MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **PENTHROX®**

Méthoxyflurane liquide volatil pour inhalation

Liquide volatil, 99,9%, pour inhalation

Analgésique

Thérapeutique Knight inc.
100 Alexis-Nihon Blvd, Bureau 600
Montréal, H4M 2P2
Québec, Canada

Date d'approbation initiale :
07 AVR 2018

Date de révision :
18 août 2026

PENTHROX® est une marque déposée de Medical Developments International Limited.

Numéro de contrôle de la présentation : 502846

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISE EN GARDE ET PRECAUTION, Respiratoire	04/2024
7 MISE EN GARDE ET PRECAUTION, Généralités ; Hépatique/biliaire/pancréatique ; Rénal	01/2025

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 5

4.4 Administration 6

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 8

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Allaitement 11

7.1.3 Enfants 11

7.1.4 Personnes âgées 11

8 EFFETS INDÉSIRABLES 11

8.1 Aperçu des effets indésirables 11

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 11

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 14
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché 15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 15
9.3 Interactions médicament-comportement 16
9.4 Interactions médicament-médicament 16
9.5 Interactions médicament-aliment 16
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 16
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 16
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 16
10.1 Mode d'action 16
10.2 Pharmacodynamie 17
10.3 Pharmacocinétique 17
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 18
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 18
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 19
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 19
14 ESSAIS CLINIQUES 20
14.1 Essai clinique par indication 20
15 MICROBIOLOGIE 24
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 24
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PENTHROX (méthoxyflurane) est indiqué pour :

- le soulagement à court terme de la douleur aiguë modérée ou grave associée à un traumatisme ou à des interventions médicales chez les patients adultes conscients.

Étant donné les restrictions liées à la dose de PENTHROX et la durée du soulagement de la douleur obtenue pendant un traitement, PENTHROX ne convient pas pour le soulagement des accès douloureux paroxystiques liés à des états de douleur chronique. PENTHROX ne convient pas non plus pour le soulagement des douleurs répétitives (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PENTHROX n'est pas indiqué pendant la grossesse ni pendant la période périnatale, y compris le travail (voir 7.1.1 Femmes enceintes).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

PENTHROX (méthoxyflurane) est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une altération de l'état de conscience, quelle qu'en soit la cause, notamment due à 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 hépatiques après avoir reçu du méthoxyflurane ou d'autres anesthésiques halogénés
- présentant une hypersensibilité au méthoxyflurane ou à d'autres anesthésiques halogénés, ou présentant une hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation, incluant tout ingrédient non médicinal, ou à tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal). Il faut respecter rigoureusement la limite posologique afin de prévenir ou de limiter le risque de néphrotoxicité (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 4 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 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- PENTHROX (méthoxyflurane) doit être auto-administré 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 9 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- PENTHROX ne doit pas être utilisé pour le traitement des douleurs chroniques ou répétitives (voir 1 INDICATIONS).
- Les traitements supplémentaires par PENTHROX ne doivent pas être répétés à un intervalle de moins de 3 mois.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose de PENTHROX efficace la plus faible pour fournir une analgésie doit être administrée. La dose recommandée est l'administration unique d'un flacon de 3 mL. À la fin de l'administration de la dose de 3 mL, une dose supplémentaire de 3 mL peut être utilisée, si nécessaire.

La dose maximale recommandée est :

- 6 mL (2 flacons) en une seule administration ou sur une période de 48 heures ;
- 15 mL (5 flacons) sur une période de 3 mois

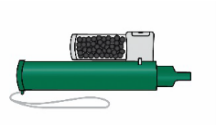
PENTHROX devrait commencer rapidement à soulager la douleur, le délai d'action médian

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.

4.4 Administration

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

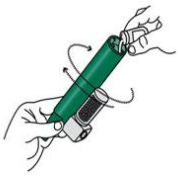
1. S'assurer que la cartouche de charbon activé est bien insérée dans l'orifice du diluteur situé sur la partie supérieure de l'inhalateur PENTHROX.



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



3. Incliner l'inhalateur PENTHROX à un angle de 45° et verser lentement 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. Aviser le patient d'inhaler par l'embout buccal de l'inhalateur PENTHROX pour obtenir l'effet analgésique. Il faut l'aviser de respirer doucement au début. Par la suite, aviser le patient de respirer normalement dans l'inhalateur.



