

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

méthoxyflurane

PENTHROX 99,9%,

liquide pour inhalation par vapeur de 3 mL

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 20 septembre 2023

- Douleur aiguë
- Adulte
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients »	
Place dans la stratégie thérapeutique	PENTHROX 99,9%, liquide pour inhalation par vapeur de 3 mL est une option thérapeutique dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës modérées à sévères d'origine traumatique.
Service médical rendu (SMR)	MODÉRÉ
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la démonstration de supériorité du méthoxyflurane versus placebo dans la douleur aiguë modérée à sévère d'origine traumatique, mais eu égard : – au manque de données d'efficacité robustes du méthoxyflurane versus comparateur actif, – aux incertitudes sur la pertinence clinique des différences d'effet observées et la transposabilité des données à la pratique clinique, – au profil de tolérance de cet agent anesthésique halogéné, – et au besoin médical couvert par les autres antalgiques disponibles, la Commission considère que PENTHROX 99,9% (méthoxyflurane), liquide pour inhalation par vapeur de 3 mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës modérées à sévères d'origine traumatique.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.2.1 Traitements médicamenteux	7
2.2.2 Traitements non-médicamenteux	9
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis CT du 30/11/2016)	9
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	10
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	21
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23
6. Annexe	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
Précisions sur le contexte	Dépôt de nouvelles données issues d'études comparatives
DCI (code ATC) Présentations concernées	méthoxyflurane (N02BG09) PENTHROX 99,9%, liquide pour inhalation par vapeur de 3 mL – 1 flacon de 3 mL avec un inhalateur et une chambre de charbon actif (CIP : 34009 300 608 8 9) – 10 flacons de 3 mL avec film d'inviolabilité (CIP : 34009 300 608 7 2), actuellement non commercialisée
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Exploitant : CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES Titulaire : MEDICAL DEVELOPMENTS NED B.V.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients »
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 15/06/2016 Date des principaux rectificatifs et teneur (cf. Annexe) : – 12/10/2016 - modifications des rubriques 4.4 et 4.5 – 7 décembre 2018 - modifications des rubriques 2, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.3 (Harmonisation du RCP à la suite d'une seconde procédure décentralisée (DCP1 à DCP2)) – 01/10/2020 - modifications des rubriques 4.2, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.2 et 5.3 (Core Data Sheet - CCDS v2.0) – 20/10/2021 - suppression d'un symbole noir et de textes explicatifs pour les médicaments figurant sur la liste des médicaments qui font l'objet d'une surveillance supplémentaire – 30/12/2021 - modifications des rubriques 4.4, 4.5, 4.8, 4.9, 5.2 et 5.3 du RCP (Core Data Sheet - CCDS v3.1) Spécificités (PGR et Mesures additionnelles de minimisation des risques) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament réservé à l'usage professionnel
Posologie dans l'indication évaluée	PENTHROX 99,9% (flacon de 3 mL) 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. La fréquence à laquelle PENTHROX peut être utilisé en toute sécurité n'est pas établie (voir rubrique 4.4 du RCP). 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. Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent anesthésique halogéné fluoré retiré du marché en 1974, aujourd'hui utilisé en tant qu'analgésique à doses sub-anesthésiques.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : AMM en Europe (procédure décentralisée) : Belgique, France, Irlande, Royaume-Uni, puis en Allemagne, Autriche, Croatie, Danemark, Espagne, Finlande, Islande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pologne, Portugal, République Tchèque, Slovaquie, Slovénie, Suède et en Suisse. Prise en charge : – Au Royaume-Uni (négocié avec les structures hospitalières ou les services ambulanciers), en Belgique (dans la douleur modérée, B/1), en Italie – Allemagne, Pays-Bas : demande à l'étude – Espagne : refus en 2019 (nouvelle soumission en cours) Pas d'AMM aux États-Unis Disponible en Australie depuis 1993 et en Nouvelle-Zélande depuis 2002
Autres indications de l'AMM	Sans objet
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué PENTHROX 99,9% (méthoxyflurane) et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V par rapport aux autres antalgiques disponibles dans l'indication (Avis d'inscription du 30/11/2016).
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 5 juillet 2023. • Date d'adoption : 12 juillet 2023. • Date d'audition du laboratoire : 20 septembre 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

La douleur aiguë est un « signal d'alarme », symptôme d'une atteinte organique ou physiopathologique sous-jacente. Dans la majorité des situations, si une cause physique à l'origine de la douleur est identifiée et traitée, sa suppression aura un effet antalgique. Bien qu'ayant valeur de signal d'alarme, les douleurs aiguës doivent être traitées en urgence. Le traitement rapide et efficace des douleurs aiguës (en particulier post-opératoires et traumatiques) a un impact immédiat sur le confort du patient et réduit

les morbidités périopératoires et péritraumatiques. Ce traitement est également un facteur de prévention du développement de la douleur chronique.¹

Il faut évaluer l'intensité de la douleur dès le début de la prise en charge du patient. L'échelle visuelle analogique (EVA) et l'échelle numérique simple (ENS) sont les outils de référence.^{2,3} Lorsque ces deux échelles ne peuvent être utilisées, les experts recommandent d'utiliser l'échelle verbale simple (EVS) à cinq niveaux. Si l'autoévaluation n'est pas réalisable, une hétéroévaluation est alors nécessaire. Les objectifs thérapeutiques recommandés sont : un score EVA inférieur ou égal à 30 mm ou un score ENS inférieur ou égal à 3, avec un score de sédation Ramsay égal à 2, un score EDS inférieur à 2 ou un score d'ATICE supérieur ou égal à 4.⁴

La classification OMS des antalgiques par paliers, élaborée dans le cadre de la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse, repose sur l'intensité de la douleur et l'efficacité présumée du médicament.⁵ L'Association internationale pour l'étude de la douleur a proposé une classification des antalgiques en fonction de leur mécanisme d'action.⁶ Adaptée en France par Bertin en 2012⁷, cette classification distingue notamment les antalgiques antinociceptifs non-opioïdes (paracétamol, AINS) et opioïdes.

2.2 Prise en charge actuelle^{8,9}

Une large gamme d'agents analgésiques est utilisée pour traiter la douleur aiguë en médecine d'urgence, notamment le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les opioïdes et le protoxyde d'azote. Le recours à l'analgésie multimodale¹⁰ est particulièrement adapté à la douleur aiguë. Bien que les analgésiques pharmacologiques soient essentiels pour la prise en charge de la douleur, l'importance des traitements non pharmacologiques ne doit pas être négligée.

En France, le retrait des associations paracétamol/dextropropoxyphène¹¹ (décision de la Commission européenne du 14 juin 2010) a conduit en 2011¹² à revoir les recommandations de prise en charge des douleurs aiguës nociceptives non cancéreuses de l'adulte, selon l'urgence et le contexte clinique : paracétamol à dose optimale pour les douleurs légères à modérées, AINS en cure courte (en l'absence de contre-indication) ou opioïde faible pour les douleurs modérées à intenses, opioïde faible ou opioïde

¹ SFETD. Livre blanc de la douleur 2017. Etat des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen. https://www.sfetd-douleur.org/wpcontent/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf

² HAS 2022. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste_echelles_acceptees_2022.pdf

³ L'intensité de la douleur est évaluée par le patient sur une échelle d'auto-évaluation validée [échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique simple (ENS) ou échelle verbale simple (EVS)]. La douleur est dite modérée lorsqu'elle est cotée ≥ 40 sur une EVA de 0 à 100, ≥ 4 sur une ENS de 0 à 10, ≥ 2 sur une EVS de 0 à 4.

⁴ SFAR-SFMU. Vivien B, Adnet F, Bounes V et al. Recommandations formalisées d'experts 2010. Sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann Fr Médecine Urgence 2011;1:57-71.

⁵ Traitement de la douleur cancéreuse. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 1987 et 1997

⁶ Lussier D et al. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. IASP 2010 :27-40.

⁷ Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. Douleurs 2012; 13(S1):A31. D'après D. Lussier et P. Beaulieu (IASP Press, Pharmacology of Pain, 2010).

⁸ EUSEM (European Society for Emergency Medicine). Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. March 2020 https://www.eusem.org/images/EUSEM_EPI_GUIDELINES_MARCH_2020.pdf

⁹ SFAR-SFMU. Recommandations formalisées d'experts 2010. Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, et al. Sédation et analgésie en structure d'urgence. (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann r Anesth Reanim 2010;29:934-949.

¹⁰ L'analgésie multimodale consiste à associer différentes approches de lutte contre la douleur aiguë dans une stratégie visant à équilibrer l'efficacité et les effets indésirables respectifs de chacun des traitements qui la composent. [Mise Au Point en Anesthésie Réanimation \(MAPAR\)](#), 2018

¹¹ Le DXP, principalement prescrit dans le traitement de la douleur en rhumatologie, des douleurs dentaires, des douleurs post-chirurgicales, post-traumatiques et des algodystrophies figurait parmi les antalgiques disponibles les plus prescrits. Cette prescription correspondait à une douleur aiguë avec une durée de traitement inférieure à 5 jours dans la majorité des cas.

