'est pas indiqué pendant la grossesse ni pendant la période de péripartum, y compris le travail (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes**).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Les données ne permettent pas d'appuyer l'utilisation de PENTHROX chez les enfants. PENTHROX n'est pas recommandé chez les enfants.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans) : PENTHROX a été étudié dans cette population. PENTHROX peut être administré à des personnes âgées. Toutefois, compte tenu du risque potentiellement accru chez les personnes âgées atteintes d'hypotension ou de bradycardie, la prudence s'impose chez ces patients en raison d'une possible baisse de la tension artérielle.

2 CONTRE-INDICATIONS

PENTHROX^{MC} (méthoxyflurane) est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une altération de l'état de conscience, quelle qu'en soit la cause, notamment une blessure à la tête ou la consommation de drogues ou d'alcool;
- souffrant d'une insuffisance rénale d'importance clinique;
- ayant des antécédents de dysfonction hépatique après avoir reçu du méthoxyflurane ou d'autres anesthésiques halogénés;
- présentant une hypersensibilité au méthoxyflurane ou à d'autres anesthésiques halogénés, ou à l'un ou l'autre ingrédient de la préparation, incluant tout ingrédient non médicinal, ou à tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**;
- ayant une prédisposition connue ou génétique à l'hyperthermie maligne ou ayant des antécédents personnels ou familiaux (proche parent) de réactions indésirables graves);
- ayant une instabilité hémodynamique manifeste sur le plan clinique;
- ayant des difficultés respiratoires manifestes sur le plan clinique.

L'utilisation de PENTHROX comme agent anesthésique est contre-indiquée.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des doses suprathérapeutiques de méthoxyflurane en inhalation ont causé une néphrotoxicité irréversible grave, liée à la dose (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal**). Il faut respecter rigoureusement la limite posologique afin de prévenir ou de réduire le risque de néphrotoxicité (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- Le méthoxyflurane en inhalation a été associé à de très rares cas d'hépatotoxicité lorsqu'il a été utilisé aux fins d'analgésie (voir la section **MISES EN GARDE PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

PENTHROX^{MC} (méthoxyflurane) doit être autoadministré par le patient, à l'aide de l'inhalateur portable PENTHROX, sous la supervision d'un professionnel de la santé ayant reçu une formation dans l'administration du médicament.

Éviter d'utiliser PENTHROX chez les patients prenant des dépresseurs du système nerveux central (SNC) tels que des opioïdes, des sédatifs ou hypnotiques, des anesthésiques généraux, des phénothiazines, des tranquillisants, des myorelaxants, des antihistaminiques à effet sédatif ou de l'alcool (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Éviter aussi d'administrer PENTHROX avec des médicaments potentiellement néphrotoxiques tels que des agents de contraste, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et certains antibiotiques (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

PENTHROX ne doit pas être utilisé pour le traitement des douleurs chroniques ou répétitives (voir la section **INDICATIONS**).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Un flacon renfermant 3 mL de PENTHROX à vaporiser à l'aide de l'inhalateur PENTHROX. À la fin de l'administration de la dose de 3 mL, une deuxième dose de 3 mL peut être utilisée, au besoin. **La dose de PENTHROX ne doit pas dépasser 6 mL dans une seule administration ou pendant la première journée de traitement.** La dose analgésique efficace la plus faible de PENTHROX doit être administrée.

La fréquence à laquelle PENTHROX peut être utilisé sans risque n'a pas été établie. Une dose quotidienne maximale de 6 mL de PENTHROX ne doit pas être administrée deux jours consécutifs. **Un traitement par PENTHROX doit se limiter à une dose totale de 15 mL sur une semaine, et d'au plus 6 mL par période de 48 heures.**

PENTHROX devrait commencer rapidement à soulager la douleur, le délai d'action médian étant de 5 minutes. Il faut conseiller aux patients d'inhaler de façon intermittente pour obtenir

une analgésie adéquate. Les patients sont en mesure d'évaluer leur propre intensité de douleur et d'augmenter la quantité de PENTHROX inhalée pour obtenir une maîtrise adéquate de la douleur. L'inhalation continue procure un soulagement analgésique pendant une période allant jusqu'à 25-30 minutes, ou d'environ 1 heure lorsque l'administration est intermittente. Il doit être conseillé aux patients de prendre la plus faible dose permettant un soulagement de la douleur.

Les périodes de traitement par PENTHROX doivent être espacées d'au moins 3 mois.

4.3 Administration

PENTHROX est un inhalateur léger, portable, d'utilisation non effractive destiné à être autoadministré (usage réservé à un seul patient). Les instructions pour la préparation de l'inhalateur PENTHROX et l'administration appropriée sont présentées ci-dessous :

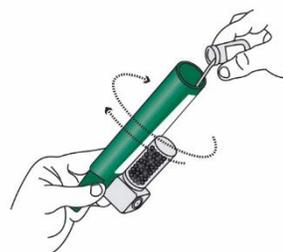
1. S'assurer que la cartouche de charbon activé est bien insérée dans l'orifice du diluteur situé sur la partie supérieure de l'inhalateur PENTHROX.



2. Retirer manuellement le bouchon du flacon. Sinon, utiliser la base de l'inhalateur PENTHROX pour dévisser le bouchon d'un demi-tour. Séparer l'inhalateur du flacon et retirer le bouchon.



3. Incliner l'inhalateur PENTHROX à un angle de 45° et verser tout le contenu du flacon de PENTHROX dans la base de l'inhalateur tout en tournant pour s'assurer que la mèche est bien saturée. À noter que PENTHROX dégage une odeur fruitée.



4. Placer la sangle autour du poignet du patient. Le patient doit inhaler par l'embout buccal de l'inhalateur PENTHROX pour obtenir l'effet analgésique. Il faut l'aviser de respirer doucement au début et, par la suite, de respirer normalement dans l'inhalateur.



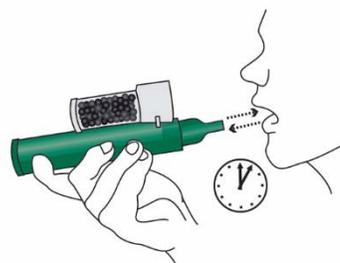
5. Le patient doit expirer dans l'inhalateur PENTHROX. La vapeur expirée passe au travers de la cartouche de charbon activé pour adsorber toute portion de méthoxyflurane expirée.



6. Si une analgésie plus forte est nécessaire, le patient peut couvrir d'un doigt l'orifice du diluteur sur la cartouche de charbon activé pendant l'inspiration.



7. Le patient doit être informé d'inhaler par intermittence pour obtenir une analgésie adéquate. Une inhalation continue réduira la durée d'utilisation. La dose analgésique efficace la plus faible doit être administrée.



