

PENTHROX®

méthoxyflurane, liquide pour inhalation par vapeur de 3 mL

Brochure d'information destinée aux professionnels de santé

INFORMATION DE REDUCTION DE RISQUE A LIRE ATTENTIVEMENT AVANT TOUTE ADMINISTRATION DE METHOXYFLURANE

Cette brochure d'information prescripteur s'inscrit dans le cadre du Plan de Gestion des risques de PENTHROX® et il a pour objectif de vous informer sur les risques d'effets indésirables liés à l'administration de PENTHROX®, leur prévention et leur prise en charge.

Cette brochure d'information ne remplace pas le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de PENTHROX®. Le RCP complet est à jour est disponible sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Vous devez également remettre au patient la notice d'information qui devra être conservée par ce dernier.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

OBJECTIFS

S'assurer que vous avez compris

- Les risques associés à l'utilisation de PENTHROX®.
- En quoi ces risques sont importants.
- Comment les prévenir et les prendre en charge.

Points essentiels à retenir

- L'administration de PENTHROX® est associée à des risques importants d'effets indésirables limitant son administration.
- Toujours administrer la dose antalgique efficace la plus faible de PENTHROX® et ne jamais excéder une dose maximale de 6 mL (2 X 3 mL) par administration.

PENTHROX® est uniquement indiqué dans le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.

PENTHROX® n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans (absence de données).
Les doses limitées (maximum 2 X 3 mL) et une durée d'antalgie insuffisante de PENTHROX® ne permet pas le soulagement des douleurs chroniques et paroxystiques.

La néphrotoxicité dose dépendante de PENTHROX® exclut son usage répétés et rapprochés chez un même patient.

Les risques associés à l'utilisation du méthoxyflurane:

| | |
|---|---|
| Hépatotoxicité | 3 |
| Néphrotoxicité | 3 |
| Atteintes cardiovasculaires | 4 |
| Atteintes respiratoires | 4 |
| Dépression du Système Nerveux Central (SNC) | 4 |
| Hyperthermie maligne | 5 |
| Risque d'interaction médicamenteuse avec des inducteurs enzymatiques du Cytochrome P450 | 5 |
| Détournement et mesusage | 6 |
| Risque d'exposition professionnelle | 6 |

Les flacons de PENTHROX® doivent être stockés dans leur boîte d'origine, de manière sécurisée, par exemple dans une armoire fermant à clef.

Hépatotoxicité

- Il existe des preuves cliniques montrant que le méthoxyflurane utilisé en antalgie peut avoir une toxicité hépatique, y compris une insuffisance hépatique dans de rares cas ($\geq 1 / 10,000$ à $< 1 / 1,000$).
- Une exposition répétée à intervalles fréquents ainsi qu'une exposition antérieure à une anesthésie avec des anesthésiques halogénés augmentent le risque de toxicité hépatique.

Prévention du risque d'hépatotoxicité

- 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 un gaz halogéné.
- PENTHROX® doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des pathologies hépatiques sous-jacentes ou des risques de dysfonctionnement hépatique (tels que la prise d'inducteurs enzymatiques).
- Des antécédents d'exposition aux anesthésiques halogénés (y compris au méthoxyflurane quand il était utilisé autrefois comme agent anesthésique) peuvent augmenter le risque de lésion hépatique, en particulier si l'intervalle est inférieur à 3 mois. Une évaluation clinique méticuleuse est donc nécessaire lorsque PENTHROX® doit être utilisé plus fréquemment qu'une fois tous les 3 mois.

Néphrotoxicité

- Le méthoxyflurane provoque une néphrotoxicité importante à des doses élevées. Ainsi une insuffisance rénale peut apparaître à des doses supérieures aux doses recommandées.
- Il peut y avoir un effet additif sur la néphrotoxicité lorsque le méthoxyflurane est utilisé en association avec des médicaments connus pour leur effet néphrotoxique (par exemple des produits de contraste et certains antibiotiques).
- La fréquence à laquelle méthoxyflurane peut être utilisé en toute sécurité n'est pas établie.
- Le sévoflurane augmente la concentration sanguine d'ions fluorure. La néphrotoxicité du méthoxyflurane est associée à une concentration sanguine d'ions fluorure élevée.

Prévention du risque de néphrotoxicité

- PENTHROX® ne doit pas être administré chez des patients présentant une atteinte rénale cliniquement significative (demander au patient s'il est traité pour une insuffisance rénale).
- Toujours utiliser la dose minimale efficace de PENTHROX®, en particulier chez les personnes âgées ou présentant des facteurs de risque connus de troubles rénaux.
- PENTHROX® doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un état clinique prédisposant à une lésion rénale.
- Ne pas dépasser la dose maximale de 6 mL de méthoxyflurane (2 x 3 mL par administration).
- L'administration sur des jours consécutifs n'est pas recommandée et la dose totale administrée par semaine ne doit pas dépasser 15 mL (5 flacons).
- 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.
- L'utilisation de l'anesthésique sévoflurane doit être évitée après l'utilisation de PENTHROX® en antalgie.

Atteinte cardiovasculaire

- Dans les études pré-cliniques, à dose élevée à visée anesthésique, le méthoxyflurane a provoqué une dépression cardiaque.
- L'hypotension était un effet indésirable rapporté dans les essais cliniques.
- Le risque cardiovasculaire peut être augmenté chez les patients âgés souffrant d'hypotension et de bradycardie.

Prévention de l'atteinte cardiovasculaire

- PENTHROX® ne doit pas être administré chez des patients présentant des signes d'instabilité cardiovasculaire.
- L'administration de PENTHROX® doit être prudente chez les patients âgés en raison d'une possible diminution de la pression artérielle.

Atteinte respiratoire

- Des cas de dépression respiratoire ont été rapportés à des doses antalgiques également.
- Plusieurs effets indésirables concernant l'appareil respiratoire ont été signalés lors d'essais cliniques.

Prévention de l'atteinte respiratoire

- PENTHROX® ne doit pas être administré chez des patients présentant des signes de dépression respiratoire.
- La fonction respiratoire doit être surveillée en raison du risque de dépression respiratoire et d'hypoxie.

Dépression du Système Nerveux Central (SNC)

- Le méthoxyflurane est un dépresseur du SNC qui peut produire des effets tels que la sédation, l'euphorie ou l'amnésie.
- Le méthoxyflurane est susceptible d'avoir des effets additifs lorsqu'il est utilisé de façon concomitante avec d'autres dépresseurs du SNC comme les opioïdes, l'alcool, etc.

Prévention de la dépression du système nerveux

- PENTHROX® ne doit pas être administré chez des patients présentant des signes d'altération de la conscience pouvant être due à toute cause y compris blessure à la tête, drogue ou alcool.
- PENTHROX® doit être administré sous surveillance.
- Le patient devra être étroitement surveillé si des opioïdes sont administrés de manière concomitante à l'administration de PENTHROX®.

Hyperthermie maligne

- L'hyperthermie maligne est une maladie génétique rare qui a pour conséquence une augmentation rapide et létale de la température.
- L'hyperthermie maligne est généralement déclenchée par un anesthésique, y compris le méthoxyflurane.

Prévention de l'hyperthermie maligne

- PENTHROX® ne doit pas être administré chez des patients ayant une susceptibilité connue ou une prédisposition génétique à une hyperthermie maligne connue ou ayant des antécédents personnels ou familiaux d'effets indésirables graves.

Risque d'interactions médicamenteuses

- Le méthoxyflurane est métabolisé par les enzymes du CYP 450.
- Une augmentation du métabolisme de méthoxyflurane peut augmenter son potentiel de toxicité.

Prévention du risque d'interactions médicamenteuses

- L'administration de PENTHROX® doit être évitée chez des patients qui prennent de façon concomitante des inducteurs enzymatiques, en particulier des inducteurs du CYP 2E1, CYP 2A6 et CYP 2B6 tels que l'alcool, l'isoniazide, le phénobarbital, la rifampicine, la carbamazépine, l'éfavirenz ou la névirapine.
- 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 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.
- L'utilisation concomitante de PENTHROX® avec des dépresseurs du Système Nerveux Central (SNC) peut augmenter les effets dépresseurs.

Détournement et mesusage

- Le risque d'abus du méthoxyflurane est dû aux effets potentiels du méthoxyflurane sur le SNC, tels que la sédation, l'euphorie ou le changement d'humeur.
- Médicament sur ordonnance, avec administration en dose unique sous la surveillance d'un professionnel de santé.
- Stockage adapté afin de contrôler l'accès au produit.

Prévention du risque

- Après utilisation, l'inhalateur et le flacon de PENTHROX® doivent être placés dans le sachet en plastique refermable fourni à cet effet.

Risque d'exposition professionnelle

- Le méthoxyflurane est une substance volatile qui s'évapore lors de la préparation de l'inhalateur et par la suite.
- Par conséquent, lorsqu'un patient utilise l'inhalateur par intermittence, le méthoxyflurane continue à s'évaporer dans l'atmosphère et peut donc être présent à faible concentration dans un environnement clos tel qu'une ambulance.
- De plus, le méthoxyflurane peut être libéré dans l'atmosphère si un patient expire dans l'atmosphère plutôt que par l'embout buccal comme le prévoit les instructions.
- L'utilisation répétée de l'inhalateur sans la chambre de Charbon Actif engendre 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.

Prévention du risque

- S'assurer que la chambre de charbon actif est toujours insérée dans l'inhalateur car elle adsorbe le méthoxyflurane expiré à travers l'inhalateur.
- S'assurer que le patient s'auto-administre correctement le méthoxyflurane et notamment s'assurer de l'expiration à travers l'embout buccal de l'inhalateur.
- S'assurer que le flacon est bien rebouché après en avoir vidé le contenu dans l'inhalateur.
- S'assurer qu'après utilisation le flacon et l'inhalateur soient placés dans le sachet plastique refermable fourni à cet effet.

Fournir la notice d'information du produit PENTHROX® au patient et la lui expliquer.

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



Medical Developments NED B.V.
Strawinskylaan 411, WTC Tower A
1077XX Amsterdam – Netherlands