¹² AFSSAPS/SFETD/SFR. Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf

fort pour les douleurs intenses. En 2018, une revue systématique des recommandations sur la prescription d'opiacés dans la douleur aiguë d'origine non cancéreuse chez l'adulte hospitalisé¹³ préconise de limiter l'utilisation des opioïdes aux patients souffrant de douleurs intenses et aux patients souffrant de douleurs modérées n'ayant pas répondu au traitement non opioïde ou lorsque ce dernier est contre-indiqué ou inefficace.

Les agents analgésiques disponibles sur les lieux d'une urgence varient selon les pays et, dans certains cas, selon le personnel présent sur les lieux. Les agents les plus appropriés dépendent de la gravité et de la cause de la douleur, ainsi que de toute limitation imposée par le contexte d'urgence (ex. AVP avec patient incarcéré).

En structure d'urgence, l'évaluation initiale doit comprendre une anamnèse générale et une anamnèse spécifique à la douleur. Le choix de l'agent analgésique doit tenir compte des avantages et des risques, en considérant les besoins spécifiques de chaque patient. La réévaluation régulière de la douleur doit permettre de s'assurer d'une prise en charge thérapeutique optimale.

Chez les patients en ventilation spontanée¹⁴, les techniques d'anesthésie locale et/ou loco régionale (ALR) doivent être utilisées lorsqu'elles sont indiquées et réalisables.

Pour l'analgésie par voie générale :

- les douleurs faibles à modérées doivent être traitées par des antalgiques de palier I ou II, utilisés seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques ;
- l'utilisation du MEOPA est recommandée en traumatologie légère et pour les douleurs induites par les soins ;
- le recours aux morphiniques intraveineux en titration, seuls ou dans le cadre d'une analgésie multimodale est préconisé d'emblée pour les douleurs aiguës intenses (EVA $\geq$ 60 mm ou EN $\geq$ 6). Il est recommandé d'initier le relais analgésique après la titration morphinique avant la réciproque douloureuse.

Dans le cadre de l'analgésie multimodale, les experts proposent les associations d'antalgiques suivantes :

- en traumatologie, le MEOPA¹⁵, la kétamine, le néfopam et/ou l'ALR en association à la morphine ;
- pour les douleurs neuropathiques aiguës, le néfopam et/ou la kétamine à faible posologie, en association aux antalgiques usuels ;
- le midazolam en cas d'agitation persistante malgré une analgésie bien conduite.

Chez le patient sous morphiniques au long cours et chez le patient toxicomane, la coanalgésie est à privilégier (kétamine, analgésie locorégionale, en complément de la titration morphinique).

Les opioïdes forts de type fentanyl et sufentanil par voie intranasale¹⁶ et par voie sublinguale figurent dans les recommandations de l'EUSEM. En France, seules les formes orale et sublinguale de ces produits sont commercialisées.

¹³ Society of Hospital Medicine, Herzig SJ, Mosher HJ, Calcaterra SL, Jena AB, Nuckols TK. Improving the safety of opioid use for acute noncancer pain in hospitalized adults: a consensus statement from the Society of Hospital Medicine. J Hosp Med 2018;13(4):263-71.

¹⁴ SFAR-SFMU. Recommandations formalisées d'experts 2010. Vivien B, Adnet F, Boune V, Chéron G, et al. Sédation et analgésie en structure d'urgence. (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann Fr Anesth Reanim 2010;29:934-949.

¹⁵ Mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote

¹⁶ SFAR - Le Congrès 2019. Quoi de neuf pour le confort du patient ? En préhospitalier et aux urgences : nouvelles techniques (ALR, halogénés, morphiniques par voie intranasale). <https://sfar.org/download/quoi-de-neuf-pour-le-confort-du-patient-enprehospitalier-et-aux-urgences-nouvelles-techniques-alr-halogenes-morphiniques-par-voieintranasale/?wpdmdl=24778&refresh=61c4a73a71fa41640277818>

Cité dans les recommandations de la Société européenne de médecine d'urgence (EUSEM), le méthoxyflurane est un agent analgésique inhalé appartenant au groupe des agents anesthésiques halogénés fluorés. Commercialisé en 1962, abandonné en anesthésie dans les années 1970 du fait de sa toxicité rénale et de sa faible maniabilité liée à une liposolubilité très élevée, le méthoxyflurane est aujourd'hui utilisé à des doses sub-anesthésiques pour ses propriétés antalgiques.

2.2.1 Traitements médicamenteux

La liste des comparateurs de PENTHROX 99,9% a été établie dans le champ de l'indication de l'AMM « Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients ».

1. Antalgiques utilisés dans les douleurs aiguës modérées à sévères

– **Antalgiques non opioïdes (palier I)** : paracétamol, AINS, néfopam

– **Antalgiques opioïdes faibles associés ou non (palier II)** :

- Opiïde seul : tramadol
- Associations fixes comportant un opioïde faible : codéine ou tramadol / AINS ; codéine ou tramadol / paracétamol / ± caféine ; opium / paracétamol / ± caféine ; codéine / aspirine / ± paracétamol ou caféine

Ces antalgiques sont indiqués dans les douleurs modérées à sévères (voir intenses) ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul ; ils sont peu utilisés dans les douleurs associées à un traumatisme.

– **Autre agent anesthésique par inhalation : protoxyde d'azote (NO₂)** - Mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA) - Gaz pour inhalation en bouteille

KALINOX, ANTASOL, ENTONOX, OXYNOX 135 sont utilisés dans les indications suivantes :

- ✓ Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux
- ✓ Analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aide médicale d'urgence - traumatisme, brûlure, transport)
- ✓ Sédation en soins dentaires, chez les nourrissons, les enfants, et les adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés
- ✓ Analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

ACTYNOX 50%/50% est indiqué dans le traitement de la douleur de courte durée et d'intensité légère à modérée lorsque des effets analgésiques d'apparition rapide et de courte durée sont souhaités. Actynox est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois.

PLACYNOX 50%/50% est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus d'un mois pour l'analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée,

et pour la sédation en chirurgie dentaire, lorsque des effets antalgiques rapides et de courte durée sont recherchés.

2. Antalgiques utilisés dans les douleurs aiguës sévères/intenses

– Opiïdes de palier III :

Morphine - Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible

ACTISKENAN gélule, SEVREDOL comprimé, ORAMORPH solution buvable, MORPHINE (sulfate) LAVOISIER injectable, MORPHINE AGUETTANT injectable, MORPHINE (chlorhydrate) LAVOISIER injectable, MORPHINE (chlorhydrate) RENAUDIN injectable, MORPHINE (chlorhydrate) COOPER injectable

Fentanyl - Groupe générique du FENTANYL solution Injectable (IV, péridurale) Renaudin, Mylan, Teva, Zentiva, Sandoz, Panpharma, Dakota Pharma, Janssen

Le fentanyl est un analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée. Il est utilisé dans les protocoles de neuroleptanalgie, d'anesthésie générale balancée et d'anesthésie analgésique à doses élevées.

Le fentanyl peut également être utilisé : en analgésie post-opératoire exclusivement chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive (unité de soins intensifs, salle de réveil) ; par voie péridurale, soit de façon isolée, soit en association aux anesthésiques locaux.

Sufentanil - SUFENTA 10 µg /2 mL, 250 µg /5 mL, 50 µg /10mL, solution injectable (I.V. ou péridurale) Janssen cilag et génériques

Analgésique central réservé à l'anesthésie-réanimation, le sufentanil peut être utilisé dans les indications suivantes chez l'adulte :

- ✓ en tant qu'analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale balancée de moyenne ou longue durée en association à un hypnotique et (ou) un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant ;
- ✓ en tant qu'agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100 % d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telle que la chirurgie cardio-vasculaire ;
- ✓ en administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire ;
- ✓ en sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés.

Oxycodone - OXYNORM sol. inj., gélule, sol. buv. OXYNORMORO cp Mundipharma et génériques

Indiqué dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

– Anesthésiques par voie IV

Kétamine - utilisée, hors AMM, dans la prise en charge des douleurs aux urgences et des douleurs neuropathiques chroniques rebelles.¹⁷

¹⁷ Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) - Comité douleur - ALR. Mise au point sur l'utilisation de la KETAMINE. 8 oct 2018. <https://sfar.org/mise-au-point-sur-lutilisation-de-la-ketamine/>

KETAMINE aguettant, KETAMINE panpharma, KETAMINE Renaudin, solution injectable est un anesthésique utilisé en périopératoire pour diminuer la douleur et la consommation d'opioïdes post-opératoires,

- ✓ soit comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures ;
- ✓ soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques ;
- ✓ soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel que le protoxyde d'azote.

2.2.2 Traitements non-médicamenteux

Différentes approches antalgiques non pharmacologiques sont utilisées, seules ou en association avec des traitements pharmacologiques dans le cadre d'une approche multimodale de la gestion de la douleur : moyens physiques (immobilisation, thermothérapie...), approche psychologique

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement couvert par les antalgiques et anesthésiques disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de PENTHROX 99,9% (méthoxyflurane) avait reposé sur l'étude MEOF-001 de phase III dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du traitement versus placebo dans la douleur modérée à sévère d'origine traumatique. Les résultats de cette étude examinés dans l'avis du 30/11/2016 sont rappelés ci-après.