8. Replacer le bouchon sur le flacon de PENTHROX. Placer l'inhalateur et le flacon usagés dans un sac de plastique scellé et le jeter dans les ordures ménagères.



5 SURDOSAGE

Les patients doivent être observés pour détecter les signes de somnolence, de pâleur et de relâchement musculaire après l'administration de méthoxyflurane.

Des doses élevées de méthoxyflurane entraînent des effets néphrotoxiques liés à la dose. Une insuffisance rénale à fort débit est survenue plusieurs heures ou jours après l'administration de doses élevées répétées de méthoxyflurane utilisé comme analgésique ou anesthésique.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Inhalation	Liquide volatil / 3 mL de méthoxyflurane à 99,9 %	Hydroxytoluène butylé (BHT)

PENTHROX^{MC} est conditionné dans un flacon de verre ambré avec goulot à vis, fermé par un bouchon blanc de copolymère à vis.

PENTHROX est offert dans les présentations suivantes :

- Emballage combiné comprenant une dose unique (3 mL), un inhalateur PENTHROX et une cartouche de charbon activé.
- Emballage de 10 doses individuelles (3 mL).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Les effets potentiels sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque sont des effets de classe connus du méthoxyflurane administré à doses élevées en anesthésie ainsi que d'autres anesthésiques. Les effets ne semblent pas être importants si le méthoxyflurane est administré à des doses analgésiques. Toutefois, comme le risque est potentiellement accru chez les personnes âgées atteintes d'hypotension ou de bradycardie, il faut faire preuve de prudence chez ces patients en raison d'une baisse de tension artérielle possible.

Dépendance au médicament

Les effets du méthoxyflurane sur le SNC peuvent représenter un facteur de risque d'abus possible. De très rares rapports de pharmacovigilance ont fait état de cas d'abus liés à l'usage d'anesthésiques.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

PENTHROX peut avoir des effets défavorables sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Après l'administration de PENTHROX^{MC}, des étourdissements, de la somnolence et un endormissement peuvent survenir. Les patients doivent être informés de ne pas conduire leur véhicule ni d'utiliser des machines pendant l'administration de PENTHROX ou s'ils se sentent somnolents ou étourdis après avoir utilisé PENTHROX.

Fonction hépatique

Le méthoxyflurane est métabolisé dans le foie; par conséquent, une exposition accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique peut causer une toxicité. PENTHROX doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une affection hépatique sous-jacente ou des facteurs de risque de dysfonction hépatique.

PENTHROX ne doit pas être utilisé chez les patients ayant déjà montré des signes de lésions hépatiques après un usage antérieur de méthoxyflurane ou d'un anesthésique à base

d'hydrocarbure halogéné (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

En raison des propriétés pharmacologiques de PENTHROX, l'observation et la surveillance habituelles après l'administration d'opioïdes ne sont pas requises.

Système nerveux

Des effets pharmacodynamiques secondaires incluant des effets potentiels sur le SNC tels que la sédation, l'euphorie, l'amnésie, la capacité de concentration, l'altération de la coordination sensorimotrice et un changement d'humeur sont aussi connus comme des effets de classe. L'autoadministration de PENTHROX à des doses analgésiques doit être limitée par la manifestation de ces effets sur le SNC.

PENTHROX ne doit pas être administré en concomitance avec de l'alcool.

Exposition professionnelle

Les professionnels de la santé qui voient régulièrement des patients utilisant les inhalateurs PENTHROX doivent connaître toutes les lignes directrices pertinentes en matière de santé et de sécurité au travail relatives à l'utilisation des agents pour inhalation. Afin de réduire l'exposition professionnelle au méthoxyflurane, l'inhalateur PENTHROX doit toujours être utilisé avec une cartouche de charbon activé qui adsorbe le méthoxyflurane expiré. Plusieurs utilisations de l'inhalateur PENTHROX sans cartouche de charbon activé augmentent le risque pour la santé. Des élévations des taux d'enzymes hépatiques, du taux d'azote uréique sanguin et du taux d'acide urique sérique ont été signalées chez des professionnels de la santé régulièrement exposés à des produits de méthoxyflurane pour inhalation.

Système rénal

L'utilisation de PENTHROX deux jours consécutifs n'est pas recommandée en raison du risque d'effets néphrotoxiques.

Le méthoxyflurane entraîne des effets néphrotoxiques importants à des doses élevées, p. ex., doses anesthésiques prolongées (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**). Une néphrotoxicité grave a été signalée lorsque le méthoxyflurane pour inhalation a été utilisé comme analgésique à des doses beaucoup plus élevées que celles qui sont actuellement recommandées (voir la section **Mises en garde précautions importantes**). Le risque d'effets néphrotoxiques induits par le méthoxyflurane est lié à la dose, à la durée d'exposition et à la vitesse du métabolisme.

Les facteurs accélérant le métabolisme du méthoxyflurane, tels que les médicaments inducteurs de l'activité des isoenzymes CYP2E1 (p. ex., l'alcool et l'isoniazide) et CYP2A6 (p. ex., le phénobarbital et la rifampicine), peuvent augmenter le risque de toxicité par le méthoxyflurane, car des taux accrus de produits de dégradation fluorés du méthoxyflurane entraîneraient une néphrotoxicité (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les patients porteurs de variations génétiques de ces isoenzymes sont considérés comme des métaboliseurs rapides, d'où un risque accru de toxicité.

Les effets néphrotoxiques semblent être associés aux ions fluorures inorganiques, un produit de dégradation métabolique. On a établi que la toxicité subclinique survenue lorsque le médicament a été utilisé comme anesthésique était associée à des taux sériques maximums de 50 à 80 µmol/L. Après une seule dose de 3 mL, les taux sériques n'ont pas dépassé

10 µmol/L.

Malgré cette marge d'innocuité, la plus faible dose efficace de PENTHROX doit être administrée, en particulier chez les personnes âgées ou les patients présentant d'autres facteurs de risque connus de néphropathie. De plus, PENTHROX doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant reçu un diagnostic d'une affection clinique qui pourrait les prédisposer à des lésions rénales.

Appareil respiratoire

Le méthoxyflurane entraîne une dépression respiratoire à des doses anesthésiques. Rien n'indique dans l'expérience clinique d'utilisation en analgésie que le méthoxyflurane modifie de manière significative les paramètres respiratoires.

