

# PENTHROX liquide pour inhalation par vapeur (méthoxyflurane) : nouveau médicament analgésique d'urgence

Par David PAITRAUD - Date de publication : 08 Février 2017

**PENTHROX** est un nouvel **antalgique non opioïde** indiqué dans le **soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères** associées à un **traumatisme** chez des patients **adultes conscients**.

Son utilisation est limitée à un **usage professionnel**, notamment au sein des services d'accueil des urgences, SAMU et SMUR.

Le **principe actif est le méthoxyflurane**, un anesthésique halogéné, aux propriétés antalgiques à faible concentration.

Son évaluation par la Commission de la transparence repose sur **une étude conduite versus placebo** dont les résultats ont montré la **supériorité analgésique de PENTHROX** chez des patients dont la douleur était en majorité d'intensité **modérée**.

En **l'absence d'études versus comparateurs actifs** (paracétamol, opioïde ou MEOPA) et de données d'efficacité sur des **douleurs plus sévères**, la place de PENTHROX dans la stratégie thérapeutique n'est pas définie et la Commission a conclu à un **service médical rendu (SMR) modéré** et à l'absence d'amélioration du SMR (ASMR V).

PENTHROX représente néanmoins une **alternative intéressante aux antalgiques disponibles** dans la prise en charge en urgence de la douleur modérée à sévère du fait qu'il est **plus facile d'utilisation et plus pratique** (auto-administration, voie veineuse non requise, dispositif moins encombrant et plus léger que les mélanges équimolaires d'oxygène et de protoxyde d'azote [MEOPA]).

PENTHROX se présente sous la forme d'un **liquide (flacon de 3 mL) à vaporiser au moyen d'un inhalateur**. Le patient peut **s'auto-administrer** PENTHROX par inhalation sous la supervision d'une personne formée à l'utilisation de ce médicament.

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

La dose antalgique efficace la plus faible doit être administrée sans **dépasser 6 mL en une administration unique** et **15 mL par semaine** (dose totale administrée).

A **forte dose**, le méthoxyflurane peut entraîner une **toxicité rénale** (insuffisance rénale).

Le **début du soulagement** de la douleur est **rapide** et se manifeste **après 6 à 10 inhalations**.

PENTHROX est **agréé aux collectivités**.



PENTHROX est réservé à l'usage professionnel, notamment aux services d'accueil des urgences, SAMU et SMUR (illustration).

### **Nouvel antalgique à inhaler réservé aux services d'urgence**

PENTHROX liquide pour inhalation par vapeur (méthoxyflurane) est un nouveau médicament **antalgique à inhaler** indiqué dans le **soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères** associées à un **traumatisme chez des patients adultes conscients** (Cf. VIDAL Reco "Douleur de l'adulte").

PENTHROX est **réservé à l'usage professionnel**, notamment aux services d'accueil des urgences, SAMU et SMUR.

Son principe actif, le **méthoxyflurane**, a été utilisé comme **gaz anesthésiant** jusque dans les années 70. Cependant, à **fortes doses**, il était associé à une **néphrotoxicité grave** liée à la dose et à l'utilisation pendant une durée prolongée au cours de l'anesthésie générale.

Sous forme de **vapeur inhalée**, le méthoxyflurane produit un **effet antalgique** à de **faibles concentrations** : il est utilisé comme **analgésique non opioïde d'urgence** depuis 1993 en Australie et depuis 2002 en Nouvelle Zélande.

Du fait de la simplicité de son **mode d'administration**, PENTHROX pourrait être une alternative aux antalgiques comme les **MEOPA** (mélanges équimolaires d'oxygène et de

protoxyde d'azote), **disponibles uniquement en bouteilles**, actuellement utilisés pour soulager la douleur en traumatologie.

### Une étude d'efficacité *versus* placebo

Dans son [avis du 30 novembre 2016](#), la Commission de la transparence s'est appuyée sur **une étude clinique de phase III** (MEOF-001) réalisée ***versus* placebo** ([Coffey F et al. Emerg Med J 2014](#)) dans le but d'évaluer **l'efficacité à court terme de PENTHROX à la demande** dans le traitement de la **douleur aiguë** (score EN\* compris entre 4 et 7) chez des patients admis dans un service d'urgence (n = 298) avec un traumatisme mineur (Cf. **Tableau I**).