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les nouvelles données de trois études comparatives, multicentriques, randomisées, réalisées entre 2017 et 2019 chez des patients pris en charge pour des douleurs aiguës post-traumatiques, ainsi que des données de tolérance actualisées.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis CT du 30/11/2016)

Dans l'étude de phase III MEOF-001 (août 2011 - juillet 2012) multicentrique (6 centres au Royaume-Uni), randomisée, en double aveugle, en deux groupes parallèles, l'efficacité du méthoxyflurane versus placebo a été évaluée chez 298 patients âgés de 12 ans ou plus, ayant une douleur d'intensité modérée à sévère ($ENS \geq 4$ et ≤ 7) associée à un traumatisme mineur (fracture, lacération, brûlure, luxation, contusion ou plaie due à un corps étranger) ayant entraîné une admission dans un service d'urgence.

La supériorité du méthoxyflurane par rapport au placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal : variation de l'intensité de la douleur mesurée à l'aide d'une EVA (score 0 à 100 mm) entre l'état initial et les 20 premières minutes post instauration du traitement (5, 10, 15 et 20 minutes). La

différence moyenne globale entre le méthoxyflurane et le placebo a été de -15,1 mm (IC95% [-19,2 ; -11,0]). Le délai médian de soulagement (diminution du score EVA $\geq$ 30%) estimé a été de 4 minutes (IC 95% [2 ; 5]) dans le groupe Méthoxyflurane et de 10 minutes (IC 95% [5 ; 12]) dans le groupe Placebo.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude PenASAP (MR311-4501)¹⁸ - NCT03798899

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IV (mai 2018 - janvier 2019) multicentrique (8 centres en France), randomisée, en double aveugle, en deux groupes parallèles, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du méthoxyflurane (+ traitement antalgique standard) versus placebo (+ traitement antalgique standard) sur le délai de soulagement de la douleur chez des patients adultes admis en service d'urgence pour un traumatisme.

Les patients randomisés devaient avoir un score ENS $\geq$ 4 au moment de l'admission et un score EVA $\geq$ 40 mm lors de la randomisation.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle de l'étude était de 120 minutes avec un suivi en ouvert de 14 jours (contact téléphonique).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :

- Groupe Méthoxyflurane : 3 mL de méthoxyflurane (inhalateur avec chambre de charbon actif) + antalgie standard
- Groupe Placebo : 5 mL de solution saline (inhalateur avec chambre de charbon actif) + antalgie standard

L'administration unique du traitement à l'étude était réalisée sur site, en association avec les traitements antalgiques standards utilisés selon le protocole du service d'urgence (en accord avec les recommandations SFAR/SFMU 2010¹⁹). Le patient devait utiliser la dose minimale permettant d'obtenir le soulagement de la douleur. La mise à disposition d'un deuxième inhalateur (méthoxyflurane ou placebo) était possible à la demande du patient. La dose totale par prise ne devait pas excéder 6 mL.

Des traitements antalgiques supplémentaires étaient autorisés, à l'exception d'opioïdes forts par voie orale et d'analgésiques par voie intranasale.

La randomisation avait été stratifiée selon le sexe, le centre et le score initial d'intensité de la douleur [(douleur modérée (ENS 4-5) ; douleur sévère (ENS 6-10)] avec minimisation.

Critères de jugement

À compter de l'instauration du traitement à l'étude (T0), le score de douleur était évalué au moyen d'une EVA à 5, 10, 15 et 20 minutes, puis à 30, 60, 90 et 120 minutes.

¹⁸ Ricard-Hibon A, Lecoules N, Savary D, Jacquin L, Wiel E, Deschamps P et al. Inhaled methoxyflurane for the management of trauma related pain in patients admitted to hospital emergency departments: a randomised, double-blind placebo-controlled trial (PenASAP study). European J Emergency Medicine 2020.

¹⁹ Vivien B, Adnet F, Bounes V, Cheron G, Combes X, David JS et al. Recommandations formalisées d'experts 2010 : sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann. Fr. Med. Urgence (2011) 1:57-71.

Le critère d'évaluation principal était le délai de soulagement de la douleur défini par le temps entre le début du traitement (T0) et l'observation d'un score à l'EVA de la douleur ≤ 30 mm.

Le délai de soulagement a été estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison a été réalisée à l'aide d'un test Log-Rank non-stratifié sur le niveau de sévérité de la douleur (test bilatéral à 5%). Une procédure hiérarchique a été utilisée pour contrôler l'erreur de type 1 : la comparaison dans la population globale a été testée à 1% ; les comparaisons dans les sous-groupes douleur modérée et douleur sévère²⁰ ont été testées selon la méthode de Holm.

En l'absence de gestion de l'inflation du risque α , les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. Parmi ces critères secondaires, le descriptif des traitements antalgiques concomitants autorisés et les variations d'intensité de la douleur à chaque temps ne sont présentés qu'à titre indicatif.

Population de l'étude

Au total, 359/360 patients adultes (1 sujet < 18 ans exclu) ont été randomisés : groupe Méthoxyflurane n=181 ; groupe Placebo n=178. Sept déviations au protocole dont 6 déviations majeures ont été enregistrées.

La moyenne d'âge était de 37,4 ($\pm 15,1$) ans. Les principaux types de traumatisme à l'origine de la douleur étaient une contusion (34%), une fracture (20%), une entorse (19%) ou une plaie (17%).

L'intensité moyenne de la douleur à l'admission (ENS) était de 6,7 ($\pm 1,5$) ; 75% des patients avaient des douleurs sévères (ENS ≥ 6), 56% des patients avaient un score ENS ≥ 7 . Le score moyen EVA à T0 était de 66,3 mm ($\pm 16,2$).

Concernant l'antalgie standard :

- aucun antalgique n'était administré chez 33,6% (118/351) des patients : 38,2% (68/178) des patients du groupe Méthoxyflurane, 28,9% (50/173) des patients du groupe Placebo ; cela concernait 39,8% (35/88) des patients ayant une douleur modérée et 31,6% (83/263) des patients ayant une douleur sévère ;
- un antalgique non opioïde était administré seul chez 37,0% (130/351) des patients, soit chez 40,9% (36/88) des patients ayant une douleur modérée et 35,7% (94/263) des patients ayant une douleur sévère (du paracétamol par voie orale dans la majorité des cas) ;
- au moins un opioïde faible était administré (seul ou non) chez 62/351 patients (17,7%) : 24 patients (13,5%) dans le groupe Méthoxyflurane, 38 patients (22,0%) dans le groupe Placebo ;
- au moins un opioïde fort était administré (seul ou non) chez 12 patients (3,4%) : 5 patients (2,8%) dans le groupe Méthoxyflurane, 7 patients (4,0%) dans le groupe Placebo.

Résultats

Population analysée (FAS)²¹, N=351/359 : groupe Méthoxyflurane n=178/181 [pas de traitement reçu (3)] ; groupe Placebo n=173²²/178 [pas de traitement reçu (4), pas d'EVA après traitement (1)]

Au total, 206/353 (58,4%) patients ont utilisé un inhalateur : groupe Méthoxyflurane n=102 (57,0%), groupe Placebo n=104 (59,8%) ; 147/353 (41,6%) patients ont utilisé deux inhalateurs : groupe Méthoxyflurane n=77 (43,3%), groupe Placebo n=70 (40,2%).

²⁰ Définition SFMU : modérée (NRS 4-5), sévère (NRS 6-10) ; définition internationale : modérée (NRS 4-6), sévère (NRS 7-10).

²¹ Full Analysis Set : Tous les patients randomisés ayant reçu au moins une inhalation du traitement à l'étude, avec au moins une évaluation de l'intensité de la douleur sous traitement.

²² Un patient ayant reçu du méthoxyflurane au lieu du placebo a été analysé en efficacité dans le groupe placebo (erreur de randomisation).

La durée moyenne d'exposition a été de 71,6 ($\pm 37,8$) min : 73,4 ($\pm 38,4$) min dans le groupe Méthoxyflurane, 69,9 ($\pm 37,2$) min. dans le groupe Placebo

Le délai médian de soulagement estimé a été de 35 min (IC_{95%} [28 ; 62]) dans le groupe Méthoxyflurane, il n'a pas été atteint (NA) (IC_{95%} [92 ; NR]) dans le groupe Placebo. Ces résultats permettent de conclure à la supériorité du méthoxyflurane (+ antalgie standard) par rapport au placebo (+ antalgie standard) sur le délai de soulagement de la douleur : HR = 1,93 (IC_{95%} = [1,43 ; 2,60] ; p < 0,001).