Peau

PENTHROX contient de l'hydroxytoluène butylé, un agent stabilisateur. L'hydroxytoluène butylé peut provoquer des réactions cutanées locales (p. ex., dermatite de contact) ou une irritation aux yeux et aux membranes muqueuses.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le méthoxyflurane pour inhalation n'a pas fait l'objet d'études adéquates pendant la grossesse ou le travail. Les nouveau-nés dont la mère a été exposée au méthoxyflurane pendant le travail ont présenté des taux élevés de fluorure sérique après la naissance. Comme son innocuité n'a pas été établie pendant la grossesse, le méthoxyflurane n'est pas indiqué chez les femmes enceintes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le méthoxyflurane se retrouve dans le lait maternel. La prudence est de mise si le méthoxyflurane est administré à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Le rapport bienfaits-risques n'a pas été établi chez les enfants. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les enfants.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés au SNC et comprennent les étourdissements, les céphalées et la somnolence.

Le méthoxyflurane a été associé à une néphrotoxicité grave liée à la dose uniquement lorsqu'il a été administré à de fortes doses pendant une période prolongée. Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée de PENTHROX^{MC} (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le Tableau 2 montre les effets indésirables (EI) qui sont survenus chez ≥ 1 % des patients présentant des douleurs associées à un traumatisme dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo, l'étude MEOF-001. Dans cette étude, la population évaluée sur le plan de l'innocuité était définie par les patients répartis de façon aléatoire ayant reçu au moins une dose de PENTHROX (149 patients) ou le placebo (149 patients). Les patients admis à cette étude étaient âgés de 12 à 84 ans, 171 (57,4 %) étaient des hommes et 127 (42,6 %), des femmes.

Des 243 patients au total (81,5 %) ayant utilisé un seul inhalateur, ils ont été légèrement plus nombreux dans le groupe placebo (125 patients; 83,9 %) que dans le groupe PENTHROX (118 patients; 79,2 %).

Au moins un EI a été observé chez 50 % des patients de l'étude. La proportion de patients chez qui un EI a été signalé au cours de l'étude a été plus élevée dans le groupe PENTHROX (88 patients; 59,1 %) que dans le groupe placebo (61 patients; 40,9 %). Dans cette étude, PENTHROX n'a entraîné aucun effet cliniquement important sur les signes vitaux, dont la tension artérielle, la fréquence ou le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire.

Tableau 2. Effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des adultes et adolescents de l'étude MEOF-001

	PENTHROX N = 149		Placebo N = 149	
	n	N (%)	n	N (%)
Tout effet indésirable	188	88 (59,1 %)	111	61 (40,9 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Sécheresse buccale	3	3 (2,0 %)	0	0
Nausées	2	2 (1,3 %)	5	5 (3,4 %)
Douleur dentaire	2	2 (1,3 %)	2	2 (1,3 %)
Vomissements	2	2 (1,3 %)	5	4 (2,7 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Syndrome grippal	0	0	3	3 (2,0 %)
Sensation d'ébriété	2	2 (1,3 %)	0	0
Infections et infestations				
Grippe	2	2 (1,3 %)	1	1 (0,7 %)
Rhinopharyngite	2	2 (1,3 %)	4	4 (2,7 %)
Infection virale	2	2 (1,3 %)	0	0
Lésion, empoisonnement et complications des interventions				
Chute	2	2 (1,3 %)	0	0

	PENTHROX N = 149		Placebo N = 149	
	n	N (%)	n	N (%)
Entorse articulaire	2	2 (1,3 %)	0	0
Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	3	3 (2,0 %)	2	2 (1,3 %)
Troubles du système nerveux				
Amnésie	2	2 (1,3 %)	0	0
Étourdissements	50	44 (29,5 %)	15	12 (8,1 %)
Dysarthrie	2	2 (1,3 %)	0	0
Céphalée	51	32 (21,5 %)	34	24 (16,1 %)
Migraine	2	2 (1,3 %)	1	1 (0,7 %)
Somnolence	8	8 (5,4 %)	1	1 (0,7 %)
Troubles des organes de reproduction et du sein				
Dysménorrhée	2	2 (1,3 %)	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	2	2 (1,3 %)	1	1 (0,7 %)
Douleur oropharyngée	3	3 (2,0 %)	3	3 (2,0 %)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	2	2 (1,3 %)	2	1 (0,7 %)
Troubles vasculaires				
Hypotension	2	2 (1,3 %)	4	4 (2,7 %)

n = nombre d'événements, N = nombre de patients, % = pourcentage de patients

Tous les effets indésirables mentionnés dans le tableau ont été documentés comme étant des effets indésirables survenus en cours du traitement pendant l'étude clinique.

Les épreuves de laboratoire effectuées pendant l'étude MEOF-001 ont révélé que les patients sous PENTHROX n'ont pas présenté de taux d'AST et d'ALT sériques élevés par rapport aux patients sous placebo. Le taux de LDH sérique a augmenté à 1,3 % chez les patients traités par PENTHROX, comparativement à 0 % chez les patients recevant le placebo.

Le Tableau 3 montre tous les EI survenus chez les patients ayant subi une biopsie de la moelle osseuse dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo, l'étude 06/61. Dans cette étude, la population évaluée sur le plan de l'innocuité était composée de 49 patients dans le groupe PENTHROX et de 48 patients dans le groupe placebo. L'innocuité a été évaluée en consignait les effets indésirables survenus de 30 à 45 minutes après la fin de l'intervention, ainsi qu'à 48 heures et jusqu'à 30 jours après l'intervention. Les patients admis à cette étude étaient âgés de 25 à 82 ans, 74 (76,3 %) étaient des hommes et 23 (23,7 %), des femmes.

Un nombre plus élevé de patients du groupe PENTHROX a manifesté des EI de 30 à 45 minutes suivant la biopsie de la moelle osseuse que dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents (> 5 %) observés au suivi à 48 heures dans le groupe PENTHROX ont été la douleur au site de la biopsie de moelle osseuse, les nausées et la somnolence (altération du niveau de conscience). Les EI les plus fréquents (> 5 %) observés au suivi à 30 jours ont été la fatigue (asthénie, léthargie, malaise), la douleur, la constipation et les nausées dans les deux groupes.

Tableau 3. Effets indésirables survenus de 30 à 45 minutes après l'intervention chez les patients ayant subi une biopsie de moelle osseuse au cours de l'étude 06/61

	PENTHROX N = 49	Placebo N = 48
	N (%)	N (%)
Effets indésirables survenus de 30 à 45 minutes après l'intervention		
Étourdissements	4 (8,2 %)	0 (0 %)
Euphorie	2 (4,1 %)	0 (0 %)
Nausées	1 (2 %)	1 (2,1 %)
Diaphorèse	1 (2 %)	1 (2,1 %)
Dysgueusie	1 (2 %)	1 (2,1 %)
Bouffées congestives	1 (2 %)	0 (0 %)
Hypertension	1 (2 %)	0 (0 %)
Anxiété	1 (2 %)	0 (0 %)
Dépression	1 (2 %)	0 (0 %)
Neuropathie sensorielle	1 (2 %)	0 (0 %)
Somnolence / altération du niveau de conscience	1 (2 %)	0 (0 %)
Vomissements	0 (0 %)	1 (2,1 %)

Tous les effets indésirables mentionnés dans le tableau ont été documentés comme étant des effets indésirables survenus en cours de traitement pendant l'étude clinique.