\* EN : échelle numérique de 0 à 10 où [1 ; 3] : douleur faible, [4 ; 6] : modérée et > ou = 7 : sévère

**Tableau I - Données relatives aux types de traumatisme principal**

(étude [Coffey F et al. Emerg Med J 2014](#))

|                    | Population totale         |                    |                  |
|--------------------|---------------------------|--------------------|------------------|
|                    | Méthoxyflurane<br>(N=149) | Placebo<br>(N=149) | Total<br>(N=298) |
| Type n (%)         |                           |                    |                  |
| Brûlure            | 0                         | 3(2,0%)            | 3 (1,0%)         |
| Contusion          | 35 (23,5%)                | 28 (18,8%)         | 63 (21,1%)       |
| Luxation           | 2 (1,3%)                  | 3 (2,0%)           | 5 (1,4%)         |
| Fracture           | 30 (20,1%)                | 28 (18,8%)         | 58 (19,5%)       |
| Corps étranger     | 3 (2,0%)                  | 1 (0,7%)           | 4 (1,3%)         |
| Lacération         | 4 (2,7%)                  | 6 (4,0%)           | 10 (3,4%)        |
| Autres             | 75 (50,3%)                | 80 (53,7%)         | 155 (52,0%)      |
| Localisation n (%) |                           |                    |                  |
| Face               | 3 (2,0%)                  | 1 (0,7%)           | 4 (1,3%)         |
| Dos                | 6 (4,0%)                  | 3 (2,0%)           | 9 (3,0%)         |
| Poitrine           | 8 (5,4%)                  | 0                  | 8 (2,7%)         |
| Membre sup. gauche | 24 (16,1%)                | 22 (14,8%)         | 46 (15,4%)       |
| Membre inf. gauche | 36 (24,2%)                | 34 (22,8%)         | 70 (23,5%)       |
| Membre inf. droit  | 35 (23,5%)                | 43 (28,9%)         | 78 (26,2%)       |
| Membre sup. droit  | 23 (15,4%)                | 37 (24,8%)         | 60 (20,1%)       |
| Autre              | 14 (9,4%)                 | 9 (6%)             | 23 (7,7%)        |

Le **critère de jugement principal** était la **variation de l'intensité de la douleur entre l'état basal et la 5<sup>e</sup>, 10<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> minute** mesurée par **l'EVA** (échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm).

Selon les résultats de cette étude, le **méthoxyflurane a été supérieur au placebo** dans la population globale sur ce critère principal (différence en faveur du méthoxyflurane : -15,1 [-19,2 ; -11], p < 0,0001).

En termes de **tolérance**, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec PENTHROX avaient trait au système nerveux central, comme les **vertiges**, la **somnolence** et les **céphalées** et ont été en général facilement réversibles.

La Commission cite de **rares cas d'hépatotoxicité** rapportés lors de l'utilisation de PENTHROX à dose antalgique. Le **plan de gestion des risques** de PENTHROX prévoit le **suivi de ce risque**.

### **"Une alternative intéressante aux antalgiques disponibles"**

Considérant que PENTHROX n'a **pas été évalué en comparaison avec les autres antalgiques** disponibles (paracétamol, opioïde ou MEOPA), la Commission considère qu'il est **difficile de déterminer ce que PENTHROX apporte** par rapport aux alternatives médicamenteuses disposant des mêmes indications.

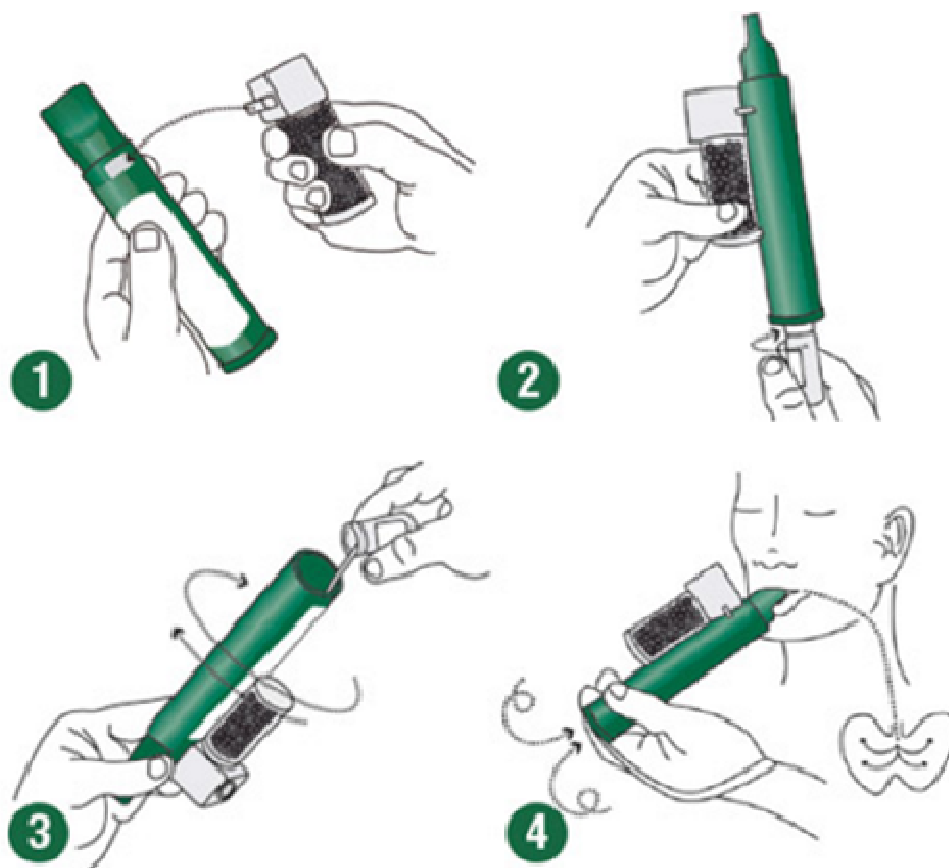
De plus, l'efficacité de PENTHROX n'a **pas été évaluée pour les douleurs les plus sévères**(EN > 7).

