

MONOGRAPHIE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DENOMINATION DU MEDICAMENT

PENTHROX 99,9%, liquide pour inhalation par vapeur de 3 mL

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 3 mL de méthoxyflurane à 99,9 %.

Excipient à effet notoire : hydroxytoluène butylé (E321) (0,01% m/m).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE

Liquide pour inhalation par vapeur.

Liquide volatile clair, quasiment incolore avec une odeur fruitée caractéristique.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. Voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacodynamiques ».

Posologie et mode d'administration

PENTHROX est destiné à être auto-administré sous la supervision d'une personne formée à son administration ou d'un médecin, d'un(e) infirmier(ère), ou d'un ambulancier. L'administration se fait en utilisant l'inhalateur manuel. Il est inhalé via l'inhalateur de PENTHROX conçu sur mesure.

Posologie

Adultes

Un flacon de 3 mL de PENTHROX en dose unique, à administrer en utilisant le dispositif fourni avec le produit. Un second flacon de 3 mL peut être utilisé uniquement en cas de besoin.

La fréquence à laquelle PENTHROX peut être utilisé en toute sécurité n'est pas établie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Le schéma d'administration suivant est recommandé : pas plus de 6 ml en une seule journée, L'administration sur plusieurs jours consécutifs n'est pas recommandée et la dose totale administrée par semaine à un patient ne doit pas dépasser 15 mL.

Le début du soulagement de la douleur est rapide et se manifeste après 6 à 10 inhalations. Il faut conseiller aux patients d'inhaler de façon intermittente pour obtenir une antalgie adéquate. Les patients peuvent évaluer leur propre niveau de douleur et inhaler la quantité de PENTHROX nécessaire pour un contrôle adéquat de la douleur. Une inhalation continue d'un flacon de 3 mL produit un effet antalgique de 25-30 minutes. Une inhalation intermittente pourrait permettre de prolonger l'effet antalgique. Il doit être conseillé aux patients d'utiliser la plus faible dose permettant un soulagement de la douleur (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Insuffisance rénale

Le méthoxyflurane peut entraîner une insuffisance rénale si la dose recommandée est dépassée. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant un état clinique qui prédisposerait à une lésion rénale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Insuffisance hépatique

Une évaluation clinique méticuleuse est nécessaire lorsque PENTHROX doit être utilisé plus fréquemment qu'une fois tous les 3 mois (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Population pédiatrique

PENTHROX ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration

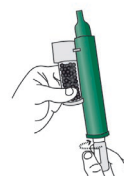
Administration par inhalation.

Les instructions pour la préparation de l'inhalateur PENTHROX et pour la bonne administration sont présentées ci-dessous.

1. Vérifiez que la chambre de Charbon Actif (CA) est insérée dans l'orifice du diffuseur sur le haut de l'inhalateur PENTHROX.



2. Dévissez le bouchon du flacon à la main. Vous pouvez également utiliser la base de l'inhalateur PENTHROX pour desserrer le bouchon en effectuant un demi-tour. A la main, séparez l'inhalateur du flacon et enlevez le bouchon.



3. Inclinez l'inhalateur PENTHROX à 45° et versez la totalité du flacon dans la base de l'inhalateur tout en le faisant tourner.



4. Mettez la dragonne autour du poignet du patient. Le patient inspire et expire PENTHROX à travers l'embout buccal de l'inhalateur pour obtenir un effet antalgique. Les premières inspirations doivent être légères puis le patient peut respirer normalement à travers l'inhalateur.



5. Le patient expire dans l'inhalateur PENTHROX. La vapeur expirée passe à travers la chambre de Charbon Actif pour adsorber le méthoxyflurane expiré.



6. Si un effet antalgique plus puissant est nécessaire, le patient peut boucher avec son doigt l'orifice du diffuseur sur la chambre de Charbon Actif, pendant l'inspiration.