8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques

La liste ci-dessous présente les EI qui sont survenus à une fréquence < 1 % au cours de l'étude MEOF-001.

Troubles oculaires :	diplopie
Troubles gastro-intestinaux :	gêne buccale
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	fatigue, sensation d'état anormal, sensation de relaxation, obnubilation, faim, frissons
Troubles du système nerveux :	dysgueusie, paresthésie
Troubles psychiatriques :	affect inapproprié

8.4 Effets indésirables du médicament signalés après la mise en marché

De très rares cas (de $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) d'insuffisance hépatique/d'hépatite ont été observés lors de l'utilisation du méthoxyflurane comme analgésique.

D'autres événements liés à l'utilisation du méthoxyflurane comme analgésique (en plus des réactions observées au cours des essais cliniques énumérées ci-dessus), y compris des cas publiés dans la littérature, ont été signalés, notamment :

- **Troubles du système nerveux :** somnolence, agitation, nervosité, dissociation, labilité affective, désorientation, altération du niveau de conscience
- **Troubles respiratoires :** étouffement, hypoxie, diminution de la saturation en oxygène

- **Troubles cardiovasculaires** : fluctuation de la tension artérielle
- **Troubles hépatiques** : hépatite, hausse du taux d'enzymes, ictère, lésion hépatique, insuffisance hépatique
- **Troubles rénaux** : élévation des taux sériques d'acide urique, des taux d'azote uréique et de créatinine, insuffisance rénale
- **Troubles oculaires** : vision trouble, nystagmus

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Le métabolisme du méthoxyflurane dépend des enzymes du cytochrome P450 (CYP450), en particulier de l'enzyme CYP2E1 et, dans une certaine mesure, de la CYP2A6. Il est possible que les inducteurs enzymatiques (tels que l'alcool ou l'isoniazide, inducteurs de la CYP2E1, et le phénobarbital ou la rifampicine, inducteurs de la CYP2A6) qui haussent la vitesse du métabolisme du méthoxyflurane augmentent sa toxicité potentielle (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Système rénal). Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces agents et du méthoxyflurane doit être évitée.

9.2 Interactions médicament-médicament

L'utilisation concomitante de PENTHROX^{MC} et de dépresseurs du SNC, tels que les opioïdes, les sédatifs ou les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines, les tranquillisants, les myorelaxants, les antihistaminiques à effet sédatif et l'alcool, peut entraîner des effets dépresseurs additifs (voir la section **PHARMACOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Si des opioïdes doivent être administrés en concomitance avec PENTHROX à un patient, ce dernier doit être observé attentivement.

Il faut éviter l'utilisation concomitante de PENTHROX et de médicaments connus pour leurs effets néphrotoxiques, p. ex., des agents de contraste et certains antibiotiques, car il peut se produire un effet néphrotoxique additif. Les antibiotiques associés à un risque néphrotoxique connu incluent la tétracycline, la gentamicine, la colistine, la polymyxine B et l'amphotéricine B. Il est préférable d'éviter l'usage de l'anesthésie par le sévoflurane après une analgésie par PENTHROX, étant donné que le sévoflurane augmente les taux sériques de fluorure et que les effets néphrotoxiques associés à PENTHROX sont liés à une hausse des taux sériques de fluorure.

9.3 Interactions médicament-aliment

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

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le méthoxyflurane (2,2– dichloro-1,1 – difluoro-1– méthoxyéthane) appartient au groupe d'hydrocarbures halogénés des anesthésiques volatils. Le mode d'action du méthoxyflurane en analgésie n'a pas encore été élucidé. On ne sait pas pourquoi le méthoxyflurane est le seul membre de la classe des anesthésiques halogénés pour inhalation doté de propriétés analgésiques à des doses sous-anesthésiques. Les facteurs pouvant contribuer à l'activité analgésique du méthoxyflurane incluent des effets sur la substance P et la bêta-endorphine. Les doses inhalées de méthoxyflurane sont rapidement absorbées dans la circulation sanguine pour procurer une analgésie.

10.2 Pharmacodynamique

Le méthoxyflurane sous forme de vapeur procure une analgésie lorsqu'il est inhalé à de faibles concentrations. Après l'administration de méthoxyflurane, une somnolence peut se manifester. Pendant l'administration de méthoxyflurane, le rythme cardiaque est habituellement régulier. Le myocarde n'est que minimalement sensibilisé à l'adrénaline par le méthoxyflurane. À des doses thérapeutiques analgésiques, le soulagement de la douleur peut entraîner une certaine baisse de la tension artérielle, qui peut s'accompagner d'un ralentissement du rythme cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Le méthoxyflurane présente les coefficients de partage suivants (à 37 °C) :

- coefficient de partage eau/gaz de 4,5,
- coefficient de partage sang/gaz de 10,2 à 14,1 et
- coefficient de partage huile/gaz de 825

Le méthoxyflurane pénètre dans les poumons sous la forme de vapeur et est rapidement transporté dans le sang, d'où le début rapide de l'activité analgésique.

Distribution : Le méthoxyflurane ayant un coefficient de partage huile/gaz élevé, il est donc hautement lipophile. Le méthoxyflurane a une forte tendance à se diffuser dans les tissus adipeux où il forme un réservoir duquel il est libéré lentement pendant quelques jours.

Métabolisme : Le méthoxyflurane est métabolisé par une déchloration et une o-déméthylation dans le foie, dépendantes des enzymes du CYP450, en particulier les CYP2E1 et CYP2A6. Le méthoxyflurane est métabolisé et transformé en fluorure libre, en acide oxalique, en acide difluorométhoxyacétique et en acide dichloroacétique. Tant le fluorure libre que l'acide oxalique peuvent provoquer des lésions rénales à des concentrations supérieures à celles atteignables par l'administration d'une seule dose d'analgésique. Le méthoxyflurane est plus sensible au métabolisme que les autres oxydes de diméthyle et de diéthyle halogénés et a une plus grande tendance à se diffuser dans les tissus adipeux. Ainsi, le méthoxyflurane est libéré lentement depuis son réservoir et devient accessible à la biotransformation pendant de nombreux jours.

Élimination : Environ 60 % du méthoxyflurane capté est excrété dans l'urine sous forme de fluorure organique, de fluorure et d'acide oxalique; le reste du médicament est expiré sous forme inchangée ou de dioxyde de carbone. Des taux sanguins de fluorure maximums plus

élevés peuvent être atteints plus tôt chez les personnes obèses que chez les personnes non obèses, et chez les personnes âgées.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : On ne dispose d'aucune donnée pharmacologique pour cette population (voir **INDICATIONS, Enfants**).