La Commission considère néanmoins que **PENTHROX est une alternative intéressante aux antalgiques disponibles** compte tenu de sa **simplicité d'utilisation et de sa praticité** en analgésie mono ou multimodale :

- préparation rapide et relativement simple,
- auto-administration par le patient sous la supervision d'un personnel médical ou paramédical formé,
- voie veineuse non requise,
- délai d'action rapide,
- dispositif moins encombrant et plus léger que les mélanges équimolaires d'[oxygène](#) et de [protoxyde d'azote](#) [MEOPA] (par exemple : ANTONOX, KALINOX, OXYNOX, ANTASOL).

Considérant l'ensemble des informations disponibles, la Commission considère que PENTHROX apporte un **service médical rendu (SMR) modéré** et **n'améliore pas le SMR (ASMR V)** par rapport aux autres antalgiques actuellement disponibles.

### **PENTHROX en pratique**



PENTHROX se présente en flacon de 3 mL.

Lors de l'utilisation, le contenu du flacon doit être versé dans l'inhalateur manuel fourni (marquage CE), auquel est insérée la chambre de charbon actif (Cf. **Figure ci-contre** et [Monographie VIDAL - Rubrique Posologie et mode d'administration](#)).

PENTHROX est destiné à être **autoadministré** avec l'inhalateur sous la supervision d'une personne formée à son administration.

**L'administration se fait en utilisant l'inhalateur manuel fourni dans le conditionnement et marqué CE.**

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

- **Recommandations de doses**

La dose antalgique efficace la plus faible doit être administrée.

La dose de PENTHROX ne doit pas dépasser :

- 6 mL en une administration unique ;

- **15 mL par semaine et par patient.** L'administration sur plusieurs jours consécutifs n'est pas recommandée.

A **forte dose**, le méthoxyflurane peut entraîner une **insuffisance rénale**.

La fréquence à laquelle PENTHROX peut être utilisé en toute sécurité n'est pas établie.

PENTHROX fait l'objet d'une **surveillance supplémentaire** qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité (Cf. [Infos Pratiques VIDAL - Médicaments sous surveillance renforcée](#)). Les professionnels de santé **déclarent tout effet indésirable suspecté** (Cf. [ANSM - Comment déclarer un effet indésirable ?](#)).

- **Conseils d'utilisation : inhaler de façon intermittente pour contrôler la douleur**

L'**inhalation du produit** est réalisée à **travers l'embout buccal** de l'inhalateur.

Le patient **expire dans l'inhalateur** PENTHROX.

La vapeur expirée passe à travers la chambre de charbon actif pour adsorber le méthoxyflurane expiré.

Le **début du soulagement de la douleur est rapide** et se manifeste **après 6 à 10 inhalations**.

Les **premières inspirations doivent être légères** puis le patient peut respirer normalement à travers l'inhalateur.

**Une inhalation intermittente permet d'obtenir une antalgie adéquate.**

Une inhalation intermittente pourrait permettre de prolonger l'effet antalgique tandis qu'une inhalation continue produit un effet antalgique de 25-30 minutes.

**La plus faible dose efficace doit toujours être recherchée.**

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.

### **Identité administrative**

- Liste I
- Médicament réservé à l'usage professionnel
- Flacon de 3 mL + 1 inhalateur + 1 chambre de charbon actif, CIP 340093**0060889**

- Laboratoire Mundipharma

**Pour aller plus loin**

[Arrêté du 5 janvier 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services](#) (*Journal officiel* du 10 janvier 2017 - texte 5)  
[Avis de la Commission de la transparence](#) (HAS, 30 novembre 2016)