7. Si le soulagement de la douleur doit continuer après l'utilisation d'un flacon de 3 mL, utilisez un deuxième flacon si disponible. Vous pouvez également utiliser un second flacon d'un nouveau dispositif. Utiliser alors de la même manière que le premier flacon selon les étapes 2 et 3 décrites précédemment.



Il n'est pas nécessaire d'enlever la chambre de charbon actif. Mettez le flacon utilisé dans le sac plastique mis à disposition.

8. Il doit être indiqué au patient d'inhaler de façon intermittente pour atteindre une antalgie adéquate. Une inhalation continue réduira la durée d'utilisation. La dose minimale efficace pour obtenir l'antalgie doit être administrée.



9. Remettez le bouchon sur le flacon de PENTHROX. Mettez l'inhalateur PENTHROX et le flacon usagé dans le sac en plastique fermé hermétiquement et jetez-le conformément à la réglementation en vigueur (voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et de manipulation »).



Médecins, infirmier(ière), ambulancier et toutes personnes formées à l'administration de PENTHROX doivent fournir et expliquer la notice d'information du produit au patient.

Contre-indications

- Utilisation en tant qu'agent anesthésique.
- Hypersensibilité à la substance active ou à tout autre anesthésique fluoré ou à tout autre excipient mentionné à la rubrique « Liste des excipients ».
- Hyperthermie maligne : hyperthermie maligne connue ou prédisposition génétique du patient.
- Antécédents d'effets indésirables graves du patient ou dans sa famille après administration d'anesthésiques inhalés.
- Antécédents de signes de lésions hépatiques après utilisation de méthoxyflurane ou après une anesthésie par un hydrocarbure halogéné.
- Atteinte rénale cliniquement significative.
- Altération du niveau de conscience quelle qu'en soit la cause, y compris traumatisme crânien, consommation de drogues ou d'alcool.
- Evidence clinique d'une instabilité cardiovasculaire.
- Evidence clinique d'une dépression respiratoire.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Troubles rénaux

Afin d'assurer un usage analgésique de PENTHROX en toute sécurité, les précautions suivantes doivent être prises :

- Utilisez la plus faible dose efficace pour soulager la douleur
- Utilisez avec précaution chez les personnes âgées et les patients ayant des facteurs de risque de maladies rénales
- Utilisez avec prudence chez les patients ayant un état clinique qui prédisposerait à une lésion rénale.

Le méthoxyflurane provoque une néphrotoxicité importante à des doses élevées. La néphrotoxicité serait associée aux ions fluorures inorganiques, produits de la dégradation métabolique. Lorsqu'administré comme indiqué dans son indication analgésique, une dose unique de 3 mL de méthoxyflurane produit une concentration sérique en ions fluorures inorganiques inférieure à 10 µmol/L. Par le passé, lorsque le méthoxyflurane était utilisé comme agent anesthésique, il a été démontré que la toxicité était associée à une concentration sérique d'ions fluorures inorganiques supérieure à 40 µmol/L.

Cette néphrotoxicité est également corrélée au taux de métabolisation. Par conséquent, les facteurs qui augmentent le taux de métabolisation, tels que les médicaments inducteurs des enzymes hépatiques, ou des variations génétiques présentes dans des sous-groupes de patients métaboliseurs rapides, peuvent augmenter le risque de toxicité du méthoxyflurane (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Troubles hépatiques

Le méthoxyflurane est métabolisé par le foie ; par conséquent une exposition accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique peut provoquer une toxicité. PENTHROX ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de signes de lésions hépatiques suite à une utilisation de méthoxyflurane ou à une anesthésie par hydrocarbure halogéné (voir rubrique « Contre-indications). PENTHROX doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des pathologies hépatiques sous-jacentes ou des risques de dysfonctionnement hépatique (tels que les inducteurs enzymatiques - voir également rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Il a été rapporté que des antécédents d'exposition aux anesthésiques halogénés (y compris au méthoxyflurane quand il était autrefois utilisé comme agent anesthésique), pouvaient augmenter le risque de lésion hépatique, en particulier si l'intervalle est inférieur à 3 mois.