Femmes enceintes et femmes qui allaitent : Voir la section **6.1 Populations particulières**.

Insuffisance hépatique : Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique**.

Insuffisance rénale : Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système rénal**.

Obésité : L'obésité est associée à une hausse qui double ou triple le contenu hépatique et l'activité catalytique de l'isoenzyme CYP2E1 reconnue comme l'enzyme prédominante dans le foie humain qui catalyse la défluoruration microsomale du méthoxyflurane, ce qui peut entraîner un taux de fluorure plasmatique élevé. La prudence est donc de rigueur lors de l'administration de ce médicament à des patients obèses.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le médicament à une température comprise entre 5 et 30 °C.

Après le chargement de l'inhalateur PENTHROX^{MC}, replacer le bouchon sur le flacon de PENTHROX. Après utilisation, mettre l'inhalateur PENTHROX et le flacon usagés dans le sac de plastique fourni, sceller et mettre aux ordures.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

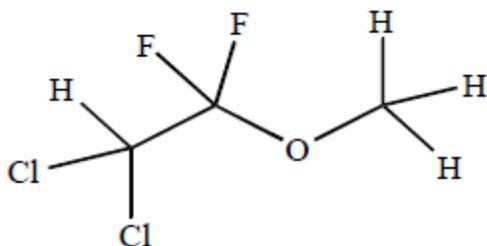
Nom propre : méthoxyflurane

Nom chimique : 2,2- dichloro-1,1 – difluoro-1- méthoxyéthane

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_3H_4Cl_2F_2O$; 164,97

Formule de structure :

Figure 1 : Formule de structure – méthoxyflurane



Propriétés physicochimiques : le méthoxyflurane présente les coefficients de partage suivants (à 37 °C) :

- coefficient de partage eau/gaz de 4,5,
- coefficient de partage sang/gaz de 10,2 à 14,1 et
- coefficient de partage huile/gaz de 825

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 4. Résumé des données démographiques sur les patients de l'essai clinique évaluant le soulagement de la douleur aiguë chez des patients conscients après un traumatisme

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
MEOF-001	Essai prospectif, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo	Un ou deux inhalateurs PENTHROX renfermant 3 mL de méthoxyflurane ou 5 mL de placebo Durée de l'étude : 16 jours	n = 298 PENTHROX : 149 Placebo : 149 203 adultes 95 adolescents	Adultes : <u>PENTHROX</u> 36,7 ans (18 - 74 ans) <u>Placebo</u> 35,7 ans (18 - 84 ans) Adolescents : <u>PENTHROX</u> 14,4 ans (12 - 17 ans) <u>Placebo</u> 13,5 ans (12 - 17 ans)	<u>PENTHROX</u> (H/F : 53/49) <u>Placebo</u> (H/F : 51/50) <u>PENTHROX</u> (H/F : 32/15) <u>Placebo</u> (H/F : 35/13)

Étude MEOF-001

Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo visant à évaluer le soulagement de la douleur aiguë chez des patients ayant subi un traumatisme mineur se présentant à un service des urgences. Au total, 300 patients ont été recrutés (149 ont reçu PENTHROX^{MC} et 149, le placebo). Les patients ayant un score de douleur ≥ 4 à ≤ 7 à l'échelle d'évaluation numérique (ÉÉN) étaient admissibles à l'étude.

Tableau 5. Résumé des données démographiques sur les patients de l'essai clinique évaluant le soulagement de la douleur aiguë chez des patients adultes conscients subissant une biopsie de moelle osseuse

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
06/61	Essai prospectif, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo	Un inhalateur PENTHROX renfermant 3 mL de méthoxyflurane ou 5 mL de placebo. Durée de l'étude : 30 jours	n = 97 PENTHROX : 49 Placebo : 48	<u>PENTHROX</u> 63 ans (38 – 82 ans) <u>Placebo</u> 58,5 ans (25 – 82 ans)	<u>PENTHROX</u> (H/F : 39/10) <u>Placebo</u> (H/F : 35/13)

Étude 06/61

Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo visant à évaluer le soulagement de la douleur chez des patients subissant une biopsie de la moelle

osseuse. Au total, 100 patients ont été répartis aléatoirement (49 ont reçu PENTHROX et 48, le placebo).

13.2 Résultats des études

Soulagement de la douleur aiguë chez des patients conscients après un traumatisme (étude MEOF-001)

L'étude MEOF-001 visait à démontrer l'efficacité de PENTHROX dans le soulagement de la douleur aiguë au moyen du score d'intensité de la douleur à l'échelle visuelle analogique (ÉVA) et de sa variation entre le score initial et ceux mesurés après 5, 10, 15 et 20 minutes. La variation moyenne estimée des scores de douleur à l'ÉVA entre le score initial et ceux mesurés après 5, 10, 15 et 20 minutes a été significativement plus importante dans le groupe PENTHROX que dans le groupe placebo. L'effet du traitement le plus important a été observé après 15 minutes (voir le Tableau 6 ci-dessous).

Tableau 6. Étude MEOF-001 – Scores d'intensité de la douleur à l'ÉVA (population en intention de traiter [ITT]) – Adultes

	PENTHROX (N = 102)	Placebo (N = 101)	Effet du traitement estimé (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Variation corrigée ^a par rapport au départ	-29,0	-11,6	-17,4 (-22,3, -12,5)	< 0,0001
Globalement				
5 minutes	-20,7	-8,0	-12,6 (-17,0, -8,3)	
10 minutes	-27,4	-11,1	-16,3 (-21,4, -11,1)	
15 minutes	-33,3	-12,3	-21,0 (-26,8, -15,3)	
20 minutes	-34,8	-15,2	-19,7 (-26,0, -13,3)	
Temps selon l'interaction thérapeutique				0,0004

N = nombre de patients

a. Valeur corrigée en fonction du score de douleur initial

Les scores de douleur consignés après le début de l'intervention prévue au service des urgences ont été exclus de l'analyse.

Les scores de douleur mesurés après l'instauration du médicament de secours ont été inclus dans l'analyse.