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement	Méthoxyflurane (N = 178)	Placebo (N = 173)
Estimation Kaplan Meier		
Nombre d'événements	115 (64,6%)	69 (40,1%)
Nombre de patients censurés	63 (35,4%) [informatifs 38 (21%)]	103 (59,9%) [informatifs 66 (38%)]
Délai médian [IC95%], min	35 [28 ; 62]	NA [92 ; NA]
Hazard ratio [IC95%], p	1,93 [1,43 ; 2,60], p < 0,001	
Pourcentage de patients [IC95%] ayant obtenu un soulagement de la douleur à chaque temps (%)		
T5 min	5,06 [2,66 ; 9,49]	1,16 [0,29 ; 4,57]
T10 min	17,46 [12,61 ; 23,89]	9,88 [6,26 ; 15,42]
T15 min	25,46 [19,67 ; 32,56]	16,91 [12,07 ; 23,41]
T 20 min	34,70 [28,17 ; 42,25]	22,76 [17,18 ; 29,80]

Sur les 20 premières minutes post instauration du traitement, les différences moyennes estimées d'effet entre les deux groupes (Δ EVA) à chaque temps sont comprises entre 5 et 12 mm.

Notons que dans le sous-groupe des patients ayant des douleurs sévères, le délai médian de soulagement estimé a été de 61 minutes (IC_{95%} [31 ; 91]) dans le groupe Méthoxyflurane (n=134) versus NA dans le groupe Placebo (n=127). Dans le sous-groupe des patients ayant des douleurs modérées, le délai médian de soulagement estimé a été de 16 min (IC_{95%} [10 ; 30]) dans le groupe Méthoxyflurane versus 21 min (IC_{95%} [11 ; 60]) dans le groupe Placebo.

À 30 minutes post instauration du traitement, le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement a été de 43% (IC_{95%} [36 ; 51]) dans le groupe Méthoxyflurane versus 28% (IC_{95%} [22 ; 35]) dans le groupe Placebo :

- sous-groupe douleur modérée : respectivement 60,3% (IC_{95%} [49,4 ; 71,3], n=75) versus 40,6% (IC_{95%} [30,7 ; 52,2], n=79) ;
- sous-groupe groupe douleur sévère : respectivement 30,1% (IC_{95%} [22,1 ; 40,2]) n=103) versus 16,5% (IC_{95%} [10,3 ; 25,8], n=93).

À 120 minutes, le pourcentage de patients ayant obtenu un soulagement de la douleur a été de 64,6% dans le groupe Méthoxyflurane (115/178) avec 38/178 censures²³ possiblement informatives (21% des patients) et 40,1% dans le groupe Placebo (69/172) avec 66/172 censures possiblement informatives (38% des patients).

Traitements antalgiques concomitants

Au cours de l'étude, les traitements concomitants les plus fréquents ont été :

²³ Données censurées : aucun soulagement à 120' ; perdu de vue ou sortie prématurée (dernier contact) ; initiation d'un analgésique par l'investigateur pour procédure médicale (traitement de blessures) - heure d'initiation du traitement de secours ; pas d'évaluation de la douleur après randomisation - heure du début de traitement ou heure de randomisation si patient non traité.

- des antalgiques, administrés chez 88,3% des patients (310/351) : 87,1% (55/178) du groupe Méthoxyflurane ; 89,6% (155 /173) du groupe Placebo ;
- des anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux, administrés chez 34,2% des patients (120/351) : 33,7% (60/178) du groupe Méthoxyflurane et 34,7% (60/173) du groupe Placebo ;
- et des anesthésiques : 5,6% du groupe Méthoxyflurane et 9,2% du groupe Placebo.

Un traitement par paracétamol était autorisé dans les 5 heures précédant l'inclusion dans l'étude. Au total, 19,7% des patients (69/351) ont reçu au moins un traitement concomitant avant la première inhalation ; 18,5% des patients ont reçu un antalgique [16,9% (30/178) du groupe Méthoxyflurane, 20,8% (36/173) du groupe Placebo].

Tolérance

Population analysée : N=353/359²⁴

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 54% dans le groupe Méthoxyflurane et 18% dans le groupe Placebo. Les EI ont été considérés reliés au traitement respectivement chez 49% des patients du groupe Méthoxyflurane (somnolence, étourdissements, sensations ébrieuses) et 12% des patients du groupe Placebo.

3.2.2.2 Etude MEDITA (MR311-3504)²⁵ - NCT03585374

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb (février 2018 - février 2019), multicentrique (16 centres, en Italie), randomisée, en ouvert, en deux groupes parallèles, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du méthoxyflurane par rapport à un traitement antalgique standard sur la réduction de l'intensité de la douleur associée à un traumatisme au niveau d'un membre chez des patients adultes.

Les patients devaient avoir un score ENS ≥ 4 à l'inclusion (douleur modérée à sévère).

La durée de la phase randomisée en double aveugle était de 30 minutes, avec un suivi en ouvert de 14 jours pour la tolérance (par contact téléphonique).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :

- Groupe Méthoxyflurane : 3 mL de méthoxyflurane (inhalateur avec chambre de charbon actif).
 - Le patient avait reçu pour instruction d'inhaler par intermittence, jusqu'à obtenir l'analgésie voulue. Pour un effet analgésique plus important, le patient pouvait couvrir avec un doigt sur le trou du dilueur du filtre à charbon actif pendant l'inhalation. La durée du traitement était d'environ 25 minutes.
- Groupe Antalgie standard :
 - ENS ≥ 4 et ≤ 6 : paracétamol 1 g iv ou kétoprofène 100 mg iv
 - ENS ≥ 7 : morphine 0,10 mg/kg iv

Un traitement de secours ne pouvait être administré que 25 minutes après la randomisation.

²⁴ Un patient non randomisé traité par placebo a été inclus uniquement dans l'analyse de la tolérance.

²⁵ Mercadante S, Voza A, Serra S, et al. Analgesic efficacy, practicality and safety of inhaled methoxyflurane versus standard analgesic treatment for acute trauma pain in the emergency setting: a randomised, open-label, active-controlled, multicentre trial in Italy (MEDITA). Adv Ther 2019;36:3030-46

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était la variation d'intensité de la douleur évaluée par le patient à l'aide d'une EVA (score 0 à 100 mm) entre l'état initial et les 10 premières minutes post-instauration du traitement (3, 5 et 10 minutes)²⁶. L'analyse a été effectuée à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes pour mesures répétées (MMMR) en utilisant comme facteurs à effets fixes le traitement, le temps et l'interaction temps-traitement, avec ajustement sur le score EVA initial.

Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée. La non-infériorité était confirmée si la borne supérieure de l'IC 95% de la différence de variation du score EVA entre Méthoxyflurane et Antalgie standard était inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 1 point (risque alpha 5%). La supériorité du méthoxyflurane était établie si la borne supérieure était inférieure à 0. Cette supériorité a également été testée dans le sous-groupe des patients ayant une douleur modérée (ENS 4-6), patients pour lesquels les soins standards attendus étaient le paracétamol ou le kétoprofène.

Les critères de jugement secondaires, non hiérarchisés, tels que le délai avant le premier soulagement de la douleur (rapporté par le patient) et les variations des scores EVA à 3, 5, 10 minutes puis à 15, 20 et 30 minutes, selon l'intensité de la douleur à la randomisation (modérée, sévère) sont présentés à titre indicatif.

Population de l'étude

Au total, 270 patients ont été randomisés : groupe Méthoxyflurane n=135 ; groupe Antalgie standard n=135.²⁷

La moyenne d'âge était de 51,2 ($\pm$ 18,8) ans. Les principaux types de traumatisme à l'origine de la douleur étaient : une contusion (48,9%), une fracture (30%), une luxation (14,8%) ou un écrasement (6,3%).

La répartition des patients selon l'intensité de la douleur était la suivante :

- douleur modérée n=177 (65,6%) : ENS = 4 (10,4%) ; 5 (19,6%) ; 6 (35,6%)
- douleur sévère n=93 (34,4%) : ENS = 7 (8,1%) ; 8 (15,2%) ; 9 (7,8%) ; 10 (3,3%).

Les traitements analgésiques administrés dans le groupe Antalgie standard (n=135) ont été les suivants :

- douleur modérée n=91 (67,4%) : paracétamol (59,3%), kétoprofène (8,1%)
- douleur sévère (ENS $\geq$ 7) n=44 (32,6%) : morphine (31,1%)

Résultats

L'analyse per protocole (n=264) a montré la non-infériorité du méthoxyflurane (n=134) versus antalgie standard (n=130) : -14,69 mm versus -8,85 mm, différence -5,85 mm (IC95% [-8,79, -2,89]) sur les 10 premières minutes post-instauration du traitement ; la supériorité a été démontrée en ITT : différence -5,94 mm (IC95% [-8,83 ; -3,06]).

Dans le sous-groupe des patients ayant des douleurs modérées (n=174), l'analyse per protocole a montré la non-infériorité du méthoxyflurane (n=85) versus antalgie standard (n=89) sur les 10 premières minutes post-instauration du traitement : -15,07 mm versus -9,16 mm, différence -5,92 mm (IC95% [-9,56 ; -2,27]) ; la supériorité a été démontrée en ITT : différence -5,97 mm (IC95% [-9,55 ; -

²⁶ $\Delta EVA_t = EVA_t - EVA_{\text{initial}}$ à t = 3, 5, 10 minutes, $\Delta EVA_t < 0$ indique une amélioration

²⁷ Déviations majeures exclues des analyses : 2 patients (ITT), 8 patients (PP)

2,39]). Le délai de soulagement moyen a été de 9,2 min dans le groupe Méthoxyflurane et de 13,1 min dans le groupe Antalgie standard.