Une évaluation clinique méticuleuse est nécessaire lorsque PENTHROX doit être utilisé plus fréquemment qu'une fois tous les 3 mois.

Dépression du système cardiovasculaire / Patients âgés

Les effets potentiels sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque sont des effets de classe connus de doses élevées de méthoxyflurane utilisées en anesthésie, et d'autres anesthésiques. Ces effets ne semblent pas être significatifs aux doses antalgiques. Suite à l'administration de méthoxyflurane en tant qu'antalgique, il n'y a pas de tendance particulière de modifications de la pression artérielle systolique quel que soit le groupe d'âge. Toutefois, le risque étant potentiellement plus élevé chez les personnes âgées souffrant d'hypotension et de bradycardie, l'utilisation doit être prudente dans cette tranche d'âge en raison d'une possible diminution de la pression artérielle.

Effets sur le système nerveux central

Les effets pharmacodynamiques secondaires y compris les effets potentiels sur le Système Nerveux Central (SNC) comme la sédation, l'euphorie, l'amnésie, la capacité de concentration, l'altération de la coordination sensitivo-motrice et les changements d'humeur sont également des effets de classe connus. L'auto-administration de méthoxyflurane aux doses antalgiques sera limitée par l'apparition d'effets sur le SNC, comme la sédation. Bien que la possibilité d'effets sur le SNC peut être considéré comme un facteur de risque d'abus potentiel, les cas rapportés sont très rares dans l'utilisation post-commercialisation.

Utilisation fréquente et répétée

En raison de la dose totale contenue dans PENTHROX (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») et de la durée du soulagement de la douleur, PENTHROX n'est pas approprié au soulagement des accès douloureux paroxystiques et des exacerbations des douleurs chroniques. PENTHROX n'est pas non plus approprié au soulagement des douleurs associées à des épisodes traumatiques répétés et rapprochés chez un même patient.

Hydroxytoluène butylé E321

PENTHROX contient un excipient stabilisant appelé hydroxytoluène butylé (E321). L'hydroxytoluène butylé peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple : eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses (voir rubrique « Liste des excipients »).

Exposition professionnelle

Les professionnels de santé régulièrement exposés aux patients utilisant des inhalateurs PENTHROX doivent être informés de toute recommandation pertinente en matière de santé et sécurité au travail, concernant l'utilisation d'agents d'inhalation. Afin de réduire l'exposition professionnelle au méthoxyflurane, l'inhalateur PENTHROX doit toujours être utilisé avec la chambre de Charbon Actif qui adsorbe le méthoxyflurane expiré. Des utilisations répétées de l'inhalateur PENTHROX sans la chambre de Charbon Actif engendrent un risque supplémentaire. Une élévation des enzymes hépatiques, de l'urée et de l'acide urique dans le sang a été rapportée au sein du personnel des services de maternité, dans les salles d'accouchement où le méthoxyflurane était autrefois utilisé au cours du travail et de l'accouchement.

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

Aucune interaction médicamenteuse n'a été signalée avec les doses antalgiques (3-6 mL).

Le méthoxyflurane est métabolisé par l'intermédiaire des enzymes du CYP 450, en particulier le CYP 2E1, CYP 2B6 et dans une certaine mesure par le CYP 2A6. Il est possible que les inducteurs enzymatiques (tels que l'alcool ou l'isoniazide pour le CYP 2E1, phénobarbital ou rifampicine pour le CYP 2A6 et carbamazépine, éfavirenz, rifampicine ou névirapine pour le CYP 2B6), qui augmentent la métabolisation du méthoxyflurane, puissent également augmenter sa toxicité potentielle ; une administration concomitante avec le méthoxyflurane doit être évitée.

L'utilisation concomitante de méthoxyflurane avec des médicaments connus pour avoir un effet néphrotoxique (par exemple : produits de contraste ou certains antibiotiques) doit être évitée car il pourrait y avoir un effet additif sur la néphrotoxicité. Les antibiotiques dont le potentiel néphrotoxique est connu incluent tétracycline, gentamycine, colistine, polymyxine B et amphotéricine B.

Il est conseillé d'éviter une anesthésie par sévoflurane après une administration de méthoxyflurane en antalgie. En effet, le sévoflurane augmente les concentrations sériques de fluorure et la néphrotoxicité du méthoxyflurane est associée à des concentrations sériques de fluorure élevées.

L'utilisation concomitante de PENTHROX avec des dépresseurs du Système Nerveux Central (SNC), comme les opioïdes, les sédatifs, les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les phénothiazines, les tranquillisants, les myorelaxants, les antihistaminiques sédatifs et l'alcool, peut augmenter les effets dépresseurs. Si des opioïdes sont administrés de manière concomitante à PENTHROX, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, conformément aux pratiques cliniques habituelles en matière d'opioïdes.

Lorsque le méthoxyflurane était utilisé en anesthésie, aux doses plus élevées de 40 à 60 mL, les interactions suivantes avaient été rapportées :

1. Interaction médicamenteuse avec les inducteurs enzymatiques hépatiques (ex : les barbituriques) augmentant le métabolisme du méthoxyflurane et résultant en quelques cas rapportés de néphrotoxicité. Les données sont insuffisantes pour montrer si l'induction enzymatique a un effet sur les atteintes hépatiques après une dose antalgique de méthoxyflurane.
2. Diminution du flux sanguin rénal et par conséquent augmentation attendue des effets rénaux lors d'une utilisation en association avec des médicaments réduisant le débit cardiaque (ex : les barbituriques).

3. Effet de classe sur la dépression cardiaque, qui pourrait être renforcé par d'autres médicaments dépresseurs cardiaques, par exemple le practolol (un bêta-bloquant cardiosélectif) par voie intraveineuse pendant une chirurgie cardiaque.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Lorsque le méthoxyflurane était utilisé dans l'antalgie obstétricale chez les femmes enceintes, un seul cas de dépression respiratoire néonatale, associé à une concentration élevée de méthoxyflurane fœtale, avait été rapporté. Toutefois, lorsque de faibles concentrations étaient administrées ou lorsque des concentrations plus élevées étaient administrées sur de courtes durées, conformément à la posologie recommandée, il avait été observé que le méthoxyflurane a peu d'effet sur le fœtus. Parmi toutes les études finalisées en antalgie obstétricale, aucune complication fœtale imputée à l'utilisation antalgique de méthoxyflurane n'avait été signalée chez les mères.

Comme pour tous les médicaments, le méthoxyflurane doit être utilisé avec prudence au cours de la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre.

Allaitement

Les données sur l'excrétion de méthoxyflurane dans le lait maternel sont insuffisantes. L'administration du méthoxyflurane doit être réalisée avec prudence chez la femme qui allaite.

Fertilité

Aucune donnée clinique concernant les effets du méthoxyflurane sur la fertilité n'est disponible. Des données limitées issues d'études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la morphologie du sperme.

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

PENTHROX pourrait avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vertiges, somnolence et endormissement peuvent se manifester à la suite de l'administration de méthoxyflurane (voir rubrique « Effets indésirables »). Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ni utiliser de machines s'ils se sentent endormis ou étourdis.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables non graves les plus fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) sont les effets sur le système nerveux central tels que les sensations vertigineuses et la somnolence. Ces effets sont généralement facilement réversibles.

Tableau des effets indésirables

Ce n'est que lors d'une utilisation à forte dose que le méthoxyflurane a été associé à une néphrotoxicité grave liée à la dose pendant de longues périodes au cours d'une anesthésie générale. Le méthoxyflurane n'est par conséquent plus utilisé en anesthésie. Voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Troubles rénaux ». Par conséquent, la dose maximale recommandée de PENTHROX ne doit pas être dépassée.