Le Tableau 7, ci-dessous, présente les scores de douleur moyens à l'ÉVA tirés de l'étude MEOF-001, corrigés en fonction du score de douleur initial (score à l'ÉÉN de 4 à 7) et du groupe d'âge à l'aide de l'analyse de variance à mesures répétées. L'effet du traitement estimé a été le plus important dans les sous-groupes ayant un score de douleur initial à l'ÉÉN de 5 ou de 6 : -18,6 ($p = 0,0001$; IC à 95 %, de -27,8 à -9,4) et -18,3 ($p < 0,0001$; IC à 95 %, de -26,3 à -10,3), respectivement. Dans le sous-groupe ayant un score de douleur initial de 7, un effet du traitement estimé hautement significatif (-13,2; $p = 0,0001$; IC à 95 %, de -19,7 à -6,6) a également été observé. L'effet du traitement global estimé pour le sous-groupe dont le score de douleur initial était de 4 n'a cependant pas atteint le seuil de signification statistique (-10,4; $p = 0,1279$; IC à 95 %, de -24,2 à 3,4).

Tableau 7. Analyse des scores d'intensité de la douleur à l'ÉVA (population ITT) – Score de douleur initial à l'ÉÉN de 4, 5, 6 et 7 – Population totale (adultes et adolescents)

	Score de douleur (ÉÉN)	PENTHROX	Placebo	Effet du traitement estimé (intervalle de confiance à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Variation corrigée ^a par rapport au départ Globalement	4	(N = 11) -22,6	(N = 10) -12,2	-10,4 (-24,2, 3,4)	0,1279
	5	(N = 31) -29,6	(N = 31) -11,0	-18,6 (-27,8, -9,4)	0,0001
	6	(N = 45) -32,5	(N = 37) -14,2	-18,3 (-26,3, -10,3)	< 0,0001
	7	(N = 62) -30,7	(N = 71) -17,5	-13,2 (-19,7, -6,6)	0,0001

N = nombre de patients; ÉÉN = échelle d'évaluation numérique

a. Valeur corrigée en fonction du score de douleur initial et du groupe d'âge (adolescent/adulte)

Les scores de douleur consignés après le début de l'intervention prévue au service des urgences ont été exclus de l'analyse.

Les scores de douleur mesurés après l'instauration du médicament de secours ont été inclus dans l'analyse.

Le recours à un médicament de secours dans les 20 minutes suivant le début du traitement, tel qu'il a été demandé par le patient, est résumé au Tableau 8 ci-dessous. Une différence significative ($p = 0,0002$) a été notée entre le groupe PENTHROX et le groupe placebo.

Tableau 8. Recours à un médicament de secours (population ITT) – Population totale (adultes et les adolescents)

		PENTHROX (N = 149)	Placebo (N = 149)
Médicament de secours utilisé^a	Oui	2 (1,3 %)	25 (16,8 %)
	Non	147 (98,7 %)	124 (83,2 %)

N = nombre de patients

a. Médicament de secours demandé par le patient dans les 20 minutes suivant le début du traitement.

Soulagement de la douleur aiguë chez des patients conscients subissant une intervention (étude 06/61)

L'étude 06/61 à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, menée dans un seul centre, visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de PENTHROX dans le soulagement des douleurs incidentes chez les patients subissant une biopsie de la moelle osseuse. Dans le groupe traité par PENTHROX, la proportion d'hommes était de 80 % et la moyenne d'âge, de 61 ans. Le principal paramètre d'évaluation était la pire douleur ressentie pendant l'intervention, qui correspondait au plus élevé de deux scores d'intensité de la douleur [échelle d'évaluation numérique (ÉÉN)] consignés, attribués par le patient à deux différents moments de mesure : douleurs pendant l'aspiration et douleurs pendant la biopsie au trocart. À l'aide de l'ÉÉN, on a demandé aux patients d'attribuer un score à l'intensité de la pire douleur ressentie pendant l'aspiration, pendant la biopsie au trocart et à la fin de l'intervention (de façon globale). Dans l'ensemble, le score moyen de pire douleur (voir le Tableau 9 ci-dessous) était significativement plus élevé dans le groupe placebo ($p = 0,011$), comme l'a été le score moyen de pire douleur pendant l'aspiration ($p < 0,001$).

Tableau 9. Étude 06/61 – Score de douleur moyen pendant l'intervention

	PENTHROX (N = 49)	Placebo (N = 48)	Globalement (N = 97)	Valeur <i>p</i>^a
Pire douleur pendant l'aspiration	3,3	5,0	4,1	< 0,001
Pire douleur pendant la biopsie au trocart	4,5	5,4	4,9	0,073
Pire douleur globalement	4,9	6,0	5,4	0,011

N = nombre de patients

a) Test t à deux échantillons (ou test de Mann-Whitney)

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le méthoxyflurane est très lipophile et peut se diffuser dans le tissu adipeux. La clairance du méthoxyflurane par la ventilation est relativement basse, la principale voie d'élimination étant le métabolisme. Les métabolites du méthoxyflurane sont principalement excrétés dans l'air expiré et l'urine. Aucun signe de différence entre les espèces sur le plan de la biotransformation du méthoxyflurane n'a été observé.

Deux voies métaboliques ont été identifiées : la O-déméthylation et la déchloration. La déchloration entraîne la formation d'acide difluorométhoxyacétique, en plus du chlorure, du fluorure et de l'oxalate. La O-déméthylation se traduit par la production du formaldéhyde, du fluorure et du dichloroacétate, ce dernier étant métabolisé de nouveau et transformé en oxalate et en d'autres produits. La déchloration est la principale voie du méthoxyflurane, tandis que la O-déméthylation semble entrer en jeu comme seconde voie si la concentration de méthoxyflurane est élevée.

14.1 Toxicité aiguë

Une toxicité aiguë induite par de fortes doses anesthésiques de méthoxyflurane a été observée chez des souris et des rats. La mortalité dépend de la concentration de méthoxyflurane et de la durée de l'exposition. Chez les souris, l'inhalation de méthoxyflurane à 1,8 % pendant 4 heures ou à 6,4 % pendant 5 minutes a entraîné la mort; chez les rats, la valeur de CL₅₀ (concentration létale moyenne) a été de 0,5 % pour une exposition de 4 heures. La mort semble être attribuable à un arrêt respiratoire.

Effets rénaux aux doses anesthésiques

Chez 344 rats mâles Fischer, les doses anesthésiques de méthoxyflurane ont induit une diurèse résistante à la vasopressine qui, à fortes doses, a été accompagnée de hausses des concentrations sériques de sodium et d'azote uréique (à une dose d'au moins 0,5 % de méthoxyflurane pendant 3 h) et des résultats pathologiques de nécrose tubulaire rénale (0,75 % de méthoxyflurane pendant 6 h); à une dose de 0,75 % pendant 6 h, un rat a été euthanasié en raison d'une insuffisance rénale oligurique. Pour la toxicité rénale, la marge d'innocuité correspond à plus ou moins 2 fois la dose clinique. Fait important, les résultats sont cohérents avec l'absence d'effet sur la morphologie et le fonctionnement du rein à une concentration de fluorure plasmatique/sérique inférieure ou égale à 40 µM. Chez les rats, les résultats étaient cohérents avec l'induction du cytochrome P450 entraînant des effets rénaux accrus en corrélation avec les concentrations de fluorure en circulation et l'administration du méthoxyflurane en même temps que des agents néphrotoxiques exacerbant une lésion du rein. Les données récentes sur les rats laissent croire que le fluorure seul peut ne pas être

l'agent néphrotoxique en soi, mais plutôt que la toxicité est liée aux interactions du fluorure avec l'acide dichloroacétique, qui est un métabolite, ou avec un métabolite qui reste à identifier. Cependant, bien que le mode d'action puisse ne pas être élucidé en ce qui concerne le méthoxyflurane, les résultats sont cohérents avec les effets prévisibles sur les reins en fonction de la dose et en corrélation avec les concentrations de fluorure dans la circulation.