Dans le sous-groupe des patients ayant des douleurs sévères (n=93) [méthoxyflurane (n=49), antalgie standard (n=44)], la différence a été de -5,54 mm (IC95% [-10,49 ; -0,59]). Le délai de soulagement moyen a été de 10,7 min dans le groupe Méthoxyflurane et de 16,1 min dans le groupe Antalgie standard.

Traitements concomitants

La prise de traitement avant randomisation (à partir de J-7) et de traitements concomitants (jusqu'à J14) a été rapportée chez 179 patients (66,3%) : groupe Méthoxyflurane (n=88) ; groupe Antalgie standard (n=91). Au total, 219 traitements antalgiques ont été rapportés : méthoxyflurane (n=101), antalgie standard (n=118)]

Au cours de la période randomisée, 3 patients (2,2%) ont utilisé un traitement de secours dans le groupe Méthoxyflurane versus 5 patients (3,7%) dans le groupe Antalgie standard.

Tolérance

Au total, 10% des patients ont rapporté au moins un EI : Méthoxyflurane n=23 (17%) [euphorie, somnolence, dysgueusie, nausées, sensation anormale] ; Antalgie standard n=4 (3%).

3.2.2.3 Etude InMEDIATE (EUDRA-CT: 2017-000338-70)²⁸ - NCT03256903

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb (juillet 2017 - avril 2018), multicentrique (16 centres en Espagne dont 3 unités d'urgence préhospitalière) randomisée, en ouvert, en deux groupes parallèles, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du méthoxyflurane par rapport à un traitement antalgique standard (déterminé par l'investigateur) sur la réduction de l'intensité de la douleur associée à un traumatisme et sur le délai de soulagement de la douleur, chez des patients adultes. Les patients inclus ne devaient pas nécessiter d'intervention chirurgicale ou d'hospitalisation dans les 12 heures suivant l'inclusion.

Les patients devaient avoir un score ENS ≥ 4 à l'inclusion dans l'étude [0 (absence de douleur) à 10 (douleur insupportable)].

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :

- Groupe Méthoxyflurane : méthoxyflurane 3 mL (inhalateur avec chambre de charbon actif)
- Groupe Antalgie standard : tout type d'antalgique

Critères de jugement

Deux critères de jugement principaux ont été analysés (ITT) :

- la variation d'intensité de la douleur (ENS) évaluée sur les 20 premières minutes post-institution du traitement par rapport à la valeur initiale. L'analyse a été effectuée à l'aide d'un modèle

²⁸ Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, et al. Inhaled methoxyflurane provides greater analgesia and faster onset of action versus standard of care analgesia in patients with trauma pain. InMEDIATE: a randomized controlled trial in Emergency Units. Annals Emerg Med. 2020;74:315-28.

linéaire à effets mixtes pour mesures répétées (MMMR) en utilisant comme facteurs à effets fixes le traitement et le temps (3, 5, 10, 15 et 20 min post-instaurations du traitement) et comme facteurs à effets aléatoires le centre et le score EVA initial. Aucune imputation des données manquantes n'a été effectuée.

- le délai médian entre l'instaurations du traitement et le premier soulagement de la douleur (subjectivement perçu par le patient) était estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse a été effectuée à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox avec le traitement et l'intensité de la douleur initiale comme effets fixes et le centre comme effet aléatoire. L'intensité de la douleur avant l'administration du traitement a été ajoutée comme co-variable d'ajustement.

En l'absence de gestion de l'inflation du risque α , les critères secondaires sont considérés comme exploratoires. Les pourcentages de patients ayant obtenu une variation de l'intensité de la douleur $\geq 30\%$ et les pourcentages de patients ayant obtenu un score ENS ≤ 3 ne seront présentés qu'à titre indicatif.

Population de l'étude

Au total, 305 patients ont été randomisés : groupe Méthoxyflurane $n=156$; groupe Antalgie standard $n=149$.

La moyenne d'âge était de 45 ans. Les principaux types de traumatisme à l'origine de la douleur étaient essentiellement localisés au niveau des membres inférieurs ou supérieurs : contusion (55,8% vs 58,4%), fracture (25% vs 24,2%), gonflement (18,6% vs 19,5%).

L'intensité moyenne de la douleur à l'admission (ENS) était de $7,6 \pm 1,4$ dans le groupe Méthoxyflurane et de $7,5 \pm 1,1$ dans le groupe Antalgie standard. La majorité des patients avaient un score ENS ≥ 7 : méthoxyflurane (82,5%) ; antalgie standard (76,5%).

Le traitement antalgique standard était : un AINS ($n=126$, 85% des patients) [IV ($n=102$), IM ($n=14$), voie orale ($n=10$)], du métamizole ($n=11$), du paracétamol ($n=8$), de la mépéridine ($n=3$), du fentanyl ($n=6$), du tramadol iv ($n=5$), autres ($n=20$).

Résultats

Les variations moyennes d'intensité de la douleur sur 20 minutes ont été de -2,47 points dans le groupe Méthoxyflurane et de -1,39 points dans le groupe Antalgie standard : différence 1,00 (IC95% [0,84 ; 1,32]), $p < 0,001$.

Le délai médian entre le début du traitement et l'atteinte du premier soulagement déterminé subjectivement par le patient a été de 3,2 minutes [écart interquartile : 1,8 - 7,4] dans le groupe Méthoxyflurane (ENS : $5,3 \pm 1,84$) versus 10,0 minutes [5,7 - 14,6] dans le groupe Antalgie standard (ENS : $5,6 \pm 1,8$).

Le pourcentage de patients répondeurs (amélioration du score ENS d'au moins 30%) à la 20^{ème} minute a été respectivement de 87,9% dans le groupe Méthoxyflurane et de 57,7% dans le groupe Antalgie standard.

Les pourcentages de patients ayant obtenu un score ENS ≤ 3 à 15 et 30 minutes post-instaurations du traitement ont été respectivement de 39,7% et 62,2% dans le groupe Méthoxyflurane et de 14,0% et 34,9% dans le groupe Antalgie standard.

Traitements analgésiques concomitants

Le pourcentage de patients ayant eu recours à un traitement de secours a été de 12,1% dans le groupe Antalgie standard et de 8,5% dans le groupe Méthoxyflurane,

Tolérance

Au total, 15% des patients ont rapporté au moins un EI : méthoxyflurane n=38 (24,4%) [étourdissements, nausées, somnolence] ; antalgie standard n=8 (5,5%).

3.2.2.4 Qualité de vie

Sans objet

3.3 Profil de tolérance

Le méthoxyflurane a été enregistré en janvier 1993 en Australie et est approuvé dans 31 pays dans l'indication. Au 7 mai 2022, l'exposition cumulée à PENTHROX 99,9% est estimée à 8 538 765 patients (en prenant l'hypothèse d'un flacon par patient).

– Données du PSUR n°12 (18 mai 2021 - 17 mai 2022)

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié à ce jour à partir des données post-commercialisation. Au cours de la période couverte par ce rapport, le retrait de PENTHROX 99,9% de la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance supplémentaire pour les produits relevant de tous les DCP IE/H/0828/001/DC, IE/H/0855/001/DC et IE/H/0887/001/DC a été approuvé.

– Données du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants (cf. RCP) : sensations vertigineuses, état euphorique, céphalées, somnolence, dysgueusie, toux, nausées et sensation d'ivresse.

PENTHROX 99,9% contient un excipient stabilisant appelé hydroxytoluène butylé (E321) [0,01% m/m]. Cet excipient à effet notoire peut provoquer des réactions cutanées locales (ex. eczéma) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

Les contre-indications du produit sont listées ci-dessous :

- 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 6.1 du RCP
- 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
- Évidence clinique d'une instabilité cardiovasculaire
- Évidence clinique d'une dépression respiratoire

– Risque d'exposition professionnelle

Le méthoxyflurane est une substance volatile qui peut s'évaporer dès la préparation de l'inhalateur. 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 prévoient les instructions.

– Données du PGR

Le résumé des risques du PGR de PENTHROX (méthoxyflurane) (version 3.2, 11/11/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Hépatotoxicité
Risques importants potentiels	Néphrotoxicité Effet sur le système cardiovasculaire Effets sur le système respiratoire Effets sur le système nerveux central Hyperthermie maligne Risque d'abus Interaction avec les médicaments inducteurs enzymatiques du CYP Exposition environnementale au méthoxyflurane par les professionnels de la santé qui l'administrent
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement

3.4 Données d'utilisation

Le nombre annuel d'unités de PENTHROX 99,9% vendues a été de :

- 34 296 unités en 2020
- 41 361 unités en 2021
- 45 568 unités vendues en cumul fixe à octobre 2022.