5. Aviser le patient d'expirer dans l'inhalateur PENTHROX afin que 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, aviser le patient de couvrir d'un doigt l'orifice du diluteur sur la cartouche de charbon activé pendant l'inspiration.



7. Aviser le patient 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

À doses élevées, le méthoxyflurane est un agent anesthésique, mais à des doses analgésiques, aucun effet anesthésique ne devrait se produire. Les patients doivent être observés pour détecter les signes de somnolence excessive (incluant une perte de conscience), d'une diminution de la pression artérielle, d'une dépression respiratoire, de pâleur et de relâchement musculaire après l'administration de méthoxyflurane. Suite à l'arrêt de PENTHROX, ces effets de surdosage disparaissent généralement rapidement, souvent sans qu'aucune autre intervention ne soit nécessaire; par contre, des mesures de soutien cardiorespiratoires doivent être mises en œuvre si nécessaire.

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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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

PENTHROX est fourni dans un flacon de verre ambré avec goulot à vis, fermé par un bouchon blanc de copolymère à vis.

PENTHROX est autorisé 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

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

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. Les patients doivent être avisés d'expirer dans l'inhalateur PENTHROX afin que la vapeur expirée passe par la 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. Des étourdissements, maux de tête, nausées ou malaises, ainsi que des réactions d'hypersensibilité au méthoxyflurane ou à d'autres ingrédients ont été signalés chez des professionnels de la santé exposés à PENTHROX.

Cardiovasculaire

Les effets potentiels sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque sont des effets de classe connus du méthoxyflurane, et d'autres anesthésiques, administré à doses élevées en anesthésie. 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.

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, 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.

Dépendance/tolérance et/ou risque d'abus

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 de mésusage.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le méthoxyflurane est métabolisé dans le foie; par conséquent, une exposition accrue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique peut causer une toxicité. Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques et de très rares cas d'hépatotoxicité, y compris de lésions et d'insuffisance hépatique, ont été rapportés lors de l'inhalation de méthoxyflurane à des doses analgésiques. PENTHROX doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une affection hépatique sous-jacente ou des facteurs de risque de dysfonction hépatique (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

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 2 CONTRE-INDICATIONS).

Neurologique

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'auto-administration 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.

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.

Rénal

L'utilisation de PENTHROX deux jours consécutifs n'est pas recommandée en raison du risque d'effets néphrotoxiques (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le méthoxyflurane entraîne des effets néphrotoxiques importants à des doses élevées, p. ex., doses anesthésiques prolongées (voir 2 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 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »). Bien que le risque de néphrotoxicité induite par le méthoxyflurane soit lié à la dose, à la durée d'exposition et à la vitesse du métabolisme, des cas d'insuffisance rénale et d'augmentation des niveaux d'azote uréique sanguin/créatinine ont été signalés après l'utilisation de PENTHROX.

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 9 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.

Respiratoire

Le méthoxyflurane entraîne une dépression respiratoire à des doses anesthésiques. La dépression respiratoire a aussi été rapportée à des doses analgésiques de méthoxyflurane (8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché). La respiration doit être surveillée en raison du risque de dépression respiratoire et d'hypoxie.

Surveillance et tests de laboratoire

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

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 l'accouchement. Les nouveau-nés dont la mère a été exposée au méthoxyflurane pendant l'accouchement 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 Allaitement

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) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes (≥ 65 ans): 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 (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Rénal).

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 lorsqu'il a été administré à de fortes doses pendant une période prolongée. Des cas d'insuffisance rénale et d'augmentation des taux sanguins d'azote uréique/créatinine ont été rapportés suite à l'utilisation de PENTHROX. Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques et de très rares cas d'hépatotoxicité, y compris de lésions et d'insuffisance hépatique, ont également été rapportés lors de l'inhalation de méthoxyflurane à des doses analgésiques. Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée de PENTHROX (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le Tableau 2 montre les effets indésirables (EI) qui sont survenus en cours de traitement 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.