14.2 Toxicité à long terme

Aucun cas d'effets rénaux n'a été signalé chez les rats Wistar, les cobayes ou les lapins, mâles et femelles, exposés à une dose subanesthésique de 200 ppm (0,02 %) de méthoxyflurane dans l'air pendant 7 heures/jour, 5 jours par semaine et durant une période totale de 7 semaines. Des variations hépatiques ont été observées, notamment une stéatose hépatique focale minimale chez les rats, une stéatose hépatique centrolobulaire minimale ou marquée chez les cobayes et une stéatose hépatique centrolobulaire minimale chez les lapins. Chez cette dernière espèce, les résultats hépatiques étaient occasionnellement accompagnés d'une activité élevée de l'ALT et de l'AST sériques.

L'exposition continue (24 h/jour) de 344 rats Fischer à la vapeur de méthoxyflurane à 0,005 % pendant 14 semaines s'est traduite par une faible croissance et des lésions hépatiques (des foyers de dégénérescence et de nécrose hépatocellulaires, ainsi que des signes de régénération des cellules hépatiques et d'altération de la stéatose du foie en quantités variables). Les lésions hépatiques n'avaient pas disparu un mois après la fin de l'exposition.

14.3 Génotoxicité

Le méthoxyflurane n'a pas eu d'effet mutagène dans les tests menés sur les bactéries (test d'Ames) avec et sans activation métabolique. Des études *in vitro* non conformes aux BPL publiées ont indiqué que le méthoxyflurane n'a provoqué aucun échange de chromatides sœurs dans les cellules ovariennes de hamster chinois, mais a semblé interférer dans les fuseaux des lymphoïdes humains et les fibroblastes des souris, ainsi que des cellules embryonnaires des poulets *in vivo*, et a provoqué des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphériques chez l'humain. Cependant, *in vivo*, le méthoxyflurane n'a pas augmenté la fréquence des érythrocytes immatures à micronoyaux dans la moelle osseuse des rats lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse à des doses de 50 mg/kg ou moins.

14.4 Reproduction et tératologie

Le méthoxyflurane n'a pas modifié le pourcentage de spermatozoïdes anormaux chez les souris.

Le méthoxyflurane traverse le placenta, mais n'a pas démontré de propriétés embryotoxiques ni tératogènes chez les souris ou les rats. Le méthoxyflurane a entraîné un retard du développement fœtal (réduction du poids corporel fœtal et de l'ossification). La DSENO pour le développement embryofœtal était de 0,006 % pendant 4 h/jour chez les souris (GD6-GD15) et de 0,01 % pendant 8 h/jour chez les rats (durant toute la gestation). Les DSENO chez les souris et les rats correspondent à 1 à 2 fois en matière de mg/kg et à 0,1 à 0,3 fois en matière de mg/m² la dose maximale proposée chez l'humain.

14.5 Carcinogénicité

Le potentiel carcinogène n'a pas été complètement évalué chez les animaux. Cette évaluation n'est pas considérée comme nécessaire en raison de la dose et de la durée d'exposition de PENTHROX (dose intermittente à court terme).

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **PENTHROX**^{MC} Méthoxyflurane liquide volatil

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PENTHROX** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PENTHROX**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Des doses excessives de méthoxyflurane par inhalation peuvent entraîner des lésions graves aux reins. Respectez toujours la dose indiquée par votre professionnel de la santé lorsque vous prenez PENTHROX afin de prévenir ou de limiter tout trouble rénal.**
- **De très rares cas de lésion au foie ont été signalés lorsque le méthoxyflurane a été utilisé à l'aide d'un inhalateur pour traiter la douleur.**

Pourquoi **PENTHROX** est-il utilisé?

PENTHROX est utilisé pour le soulagement à court terme de la douleur modérée ou grave après un traumatisme ou durant des interventions médicales.

PENTHROX ne doit **PAS** être utilisé :

- dans les cas de douleurs chroniques ou pour soulager une douleur répétitive;
- pendant la grossesse ou le travail;
- chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment **PENTHROX** agit-il?

PENTHROX contient du méthoxyflurane. Il est utilisé pour soulager la douleur. La façon dont le méthoxyflurane réduit la douleur n'est pas bien connue.

Quels sont les ingrédients de **PENTHROX**?

Ingrédient médicinal : méthoxyflurane

Ingrédient non médicinal : hydroxytoluène butylé (BHT)

PENTHROX se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Liquide volatil, 3 mL de méthoxyflurane à 99,9 %.

PENTHROX est fourni en 3 flacons de 3 mL. **PENTHROX** sera préparé par un professionnel de la santé, qui chargera un flacon de 3 mL dans l'inhalateur.

Ne prenez pas PENTHROX si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au méthoxyflurane, au BHT ou à tout autre anesthésique par inhalation;
- vous avez besoin d'un agent anesthésique;
- vous avez des antécédents individuels ou familiaux d'hyperthermie maligne.
 - Les symptômes comprennent une très forte fièvre, des battements cardiaques irréguliers et rapides, des spasmes musculaires et des difficultés respiratoires après la prise d'un anesthésique;
- vous avez déjà subi des lésions hépatiques après avoir pris du méthoxyflurane ou tout autre anesthésique par inhalation;
- vous avez une maladie rénale;
- votre tension artérielle est anormale ou instable;
- vous avez de la difficulté à respirer;
- vous avez une blessure à la tête, vous êtes ivre ou sous l'influence de drogues;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PENTHROX, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes de rein ou de foie, ou si vous risquez de souffrir de problèmes de foie;
- si vous êtes une personne âgée et avez des problèmes de tension artérielle ou de rythme cardiaque;
- si vous souffrez d'une maladie qui peut causer des troubles rénaux, comme le diabète;
- si vous avez déjà pris **PENTHROX**.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

- Ce médicament peut avoir un effet sur votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines en toute sécurité. Après avoir pris **PENTHROX**, il est possible que vous éprouviez des étourdissements ou de la somnolence. Ne prenez pas le volant et ne faites fonctionner aucune machinerie lorsque vous prenez **PENTHROX** ou si vous éprouvez des étourdissements ou de la somnolence après avoir pris **PENTHROX**.
- En raison de la façon dont il agit dans l'organisme, **PENTHROX** peut causer :
 - une euphorie (état de bonheur et de confiance en soi intenses);
 - une sédation (état de calme ou de sommeil);
 - des changements d'humeur;
 - un changement dans votre capacité de concentration et de coordination;
 - des problèmes de mémoire temporaires.