L'estimation à fin décembre 2022 est de 53 163 unités.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Le méthoxyflurane à faible dose et le protoxyde d'azote (N₂O) sont deux agents anesthésiques inhalés permettant une analgésie post-traumatique rapide en soins d'urgence (préhospitaliers ou hospitaliers).

Le méthoxyflurane est un liquide volatil presque incolore, à l'odeur caractéristique. PENTHROX 99,9%, liquide pour inhalation par vapeur (flacon de 3 mL) est administré à l'aide d'un inhalateur à usage unique ; une deuxième dose de 3 mL peut être administrée en cas de besoin. Il doit être conseillé aux patients d'utiliser la dose minimale permettant un soulagement de la douleur. Des doses élevées de méthoxyflurane entraînent une néphrotoxicité dose dépendante. Le début du soulagement de la douleur se manifeste après 6 à 10 inhalations. Une inhalation continue produit un effet antalgique de 25-30 minutes ; une inhalation intermittente pourrait permettre de prolonger l'effet antalgique. La fréquence à laquelle PENTHROX 99,9% peut être utilisé en toute sécurité n'est pas établie. La dose maximale proposée est de 6 mL par jour. L'administration sur plusieurs jours consécutifs n'est pas recommandée et la dose totale administrée par semaine ne doit pas dépasser 15 mL.

PENTHROX 99,9%, conditionné en boîte de 1 ou 10 flacon(s) de 3 mL ne nécessite pas de condition de température de stockage particulière.

Le N₂O est un gaz incolore et inodore, utilisé sous forme d'un mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote comprimé dans une bouteille de 2, 5, 15 ou 20 L (reliée à une soupape à la demande),

administré au patient à l'aide d'un masque ou d'un embout buccal. Le débit de gaz (contrôlé à l'aide d'un débitmètre ou auto-administré à l'aide d'une valve à la demande) est déterminé par la ventilation spontanée du patient et est adapté en fonction de la capacité du patient à ventiler. L'efficacité antalgique du mélange se manifeste pleinement après au moins 3 minutes d'inhalation. La durée de l'inhalation du mélange est liée à la durée de l'acte et ne doit généralement pas dépasser 60 minutes en continu. En cas de répétition, elle ne doit pas dépasser 15 jours. A l'arrêt de l'inhalation, le retour à l'état initial est rapide, sans effet rémanent.

Les bouteilles de N₂O ne doivent pas être exposées à une température inférieure à 0°C. Elles doivent être stockées : en position horizontale dans une zone tampon à l'intérieur de la pharmacie et/ou dans le service utilisateur au moins 48 h avant leur utilisation, à des températures comprises entre 10 et 30°C ; en position verticale dans toutes les autres situations. Les locaux où est fréquemment utilisé le produit doivent disposer d'un système de récupération des gaz usagés ou de ventilation satisfaisant pour maintenir la concentration de protoxyde d'azote dans l'air ambiant à un niveau minimum et en dessous des limites d'exposition professionnelle définies au niveau national.

Bien que les deux composés soient utilisés depuis de nombreuses années dans les soins d'urgence, les études comparatives évaluant ces deux traitements en situation d'urgence sont manquantes.²⁹

PENTHROX 99,9% (méthoxyflurane), liquide pour inhalation par vapeur serait susceptible via les modalités d'emploi du dispositif flacon/inhalateur d'améliorer le parcours de soins et/ou de vie du patient, mais les éléments permettant d'étayer un tel impact organisationnel sont absents.

3.6 Programme d'études

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MEOF-002 EudraCT number 2016-004290-41	A randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial to evaluate the safety and efficacy of methoxyflurane (Penthrox) for the treatment of acute pain in children and adolescents from 6 to less than 18 years of age presenting to an Emergency Department with minor trauma (MAGPIE) conducted as part of the Paediatric Investigation Plan (PIP) agreed with the Paediatric Committee (PDCO) of the European Medicines Agency (EMA)	2023

À la demande des autorités suisses, Medical Developments International (titulaire de l'AMM) réalise en Suisse une étude dans le soulagement de la douleur modérée à sévère. L'objectif de l'étude PASS est de collecter des données en vie réelle sur l'utilisation de PENTHROX 99,9% dans une cohorte de patients admis dans les services d'urgences, incluant les services préhospitaliers et hospitaliers. Le rapport clinique est en cours de rédaction.

Une étude de phase IV (CAN-MA-MEOF001) est conduite au Canada sur l'usage de PENTHROX 99,9% dans les douleurs modérées à sévères d'origine traumatique en service d'urgence.

²⁹ Porter KM, Siddiqui MK, Sharma I, et al. Management of trauma pain in the emergency setting: low-dose methoxyflurane or nitrous oxide? A systematic review and indirect treatment comparison. J Pain Res 2018;11:11-21.

4. Discussion

Le laboratoire CSP demande la réévaluation du SMR et de l'ASMR de la spécialité PENTHROX 99,9% (méthoxyflurane) dans son indication « Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients ». Cette spécialité est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics depuis janvier 2017.

Le méthoxyflurane est un anesthésique volatil du groupe des hydrocarbures fluorés, aux propriétés analgésiques à des concentrations sub-anesthésiques. Cet analgésique inhalé est largement utilisé en Australie et en Nouvelle-Zélande dans la prise en charge de la douleur dans des situations d'urgence et pour des procédures médicales douloureuses chez l'adulte et chez l'enfant. En Europe, le méthoxyflurane a été récemment approuvé dans le soulagement d'urgence de la douleur modérée à sévère chez les patients adultes conscients ayant des douleurs d'origine traumatique. Ce médicament est cité, au même titre que le protoxyde d'azote (autre anesthésique inhalé), dans les recommandations sur la prise en charge de la douleur aiguë en situation d'urgence chez l'adulte de la société européenne de médecine d'urgence.³⁰

PENTHROX 99,9%, liquide pour inhalation par vapeur (flacon de 3 mL) est inhalé par le patient à une concentration qui varie entre 0,1 et 0,4% selon la technique utilisée. Le produit est auto-administré à raison d'un maximum de 2 flacons de 3 mL au cours d'une seule administration, via un inhalateur portable à usage unique. Le soulagement se manifeste après 6 à 10 inhalations. Une chambre de charbon actif associée à l'inhalateur adsorbe le méthoxyflurane expiré à travers l'embout buccal et réduit le risque d'exposition passive au médicament.

L'**étude PenASAP** réalisée en double-aveugle conclut à la supériorité du méthoxyflurane (+ antalgie standard) versus placebo (+ antalgie standard) sur le délai médian de soulagement de la douleur post-traumatique (35 min vs NA). Dans cette étude, seul un quart des patients ont obtenu un soulagement à 15 minutes dans le groupe Méthoxyflurane (versus 17% dans le groupe Placebo) et les différences d'effet observées sur les 20 premières minutes sont comprises entre 5 et 12 mm (sur une échelle EVA de 0 à 100 mm). L'effet en faveur du méthoxyflurane n'est statistiquement significatif que dans le sous-groupe des patients ayant des douleurs sévères ; dans ce sous-groupe, le délai médian de soulagement est très élevé (61 min vs NA). Sur la période randomisée, le choix du « traitement antalgique standard » est discutable : parmi les patients ayant des douleurs sévères (75% des patients inclus dans l'étude), 32% n'avaient reçu aucun antalgique et 36% avaient reçu un antalgique non opioïde seul (essentiellement du paracétamol par voie orale). Par ailleurs, on observe dans cette étude un nombre important de censures possiblement informatives.

Les deux études versus comparateurs actifs (InMEDIATE et MEDITA) ont été réalisées en ouvert :

Dans l'**étude InMEDIATE** de supériorité versus antalgie standard, 85% des patients du groupe comparateur avaient été traités par un AINS alors que 76,5% d'entre eux avaient des douleurs sévères voire intenses (ENS $\geq$ 7) et auraient pu bénéficier d'un autre antalgique voire d'une prise en charge multimodale de leur douleur aiguë.

Dans l'**étude MEDITA** de non-infériorité, la supériorité du méthoxyflurane versus antalgie standard a été démontrée dans la population globale et dans le sous-groupe des patients ayant des douleurs modérées. La différence de variation du score EVA (0 à 100 mm) entre Méthoxyflurane et Antalgie standard sur les 10 premières minutes post instauration du traitement a été de 6 mm ; la pertinence clinique de cette différence apparaît discutable.

³⁰ EUSEM (European Society for Emergency Medicine). Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. March 2020 https://www.eusem.org/images/EUSEM_EPI_GUIDELINES_MARCH_2020.pdf

Dans les trois études déposées, l'efficacité de PENTHROX 99,9% a été évaluée dans la douleur aiguë d'origine traumatique. Les éventuelles mesures non médicamenteuses et d'anesthésie loco-régionales n'ont pas été renseignées. Dans les études PenASAP et InMEDIATE, la majorité des patients avaient des douleurs sévères voire intenses. L'antalgie standard n'était pas optimisée : les protocoles d'antalgie étaient essentiellement constitués d'un antalgique de palier I ; les antalgiques opioïdes ont été très peu utilisés ; les MEOPA, traitements inhalés préférentiellement administrés en traumatologie, n'ont pas été utilisés. L'antalgie standard choisie fragilise la transposabilité des résultats à la pratique clinique, en particulier dans les douleurs sévères. Enfin, les deux études contrôlées versus comparateurs actifs (InMEDIATE et MEDITA) ont été réalisées en ouvert et les différences d'effet observées apparaissent cliniquement peu pertinentes.