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables de PENTHROX:

Observés dans les études cliniques en antalgie,

Observés lors de l'usage du méthoxyflurane en analgésie en post-commercialisation

Liés à l'usage du méthoxyflurane en analgésie trouvés en post-commercialisation et dans la littérature scientifique.

Les fréquences suivantes servent de base pour l'évaluation des effets indésirables :

Très fréquent ; $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

| Classification systèmes organes MedDRA | Très fréquent $\geq 1/10$ | Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$ | Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$ | Fréquence indéterminée |
|---|---------------------------|------------------------------------|---|---|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | Augmentation de l'appétit | |
| Affections psychiatriques | | | Anxiété Dépression Perturbation de l'attention Etat euphorique Effet inapproprié Verbigération | Labilité affective ^ Agitation^ État confus^ Dissociation^ Impatiences^ |
| Affections du système nerveux | Sensations vertigineuses | Céphalées Somnolence | Amnésie Dysarthrie Dysgueusie Paresthésie Neuropathie sensitive périphérique | Altération de l'état de conscience ^ Nystagmus^ |
| Affections oculaires | | | Diplopie | Vision trouble^ |
| Affections vasculaires | | | Flush Hypertension Hypotension | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | Toux | Etouffement ^ Hypoxie^ |
| Affections gastro-intestinales | | Sécheresse de la bouche Nausées | Gêne buccale Prurit buccal Hypersécrétion salivaire Vomissement | |
| Affections hépatobiliaires | | | | Insuffisance hépatique* Hépatite* Ictère^ Lésion |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | | | | hépatique [^] |
| Affections de la peau et du tissu sous cutané | | | Hyperhidrose | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | | Insuffisance rénale [^] |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | | Fatigue Sensation d'état anormal Sensation d'ivresse Frissonnement Sensation de relaxation | |
| Investigations | | | | Augmentation des enzymes hépatiques [^] Augmentation de l'urée dans le sang Augmentation de l'acide urique dans le sang [^] Augmentation de la créatinine dans le sang [^] |

**Des cas isolés ont été rapportés en post-commercialisation lors de l'utilisation antalgique du méthoxyflurane.*

[^]Autres effets associés à l'utilisation antalgique du méthoxyflurane rapportés en post-commercialisation et trouvés dans la littérature scientifique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

Surdosage

Les signes de somnolence, de pâleur et de relaxation musculaire, devront être recherchés chez les patients suite à une administration de méthoxyflurane. Les effets déprimeurs cardiorespiratoires du méthoxyflurane sont des effets de classe connus du méthoxyflurane à haute dose utilisé auparavant en anesthésie. Ils ne sont pas significatifs aux doses analgésiques.

Des doses élevées de méthoxyflurane entraînent une néphrotoxicité dose dépendante. Une insuffisance rénale non oligurique est apparue plusieurs heures ou jours après l'administration de doses élevées répétées antalgiques ou anesthésiques de méthoxyflurane.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres analgésiques et antipyrétiques. Code ATC : N02BG09. (N : système nerveux central)

Mécanisme d'action

Le mécanisme par lequel le méthoxyflurane exerce son action analgésique n'a pas été entièrement élucidé.

Effets pharmacodynamiques

Le méthoxyflurane est un agent anesthésique volatil appartenant au groupe des hydrocarbures fluorés et produit un effet antalgique à de faibles concentrations chez les patients conscients. A dose antalgique thérapeutique, le soulagement de la douleur peut entraîner une baisse de la pression artérielle. Cette baisse peut être accompagnée d'une bradycardie. Le rythme cardiaque est généralement régulier, bien qu'une somnolence puisse apparaître. Le méthoxyflurane provoque une sensibilisation minimale du myocarde à l'adrénaline.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de PENTHROX ont été démontrées dans une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique et contrôlée versus placebo dans le traitement des douleurs aiguës chez des patients présentant un traumatisme mineur admis dans un service d'urgence. 300 patients ont été inclus (151 ont reçu du méthoxyflurane et 149 ont reçu un placebo selon un ratio 1:1). Les patients étaient éligibles pour l'étude lorsqu'ils avaient un score de douleur compris entre ≥ 4 et ≤ 7 sur l'échelle d'évaluation numérique. Les scores moyens de douleur (Echelle Visuelle Analogique - EVA) observés à l'inclusion étaient similaires dans le groupe méthoxyflurane (64,8) et dans le groupe placebo (64,0). Le critère principal d'efficacité, la variation moyenne de la douleur estimée par l'EVA entre la valeur initiale et à 5, 10, 15 et 20 minutes, était supérieure dans le groupe méthoxyflurane (-23,1, -28,9, -34,0 et -35,0 respectivement) par rapport au groupe placebo (-11,3, -14,8, -15,5 et -19,0 respectivement). Dans l'ensemble, il existait une différence hautement significative entre le groupe méthoxyflurane et le groupe placebo (effet thérapeutique estimé : -15,1 ; 95 % IC -19,2 à -11,0 ; $p < 0,0001$). L'effet thérapeutique maximal a été observé à 15 minutes (effet thérapeutique estimé à -18,5). Une analyse a été effectuée dans laquelle un répondeur était défini comme un patient bénéficiant d'une amélioration minimale de 30 % à partir de la valeur initiale de l'EVA. Les résultats de cette analyse ont indiqué que le pourcentage de répondeurs à 5, 10, 15 et 20 minutes était significativement plus élevé dans le groupe méthoxyflurane (51,0 %, 57,7 %, 63,8 %, 63,8 %) par rapport au groupe placebo (23,5 %, 30,9 %, 33,6 %, 37,6 %), avec un $p < 0,0001$ à chaque intervalle de temps. Un total de 126 patients (84,6 %) dans le groupe méthoxyflurane a ressenti un début de soulagement de la douleur après 1-10 inhalations comparé à 76 patients (51 %) dans le groupe placebo.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les coefficients de partage du méthoxyflurane sont les suivants :

- coefficient eau/gaz : 4,5
- coefficient sang/gaz : 13
- coefficient huile/gaz : 825

Le méthoxyflurane pénètre dans les poumons sous forme de vapeur et est rapidement transporté dans le sang ; le délai d'action antalgique est donc rapide.

Distribution

Le coefficient huile/gaz du méthoxyflurane est élevé, d'où une forte lipophilie du méthoxyflurane. Le méthoxyflurane a une grande propension à diffuser dans les tissus adipeux dans lesquels il forme un réservoir à partir duquel il est libéré lentement pendant plusieurs jours.

Biotransformation

Le corps humain métabolise le méthoxyflurane. Le méthoxyflurane est métabolisé par déchloration et O-déméthylation dans le foie, par l'intermédiaire des enzymes CYP 450, en particulier CYP 2E1, CYP 2B6 et CYP 2A6. Le méthoxyflurane est métabolisé en ions fluorures libres, en acide oxalique, en acide difluorométhoxyacétique et en acide dichloroacétique. Les ions fluorures libres et l'acide oxalique peuvent tous les deux provoquer des lésions rénales à des concentrations supérieures à celles obtenues par l'administration d'une dose antalgique unique. Le méthoxyflurane est plus susceptible de se métaboliser que d'autres éthers méthyléthyliques halogénés et possède une plus

grande propension à se diffuser dans les tissus adipeux. Ainsi, le méthoxyflurane est lentement relargué à partir de ce réservoir pendant plusieurs jours sous une forme disponible pour une biotransformation.

Élimination

Environ 60 % du méthoxyflurane absorbé est excrété dans l'urine sous forme de dérivé organique fluoré, de fluorure et d'acide oxalique. Le reste est expiré sous forme inchangée ou sous forme de dioxyde de carbone. Des concentrations sanguines de fluorure plus élevées et plus précoces peuvent être atteintes chez les personnes obèses comparées aux personnes non obèses, ainsi que chez les personnes âgées.

Données de sécurité préclinique

Génotoxicité et cancérogénicité

Le méthoxyflurane n'est pas considéré comme étant mutagène comme indiqué dans l'études d'Ames *in vitro* et l'étude du micronucleus chez le rat *in vivo*.

Il n'existe pas de preuve claire que le méthoxyflurane ait des propriétés cancérigènes. Par ailleurs, ce risque potentiel est réduit par le fait que PENTHROX est destiné à être administré en une seule fois ou de manière intermittente sur une brève période.

Reprotoxicité et toxicité développementale

Le méthoxyflurane n'affecte pas les spermatozoïdes chez la souris. Dans des études chez la souris et le rat, le méthoxyflurane a traversé le placenta cependant sans démontrer de propriétés embryotoxique ou tératogène. Toutefois, un retard du développement fœtal (diminutions du poids du fœtus et de l'ossification) a été observé après l'administration de doses répétées pendant 9 jours. La dose sans effet nocif observé (DSENO, ou NOAEL en anglais) du développement embryo-fœtal était de 0,006 % (104 mg/kg) - 4 h/jour chez les souris et proche de 0,01 % (245 mg/kg) - 8 h/jour chez les rats. Les DSENOs déterminées chez la souris et chez le rat correspondent à une marge de 1 à 2 fois sur une base de calcul en mg/kg et de 0,1 à 0,3 fois sur une base de calcul en mg/m² par rapport à la dose clinique maximale proposée. Étant donné que PENTHROX n'est pas prévu pour une utilisation quotidienne, le risque de développement fœtal retardé est considéré comme étant très faible.

Des études publiées sur les animaux (y compris les primates) à des doses entraînant une anesthésie légère à modérée démontrent que l'utilisation d'agents anesthésiques pendant la période de croissance cérébrale rapide ou de synaptogenèse entraîne une perte de cellules dans le cerveau en développement, qui peut être associée à des déficiences cognitives prolongées. La signification clinique de ces résultats non cliniques n'est pas connue.

Effets rénaux et hépatiques

L'administration continue de doses anesthésiques élevées de méthoxyflurane à des rats a été associée à une nécrose tubulaire rénale et à un gonflement mitochondrial. Une administration intermittente répétée ou continue, de concentrations sub-anesthésiques de méthoxyflurane a été associée à des modifications hépatiques limitées et généralement réversibles (stéatose hépatique, augmentation des ALAT/ASAT) chez plusieurs espèces.

Après 6 heures d'inhalation continue de méthoxyflurane pendant 14 jours consécutifs chez le rat, les reins ont été limités à une vacuolisation minimale des tubules corticaux et dans le foie, il y a eu une expansion de vacuolisation centrilobulaire minimale/légère du cytoplasme (hépatocytes centrilobulaires) donnant au cytoplasme une apparence mousseuse.

Après 90 minutes d'inhalation continue de méthoxyflurane pendant 14 jours consécutifs chez le chien, aucune anomalie rénale saillante n'a été notée et dans le foie, il y a eu une accumulation minimale / légère de glycogène centrilobulaire.

Des DSENO (ou NOAEL en anglais) de 396 mg/kg et 153 mg/kg ont été rapportés respectivement chez le rat et le chien pour les études ci-dessus. Les DSENO chez le rat et le chien représentent une marge de 0,2 fois sur une base mg/kg et une marge de 0,3 fois sur une base de mg/m² par rapport à la dose clinique maximale proposée de 6 mL en un jour. Ces effets rénaux et hépatiques ont cependant été observés avec des administrations prolongées et répétées sur 14 jours et les expositions totales sont supérieures à celles anticipées par une utilisation clinique normale du produit.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

- Hydroxytoluène butylé E321 (stabilisant)

Incompatibilités

Sans objet.

Durée de conservation

36 mois.

Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de condition de température de stockage particulière.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant un flacon de 3 mL, un inhalateur PENTHROX et une chambre de Charbon Actif (boîte de 1 flacon).

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Après le remplissage de l'inhalateur PENTHROX, rebouchez le flacon de PENTHROX. Mettez l'inhalateur et le flacon usagés PENTHROX dans le sac en plastique fourni, fermez-le et éliminez-les conformément à la réglementation en vigueur.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MUNDIPHARMA

7-11 QUAI ANDRE CITROËN
75015 PARIS
FRANCE

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

- 34009 300 608 8 9 : Boîte contenant un flacon de 3 mL, un inhalateur PENTHROX et une chambre de charbon actif (boîte de 1).

DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 juin 2016.

Date de renouvellement : 16 Avril 2020

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01 Octobre 2020.

DOSIMETRIE

Sans objet.

INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Edition Octobre 2020

Médicament réservé à l'usage professionnel.

Agréé aux collectivités.

Exploitant : Mundipharma SAS, 7-11 Quai André Citroën, 75015 Paris

Tel : 01 40 65 29 29

® : **PENTHROX** est une marque enregistrée de Medical Developments International Limited.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Mundipharma France ayant pour finalité la gestion des relations entre Mundipharma et vous, la gestion et le suivi de l'activité d'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments, la remontée de remarques ou observations relatives à la qualité de la visite médicale, la communication médicale et scientifique, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché.

Le traitement est fondé sur les intérêts légitimes (économiques, en termes d'organisation et de développement de l'activité) poursuivis par Mundipharma et/ou est nécessaire au respect d'une obligation légale à laquelle Mundipharma est soumis (article L. 162-17-4 du Code de la sécurité sociale).

Vos données (identité, code d'identification OneKey, n° RPPS, parcours et environnement professionnels, coordonnées professionnelles, centres d'intérêt) peuvent être collectées directement auprès de vous (lorsque nous sommes en contact direct avec vous), auprès d'IQVIA (prestataire spécialisé à cet effet nous fournissant la base « OneKey ») ou à partir de sources accessibles au public telles que le répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), l'annuaire santé et les sites internet publics des établissements de santé.

Vos données sont conservées pendant la période pendant laquelle vous exercez votre activité professionnelle. Les données relatives à la planification et l'historique des interactions entre Mundipharma et vous sont conservées pendant une durée de 2 ans suivant le dernier contact avec notre laboratoire.

Vos données sont accessibles aux collaborateurs de Mundipharma concernés, aux prestataires agissant pour le compte de Mundipharma, à IQVIA et à l'établissement de santé au sein duquel vous exercez votre activité, si ce dernier en fait la demande ou si cette disposition est prévue dans les règles de visite imposées par la Direction de votre établissement.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation et d'un droit d'opposition au traitement (sauf pour les traitements relevant d'une obligation légale à laquelle Mundipharma est soumis), ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez librement accepter ou refuser les interactions avec Mundipharma dans le cadre de la prospection et du démarchage (par ex. vous pouvez refuser les visites médicales des délégués de Mundipharma). En particulier, vous pouvez demander à être retiré de notre base « prospects » et/ou de la base « OneKey » gérée par IQVIA, sans avoir à vous justifier. Toutefois, lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part de Mundipharma, les traitements qui relèvent d'une obligation légale de Mundipharma conformément à la Charte et au Référentiel de certification promotionnelle (par ex. la planification et la traçabilité des interactions entre Mundipharma et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Ces droits peuvent être exercés auprès du Délégué à la protection des données (DPO) de Mundipharma aux coordonnées suivantes : CNIL@mundipharma.fr ou Mundipharma – Direction Juridique, Tour Cristal, 7-11 quai André Citroën, 75015 – Paris. Vous pouvez à tout moment introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle telle que la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Dans l'éventualité où la visite serait suivie d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'emargement qui vous est remise par votre interlocuteur Mundipharma.

Pour obtenir plus d'informations sur la façon dont Mundipharma traite vos données, rendez-vous sur le site www.mundipharma.fr dans la rubrique « Protection des données ».