Vous ne recevrez pas **PENTHROX** si vous avez bu ou si vous buvez de l'alcool ou si vous êtes sous l'influence de drogues, car les symptômes cités plus haut pourraient en être fortement aggravés.

- Ce médicament contient de l'hydroxytoluène butylé (BHT). Le BHT peut causer des réactions cutanées comme une éruption cutanée accompagnée de rougeurs et de démangeaisons. Il peut également causer une irritation des yeux et des muqueuses (à l'intérieur des oreilles, du nez, de la bouche, etc.).

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PENTHROX :

- le phénobarbital pour traiter l'épilepsie;
- la rifampicine, l'isoniazide ou un autre antibiotique pour traiter une infection;
- les médicaments ou les drogues illicites qui ont un effet dépresseur sur le système nerveux, tels que :
 - l'alcool
 - les narcotiques, les analgésiques, les opioïdes;
 - les sédatifs, les somnifères, les tranquillisants;
 - les anesthésiques généraux;
 - les phénothiazines (pour traiter les troubles psychotiques);
 - les relaxants musculaires;
 - les antihistaminiques à effet sédatif (les comprimés anti-allergie peuvent causer de la somnolence).
- La prise de **PENTHROX** avec certains autres médicaments peut causer des lésions aux reins. Ces médicaments sont notamment :
 - les antibiotiques tels que la tétracycline, la gentamicine, la colistine, la polymyxine B et l'amphotéricine B;
 - les agents de contraste utilisés par les professionnels de la santé pour visualiser différentes parties du corps lors d'une radiographie ou d'une tomographie;
 - les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène, le naproxène.

Comment prendre PENTHROX :

- Vous prendrez **PENTHROX** à l'aide d'un inhalateur. L'inhalateur doit être utilisé par une seule personne.
- **PENTHROX** est un liquide qui s'évapore facilement. Il est important d'expirer aussi dans l'inhalateur pour empêcher **PENTHROX** de s'échapper dans l'air.
- Vous prendrez **PENTHROX** sous la supervision d'un professionnel de la santé qui vous montrera comment l'utiliser.
- Prenez toujours ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.

Dose habituelle :

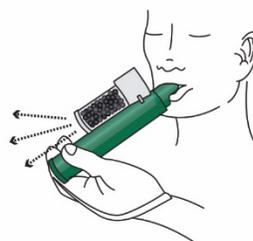
- Votre professionnel de la santé préparera l'inhalateur **PENTHROX** pour vous. Il chargera un flacon de 3 mL de **PENTHROX** dans l'inhalateur. Il pourrait ajouter un flacon additionnel si vous en avez besoin pour soulager votre douleur.
- La dose maximale recommandée est de 6 mL de **PENTHROX** par jour et de 15 mL par semaine.
- Vous ne devez pas prendre **PENTHROX** deux jours de suite ou de façon régulière.
- Vous ne devez pas inhaler une quantité de **PENTHROX** supérieure à la dose maximale.

Étapes pour utiliser PENTHROX :

1. Votre professionnel de la santé préparera l'inhalateur **PENTHROX** et placera la sangle autour de votre poignet.



2. **Inspirez le médicament par l'embout buccal de l'inhalateur pour obtenir un soulagement de la douleur.** Votre professionnel de la santé vous montrera comment faire si vous avez des doutes.



Habituez-vous à l'odeur fruitée du médicament en prenant de légères inspirations au début. Prenez soin d'expirer aussi dans l'inhalateur.

Après les premières inhalations, vous pouvez respirer normalement à travers l'inhalateur.

Le début du soulagement se manifestera après 6 à 10 inhalations environ.

3. **Si vous avez besoin d'un plus grand soulagement,** inspirez en bouchant à l'aide de votre doigt l'orifice du diluteur, sur la cartouche de charbon activé transparente. Votre professionnel de la santé vous montrera où se trouve l'orifice.



4. Il n'est pas nécessaire de toujours respirer à travers l'inhalateur. Votre professionnel de la santé vous conseillera de respirer au besoin dans l'inhalateur de façon à obtenir un soulagement adéquat de la douleur.



5. Continuez à utiliser l'inhalateur jusqu'à ce que votre professionnel de la santé vous dise d'arrêter ou jusqu'à ce que vous ayez pris la dose recommandée.

Surdosage :

Le professionnel de la santé qui vous donnera **PENTHROX** a l'habitude d'utiliser ce médicament; il est donc hautement improbable que vous receviez une dose trop élevée. Vous ne devez pas utiliser plus de 2 flacons en une seule journée. **PENTHROX** peut causer des lésions irréversibles aux reins si la dose maximale est dépassée. Si vous croyez avoir pris une dose trop forte de **PENTHROX**, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Les symptômes peuvent être de la somnolence, une pâleur de la peau ou une perte de maîtrise des muscles (très relâchés).

Si vous croyez avoir pris trop de **PENTHROX**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PENTHROX?

En prenant **PENTHROX**, vous pourriez manifester des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires signalés chez au moins 3 % des patients ayant utilisé **PENTHROX** au cours des essais cliniques ont été les suivants :

- Étourdissements
- Somnolence
- Euphorie
- Maux de tête

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS RARE Réaction allergique grave – symptômes possibles : difficulté à respirer et/ou enflure du visage.			X
Problèmes de foie, par exemple : perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunisse (coloration jaune de la peau ou des yeux), urine foncée, selles de couleur pâle, douleur ou sensibilité du côté droit de l'estomac (sous les côtes).			X
Problèmes de reins, par exemple : réduction ou augmentation de la fréquence des mictions, enflure des pieds ou des mollets.			X

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver entre 5 et 30 °C.

Après l'utilisation, un professionnel de la santé mettra l'inhalateur **PENTHROX** utilisé dans un sac de plastique qu'il jettera dans les déchets normaux.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PENTHROX, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme les présents renseignements pour le patient sur le médicament (ce document est publié sur le site Web de Santé Canada au <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> et sur le site Web du fabricant au www.purdue.ca), ou téléphoner au 1-800-387-4501.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 6 avril 2018

PENTHROX^{MC} est une marque de commerce de Medical Developments International Limited.