Concernant la tolérance du produit, la néphrotoxicité du méthoxyflurane utilisé comme agent anesthésique a été associée à une concentration sérique d'ions fluorures inorganiques, produits de dégradation métabolique, supérieure à 40 µmol/l. Dans son indication analgésique, la concentration sérique d'ions fluorures inorganiques après administration d'une dose unique de 3 mL de méthoxyflurane est inférieure à 10 µmol/l. La dose efficace de méthoxyflurane administrée doit cependant être minimale, en particulier chez les patients âgés ou présentant d'autres facteurs connus de risque de troubles rénaux ; le méthoxyflurane doit également être utilisé avec prudence chez les patients ayant un état clinique qui prédisposerait à une lésion rénale. Les facteurs qui augmentent le taux de métabolisation peuvent également augmenter le risque de toxicité rénale du méthoxyflurane.

Métabolisé au niveau hépatique, PENTHROX 99,9% doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des pathologies hépatiques sous-jacentes ou des risques de dysfonctionnement hépatique. En raison des effets de classe potentiels sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque, l'utilisation du méthoxyflurane doit également être prudente chez la personne âgée. Les effets potentiels sur le système nerveux central comme la sédation, l'euphorie, l'amnésie, la diminution de la capacité de concentration, l'altération de la coordination sensitivo-motrice et les changements d'humeur sont également des effets de classe connus.

Le méthoxyflurane reste une option thérapeutique pour soulager la douleur aiguë modérée à sévère d'origine traumatique chez le patient conscient, dans le cadre d'une approche thérapeutique multimodale, en médecine d'urgence préhospitalière et hospitalière. Cependant, compte tenu des données d'efficacité déposées, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

PENTHROX 99,9%, liquide pour inhalation par vapeur est une option thérapeutique dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës modérées à sévères d'origine traumatique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu des recommandations de prise en charge de la douleur aiguë d'origine traumatique (paragraphe 2.2), les mélanges équimoléculaires oxygène-protoxyde d'azote peuvent être considérés

comme les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité, en raison notamment de leur mode d'administration par voie inhalée et de leur délai d'action.

5.3 Service Médical Rendu

- Le traitement rapide et efficace des douleurs aiguës, notamment post-opératoires et en médecine d'urgence, a un impact immédiat sur le confort du patient et réduit les morbidités périopératoires et péri-traumatiques. Ce traitement est également un facteur de prévention du développement de la douleur chronique.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen versus placebo. Il reste à préciser par rapport à des comparateurs pertinents tels que les mélanges oxygène-protoxyde d'azote.
- PENTHROX 99,9%, liquide pour inhalation par vapeur est une option thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge multimodale de la douleur aiguë d'origine traumatique, en soins préhospitaliers ou hospitaliers. Il s'agit d'un traitement de première intention.

– Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'incidence des douleurs aiguës et de leurs conséquences sur la morbidité,
- du besoin médical couvert par les autres agents antalgiques et les techniques antalgiques non pharmacologiques dans la prise en charge de la douleur aiguë chez l'adulte,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie ou sur l'organisation des soins,

PENTHROX 99,9% (méthoxyflurane) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PENTHROX 99,9% (méthoxyflurane), liquide pour inhalation par vapeur, reste modéré dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës modérées à sévères d'origine traumatique.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de PENTHROX 99,9% (méthoxyflurane), liquide pour inhalation par vapeur sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité du méthoxyflurane versus placebo dans la douleur aiguë modérée à sévère d'origine traumatique,

mais eu égard :

- au manque de données d'efficacité robustes du méthoxyflurane versus comparateur actif,
- aux incertitudes sur la pertinence clinique des différences d'effet observées et la transposabilité des données à la pratique clinique,

- au profil de tolérance de cet agent anesthésique halogéné,
- et au besoin médical couvert par les autres antalgiques disponibles,

la Commission considère que PENTHROX 99,9% (méthoxyflurane), liquide pour inhalation par vapeur de 3 mL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës modérées à sévères d'origine traumatique.

5.5 Population cible

Sans objet

5.6 Demande de données

Sans objet

5.7 Autres recommandations de la Commission

– Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

6. Annexe

En jaune, les textes ajoutés

En vert, les textes modifiés

En gris, les textes supprimés

AMM du 15/06/2016 rectificatif du 12/07/2016

▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

4.2 Posologie et mode d'administration

PENTHROX est destiné à être auto-administré sous la supervision d'une personne formée à son administration. L'administration se fait en utilisant l'inhalateur manuel.

Posologie

Adultes

Un flacon de 3 mL de PENTHROX à vaporiser dans un inhalateur PENTHROX. A la fin de la dose de 3 mL, une autre dose de 3 mL peut être utilisée. La dose de PENTHROX ne doit pas dépasser 6 mL en une administration unique. Le méthoxyflurane peut entraîner une insuffisance rénale si la dose recommandée est dépassée. La dose antalgique efficace la plus faible de PENTHROX doit être administrée.

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 produit un effet antalgique de 25-30 minutes. Une inhalation intermittente pourrait permettre de prolonger l'effet antalgique. Il doit être conseillé aux patients de prendre la plus faible dose permettant un soulagement de la douleur.

La fréquence à laquelle PENTHROX peut être utilisé en toute sécurité n'est pas établie. 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. (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

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

AMM en vigueur (rectificatif en date du 30/12/2021)

▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

4.2 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 4.4). 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 4.4).

Insuffisance rénale

Mode d'administration

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

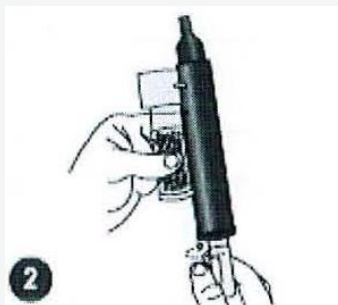
1.

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.



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 4.4).

Insuffisance hépatique

Une évaluation clinique méticuleuse est nécessaire lorsque PENTHROX doit être utilisé plus fréquemment qu'une fois tous les 3 mois (voir rubrique 4.4).

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.

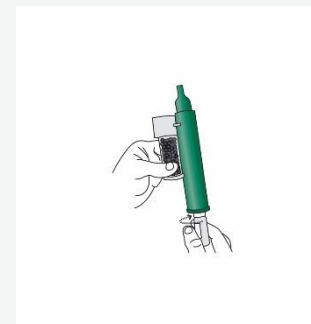
1.

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



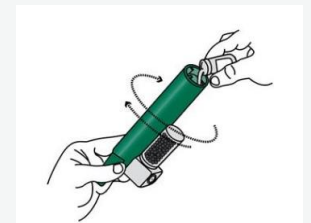
2.

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.



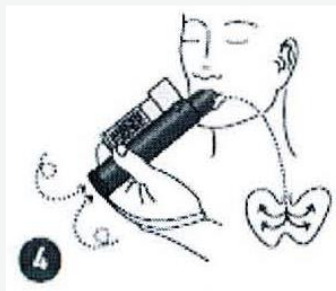
3.

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



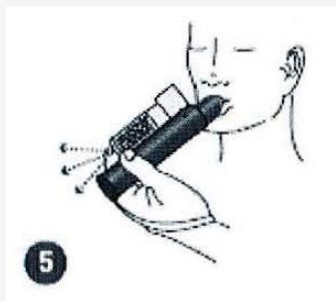
4.

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



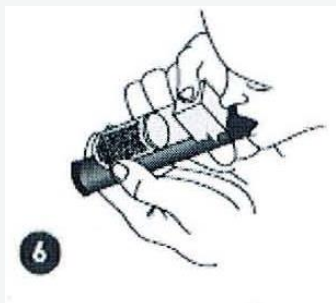
5.

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



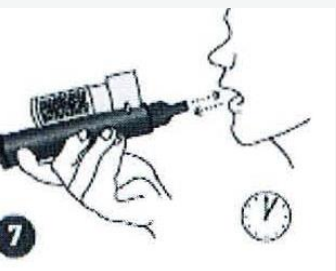
6.

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.

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



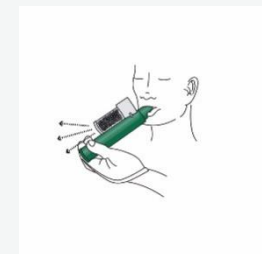
4.

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.



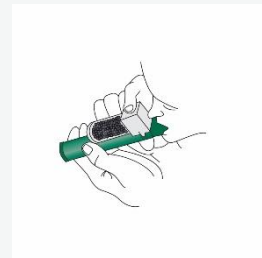
5.

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.

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.