Un total de 243 patients (81,5%) ont 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 en cours de traitement chez ≥ 1 % des adultes et adolescents de l'étude MEOF-001

Terme préférentiel n (%)	PENTHROX n = 149	Placebo n = 149
Tout effet indésirable	88 (59,1)	61 (40,9 %)
Infections et infestations		
Grippe	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Rhinopharyngite	2 (1,3 %)	4 (2,7 %)
Infection virale	2 (1,3 %)	0 (0)
Lésion, empoisonnement et complications des interventions		
Chute	2 (1,3 %)	0 (0)
Entorse articulaire	2 (1,3 %)	0 (0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Troubles des organes de reproduction et du sein		
Dysménorrhée	2 (1,3 %)	0 (0)
Troubles du système nerveux		
Amnésie	2 (1,3 %)	0 (0)
Étourdissements	44 (29,5 %)	12 (8,1 %)
Dysarthrie	2 (1,3 %)	0 (0)
Céphalée	32 (21,5 %)	24 (16,1 %)

Migraine	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Somnolence	8 (5,4 %)	1 (0,7 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Sécheresse buccale	3 (2,0 %)	0
Nausées	2 (1,3 %)	5 (3,4 %)
Douleur dentaire	2 (1,3 %)	2 (1,3 %)
Vomissements	2 (1,3 %)	4 (2,7 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Syndrome grippal	0 (0)	3 (2,0 %)
Sensation d'ébriété	2 (1,3 %)	0 (0)
Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	3 (2,0 %)	2 (1,3 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)
Douleur oropharyngée	3 (2,0 %)	3 (2,0 %)
Troubles vasculaires		
Hypotension	2 (1,3 %)	4 (2,7 %)

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 consignant 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 en cours de traitement de l'étude 06/61 chez ≥ 2% des patients, de 30 à 45 minutes après l'intervention de biopsie de moelle osseuse au cours

Terme préférentiel n (%)	PENTHROX n = 49	Placebo n = 48
Effets indésirables survenus de 30 à 45 minutes après l'intervention		
Troubles du système nerveux		
Dysgueusie	1 (2 %)	1 (2,1 %)
Étourdissements	4 (8,2 %)	0 (0 %)
Neuropathie sensorielle périphérique	1 (2 %)	0 (0 %)
Somnolence / altération du niveau de conscience	1 (2 %)	0 (0 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	1 (2 %)	1 (2,1 %)
Vomissements	0 (0 %)	1 (2,1 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Bouffées congestives	1 (2 %)	0 (0 %)
Hyperhydrose	1 (2 %)	1 (2,1 %)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	1 (2 %)	0 (0 %)
Dépression	1 (2 %)	0 (0 %)
Humeur euphorique	2 (4,1 %)	0 (0 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	1 (2 %)	0 (0 %)

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

La liste ci-dessous présente les EIs qui sont survenus à une fréquence < 1 % au cours des études MEOF-001 et MR311-3502.

Troubles oculaires : diplopie

Troubles du système nerveux : dysgueusie, paresthésie

Troubles gastro-intestinaux : gêne buccale, hypersécrétion salivaire, prurit buccal

Troubles généraux et réactions au point d'administration : faim, fatigue, frissons, sensation d'état anormal, sensation de relaxation, gueule de bois

Troubles psychiatriques : affect inapproprié, perturbation de l'attention, verbigération

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

De très rares cas (de ≥ 1/10 000 à < 1/1 000) d'insuffisance hépatique/d'hépatite, de lésions hépatiques et des cas peu fréquents (≥1/1 000 à <1/100) d'augmentation des enzymes hépatiques 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 :

- **Investigations :** diminution de la saturation en oxygène, élévation de la créatinine sanguine, élévation du taux d'acide urique sérique, élévation du taux d'azote uréique sanguin, élévation du taux d'enzymes hépatiques
- **Troubles cardiovasculaires :** présyncope
- **Troubles du système immunitaire :** hypersensibilité
- **Troubles du système nerveux :** altération du niveau de conscience, désorientation, nystagmus, somnolence
- **Troubles hépatiques :** hépatite, ictère, insuffisance hépatique, lésion hépatique
- **Troubles oculaires :** vision trouble
- **Troubles psychiatriques :** capacité altérée du sens de la responsabilité, agitation, état confusionnel, dissociation, nervosité
- **Troubles rénaux et urinaire :** insuffisance rénale
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** dépression respiratoire, étouffement, hypoxie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le métabolisme du méthoxyflurane dépend des enzymes du cytochrome P450 (CYP450), en particulier des enzymes CYP2E1, CYP2B6 et, dans une certaine mesure, du CYP2A6. Il est possible que les inducteurs enzymatiques qui haussent la vitesse du métabolisme du méthoxyflurane (tels que l'alcool ou l'isoniazide, pour le CYP2E1, et le phénobarbital ou la rifampicine, pour le CYP2A6 et la carbamazépine, l'éfavirenz, la rifampicine ou la névirapine pour le CYP2B6) puissent augmenter sa toxicité potentielle (voir 7 MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS, Rénal). Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces agents et du méthoxyflurane doit être évitée.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'interaction médicament et comportement n'a pas été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'utilisation concomitante de PENTHROX 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si des opioïdes doivent être administrés en concomitance avec PENTHROX, le patient 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, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du médicament sur les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

10 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 Pharmacodynamie

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.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains de sexe masculin (N=8), les courbes moyennes de concentrations plasmatiques en fonction du temps ont montré une augmentation rapide des concentrations plasmatiques de méthoxyflurane. Après une dose unique de 3 mL de méthoxyflurane inhalée de manière intermittente sur une période d'une heure, le profil artériel est démontré par un t_{max} à 15 minutes (intervalle de 4,8 à 45 minutes), une C_{max} de 32,39 µg/mL (ET 13,546 µg/mL, CV 41,8%) et une AUC de 28,95 h•µg/mL (intervalle de 12,3 à 52,6 h•µg/mL).

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, CYP2B6 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

Suivant l'inhalation intermittente d'une dose unique de 3 mL de méthoxyflurane sur une période d'une heure par des volontaires sains de sexe masculin (N=8), la demi-vie médiane veineuse du méthoxyflurane était de 3,16 heures (intervalle de 1,06 à 7,89 heures), et celle du métabolite, le fluorure inorganique, était de 33,30 heures (intervalle de 23,50 à 51,20 heures). Les concentrations de méthoxyflurane sont revenues aux valeurs de base après 24 heures. Cependant, des concentrations significatives de fluorure inorganique ont été mesurées 48 heures après l'administration. Les profils pharmacocinétiques du méthoxyflurane et du fluorure inorganique ont montré une grande variabilité interindividuelle. Environ 60 % du méthoxyflurane capté est excrété dans l'urine sous forme de fluorine 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 et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** on ne dispose d'aucune donnée pharmacologique pour cette population (voir 1.1 Enfants).
- **Grossesse et allaitement :** voir 7.1 Populations particulières.
- **Insuffisance hépatique :** voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique.
- **Insuffisance rénale :** voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 lefoie 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 TRAITEMENT

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

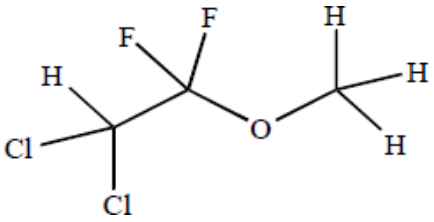
Substance pharmaceutique

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 :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essai clinique par indication

Soulagement à court terme de la douleur aiguë modérée ou grave associée à un traumatisme chez les patients adultes conscients

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

Nº d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
MEOF-0001 (STOP!)	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 du traitement : 2 administrations (chaque administration, utilisée de manière intermittente, correspondant à une période allant jusqu'à 1 heure de soulagement de la douleur)	n = 298 149 PENTHROX 149 Placebo 203 adultes 95 adolescents	Adultes : PENTHROX 36,7 ans (18 -74 ans) Placebo 35,7 ans (18 - 84 ans) Adolescents : PENTHROX 14,4 ans (12 - 17 ans) Placebo 13,5 ans (12 - 17 ans	PENTHROX H/F: 53/49 Placebo H/F: 51/50 PENTHROX H/F: 32/15 Placebo H/F: 35/13

Étude MEOF-001 (STOP!)

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 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.

Résultats de l'étude

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 5 ci-dessous).

Tableau 5 – Résultats de l'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 *p*
Variation corrigée[a] par rapport au départ Globalement	-29,0	-11,6	-17,4 (-22,3, -12,5)	< 0,0001
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 6, 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 6 – 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 *p*
Variation corrigée[a] parrapport 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 del'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 7 ci-dessous. Une différence significative (p = 0,0002) a été notée entre le groupe PENTHROX et le groupe placebo.

Tableau 7 – 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 à court terme de la douleur aiguë modérée ou grave associée à des interventions médicales chez les patients adultes conscients

Tableau 8 – Résumé des données démographiques sur les patients de l'essai clinique évaluant le soulagement de la douleur aiguë chez des patients conscients subissant des procédures médicales interventionnelles (une biopsie de la moëlle osseuse)

Nº d'étude	Conception de l'étude	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 du traitement : variable – auto-administration avant et pendant la procédure	n = 97 49 PENTHROX 48 Placebo	PENTHROX 63 ans (38 -82 ans) Placebo 58,5 ans (25 - 82 ans)	PENTHROX H/F: 39/10 Placebo H/F: 35/13

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 ($p < 0,001$).

Résultats de l'étude

Tableau 9 – Résultats de l'étude 06/61 sur la douleur aiguë chez des patients conscients subissant une l'intervention

	PENTHROX (N = 49)	Placebo (N = 48)	Globalement (N = 97)	Valeur *p*[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)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie animale : 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. L'évaluation des métabolites formés dans les hépatocytes *in vitro* montre des différences quantitatives entre les espèces, mais des profils métaboliques similaires. L'évaluation des métabolites urinaires montre qu'une grande proportion de ce qui est excrété par les rats est de l'acide méthoxydifluoroacétique (MDFAA), tandis que chez les chiens, le fluorure urinaire est présent à des niveaux beaucoup plus élevés, de sorte que les niveaux de MDFAA, de fluorure et d'oxalate dans l'urine sont plus similaires les uns aux autres. Aucun effet du sexe sur le profil métabolique des métabolites urinaires n'a été observé.

Deux voies métaboliques ont été identifiées : dichloration initiale et la O-déméthylation/défluoration initiale. La déchloration initiale entraîne la formation d'acide difluorométhoxyacétique, en plus du chlorure, du fluorure et de l'oxalate. La O-déméthylation/défluoration se traduit par la production du formaldéhyde, du fluorure et du dichloroacétate, ce dernier étant métabolisé de nouveau et transformé en oxalate, glycolate, glycine et CO2 qui peuvent ensuite entrer dans les processus biochimiques endogènes. Les produits urinaires de cette voie de déméthylation et de défluoration consistent principalement en fluorure et oxalate. 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.

Toxicologie générale :

Toxicologie 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 CL_{50} (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 et hépatiques

Chez 344 rats mâles Fischer, les doses anesthésiques de méthoxyflurane ont induit une diurèse résistant 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.

L'administration continue de doses anesthésiques élevées de méthoxyflurane chez les rats a été associée à une nécrose tubulaire rénale et à un gonflement mitochondrial.

Après 6 heures d'inhalation continue de méthoxyflurane pendant 14 jours consécutifs chez les rats F344/NHsd Fischer, les résultats hépatiques comprenaient une vacuolisation centrolobulaire minimale/légère avec expansion du cytoplasme (hépatocytes centrolobulaires) aux doses de 396 mg/kg et 792 mg/kg (0,3 - 0,9 fois la dose quotidienne maximale humaine basée sur l'AUC). Une augmentation des niveaux d'AST/ALT a également été observée chez les animaux traités au méthoxyflurane. Dans les reins, une vacuolisation minimale des tubules corticaux a été observée à des doses de 198 à 792 mg/kg chez les animaux femelles (0,1 - 0,8 fois la dose quotidienne maximale humaine basée sur l'AUC).

Après 90 minutes d'inhalation continue de méthoxyflurane pendant 14 jours consécutifs chez les chiens, une accumulation de glycogène centrolobulaire minimale à légère a été observée dans le foie à la dose de 407 mg/kg (1,0 fois la dose quotidienne maximale humaine basée sur

l'AUC).

Une augmentation des niveaux de PAL et du volume urinaire a été observée chez les animaux traités au méthoxyflurane. Les concentrations urinaires de fluorure ont augmenté avec la dose et le nombre d'expositions et étaient supérieures à la dose proportionnelle au jour 14. Les niveaux ne sont pas revenus à la valeur de base après la période de récupération.

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.

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.

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).

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) après une administration répétée sur 9 jours. La DSENO pour le développement embryofœtal était de 0,006 % (104 mg/kg) pendant 4 h/jour chez les souris (GD6-GD15) et près de 0,01% (245 mg/kg) 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/m^2

la dose maximale proposée chez l’humain.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

[Pr]PENTHROX®

méthoxyflurane liquide volatil pour inhalation

Lisez ce qui suit attentivement avant de 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. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec 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.

Pour quoi 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 l'accouchement.
- 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 dans PENTHROX?

Ingrédient médicinal : méthoxyflurane

Ingrédient non médicinal : hydroxytoluène butylé (BHT)

PENTHROX est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

PENTHROX est fourni en flacons de 3 mL. PENTHROX sera préparé par un professionnel de la santé, qui placera 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.
- avez besoin d'un agent anesthésique.
- 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.
- avez déjà subi des lésions hépatiques après avoir pris du méthoxyflurane ou tout anesthésique par inhalation.
- avez une maladie rénale.
- avez une tension artérielle anormale ou instable.
- avez de la difficulté à respirer.
- avez un changement dans votre état de conscience, quelle qu'en soit la cause, notamment dû à une blessure à la tête ou à une consommation de drogues ou d'alcool.
- avez moins de 18 ans.
- 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 indésirables 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 êtes à risque de problèmes de foie.
- êtes âgé de plus de 65 ans et avez des problèmes de tension artérielle ou de rythme cardiaque.
- souffrez d'une maladie qui peut causer des troubles rénaux, comme le diabète.
- avez déjà pris PENTHROX.

Autres mises en garde à connaître :

- Ce médicament peut avoir un effet sur votre capacité à conduire ou d'utiliser des machines en toute sécurité. Après avoir pris PENTHROX, vous pourriez vous sentir étourdi ou somnolent. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de 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 intense)
  - 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.

- Une dépression respiratoire, accompagnée de symptômes tels qu'une respiration lente et superficielle ou d'autres difficultés respiratoires, a été rapportée en association avec le traitement par PENTHROX. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous ressentez des problèmes respiratoires.
- Ce médicament contient un agent stabilisateur nommé 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.).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecines alternatives.

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

- Le phénobarbital ou la carbamazépine pour traiter l'épilepsie.
- La rifampicine, l'isoniazide ou autres antibiotiques pour traiter les infections.
- La névirapine ou l'éfavirenz pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- 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 contre les allergies qui peuvent vous rendre somnolent)
- Prendre PENTHROX avec certains autres médicaments peut nuire à vos reins. Ces médicaments incluent 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'un autre type d'imagerie.
    - les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène et le naproxène.

Si vous avez besoin d'un traitement hospitalier nécessitant une anesthésie générale, informez votre professionnel de la santé que vous avez utilisé ce médicament.

Comment prendre PENTHROX:

- Vous prendrez PENTHROX à l'aide d'un inhalateur. L'inhalateur doit être utilisé par un seul patient.
- PENTHROX est un liquide qui s'évapore facilement. **Il est important d'expirer aussi dans l'inhalateur pour empêcher que PENTHROX ne se répande 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 montré.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé préparera l'inhalateur PENTHROX pour vous. Il placera 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 (2 flacons) en une seule administration ou sur une période de 48 heures de traitement, et 15 mL (5 flacons) sur une période de 3 mois
- Vous ne devez pas recevoir la dose maximale recommandée (2 flacons) deux jours de suite. Vous ne devez pas non plus recevoir PENTHROX 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.

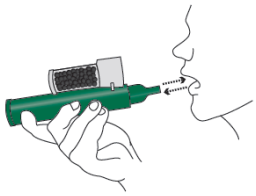
   Le début du soulagement se manifestera après environ 6 à 10 inhalations.



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 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 (incluant une perte de conscience), une pâleur de la peau, une perte de maîtrise des muscles (très relâchés) ou une difficulté à respirer.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PENTHROX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PENTHROX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de PENTHROX peuvent inclure :

- Étourdissements
- Somnolence
- Euphorie
- Maux de tête
- Nausées
- Sensation anormale
- Changements du goût

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS RARE			
Problèmes de reins : réduction ou augmentation de la fréquence des mictions, enflure des pieds ou des mollets.			✓
Problèmes de foie : perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunisse (coloration jaune de la peau et/ou des yeux), urine de couleur foncée, selles de couleur pâle, douleur et/ou sensibilité du côté droit de l'estomac (sous vos côtes).			✓
Réaction allergique grave : difficulté à respirer et/ou enflure du visage.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes de respiration : respiration lente, superficielle ou tout autre difficulté respiratoire.			✓

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 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.

Entreposage :

- 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:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canad (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (https://knighttx.com), par courriel à l'adresse medinfo@knighttx.com, ou en téléphonant au 1-844-483-5636.

Ce feuillet a été rédigé par Thérapeutique Knight inc.

Dernière révision: 18 août 2026

PENTHROX est une marque déposée de Medical Developments International Limited.