Les professionnels de santé administrant PENTHROX doivent fournir et expliquer la notice d'information du produit au patient

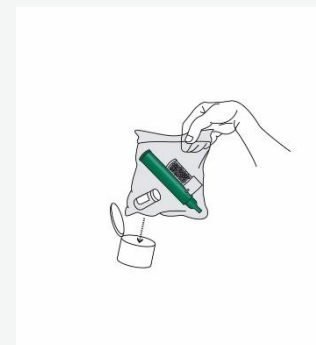
8.

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 6.6).



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

4.3 Contre-indications

Utilisation en tant qu'agent anesthésique.

Hypersensibilité à PENTHROX ou à tout autre anesthésique fluoré.

Hyperthermie maligne : hyperthermie maligne connue ou prédisposition génétique du patient ou antécédents d'effets indésirables graves du patient ou dans sa famille.

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.

4.3 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 6.1.

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.

4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Troubles rénaux

Le méthoxyflurane provoque une néphrotoxicité importante à des doses élevées. 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 4.5). La néphrotoxicité serait associée aux ions fluorures inorganiques, produits de la dégradation métabolique. Par le passé, lorsque le méthoxyflurane était utilisé comme agent anesthésique, il a été démontré que la toxicité était associée à une concentration sérique supérieure à 40 µmol/L.

Après administration d'une dose unique de 3 mL, la concentration sérique ne dépassait pas 10 µmol/L.

Malgré cette marge de sécurité, la dose minimale efficace de méthoxyflurane doit être administrée, en particulier chez les patients âgés ou présentant d'autres facteurs connus de risque de troubles rénaux. De plus, le méthoxyflurane doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un état clinique qui prédisposerait à une lésion rénale.

Troubles hépatiques

[...]

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.

De plus, les effets sur le SNC peuvent être un facteur de risque d'abus.

4.4 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 4.5).

Troubles hépatiques

[...]

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 4.2) 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

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.

Utilisation fréquente et répétée

En raison de la dose totale contenue dans PENTHROX (maximum 6 mL) 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 6.1).

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

Le méthoxyflurane est métabolisé par l'intermédiaire des enzymes du CYP 450, en particulier le CYP 2E1 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), 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 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.

[...]

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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 6.1).

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.

Des réactions sans gravité et à caractère transitoire telles que sensations vertigineuses, céphalées, nausées ou malaises, ainsi que des réactions d'hypersensibilité au méthoxyflurane ou à d'autres ingrédients ont été rapportées chez des professionnels de santé exposés au PENTHROX. Les mesures des niveaux d'exposition au méthoxyflurane réalisées sur le personnel hospitalier ont montré des niveaux nettement inférieurs à ceux associés à une néphrotoxicité.

4.5 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.

[...]

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet toxique direct ou indirect sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

[...]

Fertilité

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

[...]

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables de PENTHROX observés dans les études cliniques en antalgie sont répertoriés dans le tableau ci-dessous et classés en fonction de leur fréquence (fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Classification systèmes organes MedDRA	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Affections du système nerveux	Amnésie Anxiété Dépression Sensations vertigineuses Dysarthrie Dysgueusie Euphorie Céphalées Neuropathie sensitive Somnolence	Paresthésie
Affections cardiaques		Hypotension
Affections oculaires		Diplopie

Grossesse

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

[...]

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.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

[...]

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
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Augmentation de l'appétit	

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche Nausées	Gêne buccale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation d'ivresse	Fatigue Sensation d'état anormal Augmentation de l'appétit Frissonnement
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Sudation	

Expérience post-commercialisation

De rares cas ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) d'insuffisances hépatiques /hépatites ont été rapportés lors de l'utilisation du méthoxyflurane.

D'autres effets associés à l'utilisation antalgiques du méthoxyflurane (en plus de ceux des essais cliniques répertoriés ci-dessous), dont les cas de la littérature incluent :

Troubles du système nerveux : endormissement, agitation, impatiences, dissociation, labilité affective, désorientation, altération de l'état de conscience.

Système respiratoire : étouffement, hypoxie, saturation en oxygène diminuée

Système cardiovasculaire : variation de la pression artérielle

Système gastro-intestinal : vomissements

Système hépatique : hépatite, augmentation des enzymes hépatiques, ictère, lésions hépatiques

Système rénal : augmentation sanguine de l'acide urique, de l'urée et de la créatinine ; insuffisance rénale

Vision : trouble de la vision, nystagmus

Affections psychiatriques		Etat euphorique	Anxiété Dépression Perturbation de l'attention Effet inapproprié Verbigération	Labilité affective^ Agitation^ État confus^ Dissociation^ Impatiences^
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Céphalées Somnolence Dysgueusie	Amnésie Dysarthrie Paresthésie Neuropathie sensitive périphérique	Altération de l'état de conscience^ Nystagmus^
Affections oculaires			Diplopie Trouble de la vision^	
Affections vasculaires			Flush Hypertension Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Toux		Etouffement^ Hypoxie^
Affections gastro-intestinales		Nausées	Bouche sèche 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		Sensation d'ivresse	Fatigue Sensation d'état anormal 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

[...]

Déclaration des effets indésirables suspectés

[...]

4.9 Surdosage

Les signes de somnolence, de pâleur et de relaxation musculaire, devront être recherchées chez les patients suite à une administration de méthoxyflurane.

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.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Effets pharmacodynamiques

La vapeur de méthoxyflurane inhalée produit un effet antalgique à de faibles concentrations. Après administration de méthoxyflurane, une somnolence peut apparaître. Pendant l'administration de méthoxyflurane, le rythme cardiaque est généralement régulier. Le méthoxyflurane provoque une sensibilisation minime du myocarde à l'adrénaline. 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.

Efficacité et sécurité cliniques

[...]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

4.9 Surdosage

Les signes de somnolence, de pâleur et de relaxation musculaire, devront être recherchées chez les patients suite à une administration de méthoxyflurane.

En cas de surdosage, des effets anesthésiques peuvent survenir, caractérisés par des signes de somnolence excessive (y compris avec perte de conscience), de diminution de la pression artérielle, de dépression respiratoire, de pâleur et de relaxation musculaire. Après interruption de PENTHROX, ces effets liés au surdosage disparaissent en général rapidement, souvent sans autre forme d'intervention requise ; une assistance cardiorespiratoire peut toutefois être mise en place, si nécessaire.

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.

5.1 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 minime du myocarde à l'adrénaline.

Efficacité et sécurité cliniques

[...]

5.2 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

[...]

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.

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. Dans une étude pharmacocinétique sur des volontaires sains, les courbes de concentration plasmatique moyenne en fonction du temps ont montré une augmentation extrêmement rapide des concentrations de méthoxyflurane dans le plasma. Après inhalation intermittente pendant une heure d'une dose unique de 3 mL de méthoxyflurane, le profil artériel est démontré par une t_{max} à 0,25 heure (plage 0,08-0,75 heure), une C_{max} de 32,39 µg/mL (ET 13,546 µg/mL, CV 41,8 %) et une ASC de 28,95 h.µg/mL (plage de 12,3-52,6 h.µg/mL).

Distribution

[...]

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

Dans l'étude pharmacocinétique réalisée sur des volontaires sains ayant inhalé 3 mL de méthoxyflurane pendant une heure, on a observé un pic précoce des courbes de concentration plasmatique artérielle et veineuse en fonction du temps de méthoxyflurane, suivi de son élimination rapide du plasma, les concentrations de méthoxyflurane veineuses revenant à leur niveau de référence dans les 24 heures suivant l'administration. Les concentrations artérielles et veineuses des métabolites, des dérivés inorganiques fluorés ont augmenté moins rapidement que celles du méthoxyflurane (t_{max} médian de 1,5 heure) et ces substances ont été progressivement éliminées du plasma, des concentrations importantes ayant été mesurées dans le plasma veineux 48 heures après l'administration du méthoxyflurane. Après inhalation intermittente pendant une heure d'une dose unique de 3 mL de méthoxyflurane, la demi-vie médiane veineuse du méthoxyflurane est de 3,16 heures (plage de 1,06-7,89 heures) ; celle des dérivés inorganiques fluorés est de 33,30 heures (plage de 23,50-51,20 heures). Les profils pharmacocinétiques pour le méthoxyflurane et pour les dérivés inorganiques fluorés ont affiché une variabilité inter-sujets élevée.

	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.
5.3 Données de sécurité préclinique Développement embryo-foetal 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 foetal (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-foetal était de 0,006 % - 4 h/jour chez les souris et proche de 0,01 % - 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 foetal retardé est considéré comme étant très faible. Effets hépatiques 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. Une DESNO (ou NOAEL en anglais) n'a pas été établie. Ces effets ont été observés avec des expositions considérées comme étant suffisamment supérieures à celles anticipées avec une utilisation clinique normale du produit.	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. Une DESNO (ou NOAEL en anglais) n'a pas été établie. Ces effets ont été observés avec des expositions considérées comme étant suffisamment supérieures à celles anticipées avec une utilisation clinique normale du produit. 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 d'exposition de 0,3 fois sur la base des données d'ASC et une marge d'exposition de 0,2 fois sur la base des valeurs de C_{max} 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.

PENTHROX 99,9%, 20 septembre 2023
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr