

1. IME ZDRAVILA

Penthrox 99,9 % 3 ml para za inhaliranje, tekočina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenička vsebuje 3 ml metoksiflurana 99,9 %.

Pomožna snov z znanim učinkom: butilhidroksitoluen (E321) (0,01% w/w)

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

para za inhaliranje, tekočina

Bistra, skoraj brezbarvna, hlapljiva tekočina z značilnim sadnim vonjem.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nujno lajšanje zmerne do hude bolečine pri zavestnih bolnikih, starih 6 let in več, s poškodbami in z njimi povezano bolečino.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Penthrox bolnik uporablja sam pod nadzorom osebe, usposobljene za dajanje zdravila z ročnim inhalatorjem Penthrox ali pod nadzorom zdravnika, medicinske sestre ali reševalca. Vdihuje se skozi inhalator Penthrox.

Namen inhalatorja Penthrox je dajanje analgetičnega zdravila Penthrox (metoksifluran). Zdravilo Penthrox se natoči v pripomoček, bolnik pa med vdihovanjem skozi pripomoček inhalira hlape zdravila Penthrox. Pritrjena komora z aktivnim ogljem (AO) adsorbira hlape zdravila Penthrox, ki jih bolnik izdihuje skozi inhalator Penthrox (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje

Odrasli in otroci, stari 6 let in več

Ena steklenička s 3 ml zdravila Penthrox predstavlja en odmerek, ki se ga vzame s priloženim pripomočkom. Dodatna steklenička se lahko uporabi samo, če je to potrebno.

Pogostost jemanja, pri kateri je uporaba zdravila Penthrox varna, ni določena (glejte poglavje 4.4). Priporočen je naslednji razpored uporabe: največ 6 ml v enem dnevu, uporaba zdravila v zaporednih dneh ni priporočena, skupni odmerek, ki ga bolnik prejme v enem tednu, pa ne sme preseči 15 ml.

Pri odraslih bolečina hitro popusti, učinek se pojavi po 6 do 10 vdihih. Pri otrocih bo morda potrebnih več vdihov. Bolnikom je treba naročiti, naj vdihujejo s presledki, da dosežejo ustrezno analgezijo. Bolniki lahko sami ocenijo raven bolečine in titirajo vdihnjeno količino zdravila Penthrox za ustrezen nadzor bolečine. Neprekinjeno vdihavanje stekleničke, ki vsebuje 3 ml, zagotavlja analgezijo do 25-30 minut. Vdihavanje s presledki lahko zagotovi daljšo analgezijo. Bolnikom je treba svetovati, naj uporabijo najmanjši možni odmerek, ki še olajša bolečino (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara

Metoksifluran lahko povzroči ledvično odpoved, če je prekoračen priporočeni odmerek. Pri bolnikih z diagnosticiranimi kliničnimi stanji, ki lahko predstavljajo nagnjenost k okvari ledvic, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Pri uporabi zdravila Pentrox več kot enkrat na tri mesece je potrebna previdna klinična presoja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Pentrox pri otrocih, starih od 0 do 6 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil glede odmerjanja ni mogoče podati.

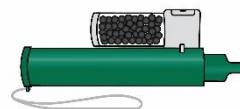
Način uporabe

za inhaliranje

Navodila za pripravo inhalatorja Pentrox in pravilno uporabo so navedena na spodnjih slikah.

Pred uporabo preverite prisotnost tujkov ter morebitne poškodovane ali obrabljene dele. Če opazite katero koli od teh nepravilnosti, pripomočka ne uporabljajte.

- 1 Komora z aktivnim ogljem mora biti vstavljena v odprtino razredčevalnika na vrhu inhalatorja Pentrox.



- 2 Z roko odstranite pokrovček stekleničke. Lahko pa z dnom inhalatorja Pentrox obrnete pokrovček stekleničke za pol obrata in ga s tem sprostite. Inhalator ločite od stekleničke ter z roko odstranite pokrovček.



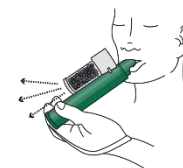
- 3 Inhalator Pentrox nagnite pod kotom 45° in celotno vsebino ene stekleničke zdravila Pentrox nalijte v inhalator, ki ga medtem obračate.



- 4 Zapestno zanko nataknete na bolnikovo zapestje. Analgezija nastopi z vdihavanjem in izdihavanjem zdravila Pentrox skozi ustnik. Prvih nekaj vdihov naj bo nežnih, nato pa normalno dihaite skozi ustnik.



- 5 Bolnik izdihne v inhalator Pentrox. Izdihana para gre skozi komoro z aktivnim ogljem, ki adsorbira ves izdihan metoksifluran.



- 6 Če je potrebna močnejša analgezija, lahko bolnik med uporabo s prstom prekrije odprtino razredčevalnika na komori z aktivnim ogljem.



- 7 Če je po uporabi prve stekleničke potrebno nadaljnje lajšanje bolečine, uporabite drugo 3-mililitrsko stekleničko, če je ta na voljo.
Lahko pa uporabite drugo stekleničko iz novega kombiniranega pakiranja. Uporabite jo na enak način kot prvo stekleničko v 2. in 3. koraku. Komore z aktivnim ogljem ni potrebno odstraniti. Uporabljeno stekleničko položite v priloženo plastično vrečko.

- 8 Bolniku je treba naročiti, naj vdihuje s presledki, da doseže ustrezno analgezijo. Nenehno vdihavanje bo skrajšalo trajanje uporabe. Bolnik mora prejeti najmanjši odmerek, s katerim doseže analgezijo.



- 9 Pokrovček ponovno namestite na stekleničko Penthrox. Uporabljeni inhalator Penthrox in uporabljeno stekleničko položite v zatesnjeno plastično vrečko in ustrezno zavržite (glejte poglavje 6.6).



Zdravnik, medicinska sestra, reševalec ali oseba, usposobljena za dajanje zdravila Penthrox, mora bolniku zagotoviti in razložiti navodila, navedena v Navodilu za uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba kot anestetik.

Preobčutljivost na metoksifluran, kateri koli fluoriran anestetik ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Maligna hipertermija: bolniki, ki so dokazano ali genetsko dovzetni za maligno hipertermijo.

Bolniki ali bolniki, ki so imeli v družini hude neželene učinke po uporabi inhalacijskih anestetikov.

Bolniki, pri katerih so odkrili znake okvare jeter po predhodni uporabi metoksiflurana ali anesteziji s halogeniranimi ogljikovodiki.

Klinično pomembna ledvična okvara.

Spremenjena raven zavesti zaradi katerega koli vzroka, vključno s poškodbo glave, mamili ali alkoholom.

Klinično vidna kardiovaskularna nestabilnost.

Klinično vidna depresija dihanja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni ledvic

Za zagotovitev varne uporabe zdravila Pentrox kot analgetika je treba upoštevati splošne previdnostne ukrepe:

- za nadzor bolečine je treba uporabiti najmanjši še učinkoviti odmerek,
- pri starejših bolnikih in bolnikih z drugimi znanimi dejavniki tveganja za bolezen ledvic je potrebna previdnost,
- pri bolnikih z diagnosticiranimi kliničnimi stanji, ki bolnike lahko izpostavijo okvari ledvic, je potrebna previdnost.

Metoksifluran v velikih odmerkih povzroča pomembno nefrotoksičnost. Nefrotoksičnost naj bi bila povezana z anorganskimi fluoridnimi ioni, ki nastajajo pri presnovi. Pri odmerjanju zdravila v skladu z navodili za analgezijo, en odmerek 3 ml metoksiflurana proizvede serumsko raven anorganskih fluoridnih ionov, manjšo od 10 mikromol/l. V preteklosti je uporaba visokih odmerkov metoksiflurana kot anestetika povzročila pomembno nefrotoksičnost, za katero je bilo ugotovljeno, da se pojavi pri serumskih ravneh anorganskih fluoridnih ionov, višjih od 40 mikromol/l. Nefrotoksičnost je povezana tudi s hitrostjo presnove. Dejavniki, ki pospešijo presnovo, kot so zdravila, ki inducirajo jetrne encime, lahko zato povečajo tveganje za toksičnost metoksiflurana, tveganje pa obstaja tudi pri podskupinah oseb z genetskimi različicami, ki imajo lahko posledično status hitrega presnavljalca (glejte poglavje 4.5).

Bolezni jeter

Presnova metoksiflurana poteka v jetrih, zato lahko povečana izpostavljenost pri bolnikih z okvaro jeter povzroči toksičnost. Zdravila Pentrox se ne sme uporabljati pri bolnikih, pri katerih so odkrili znake jetrne okvare po predhodni uporabi metoksiflurana ali po anesteziji s halogeniranimi ogljikovodiki (glejte poglavje 4.3). Zdravilo Pentrox je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi okvarami jeter ali tveganjem za nastanek jetrnih disfunkcij (kot so encimski induktorji – glejte tudi poglavje 4.5).

Poročali so, da predhodna izpostavljenost halogeniranim ogljikovodikovim anestetikom (vključno s predhodno uporabo metoksiflurana kot anestetika), še zlasti v intervalih, krajših od treh mesecev, lahko poveča možnost jetrnih okvar.

Pri uporabi zdravila Pentrox več kot enkrat vsake tri mesece je potrebna previdna klinična presoja.

Depresija kardiovaskularnega sistema/uporaba pri starejših

Potencialni učinki na krvni tlak in srčni utrip so znani učinki visokega odmerka metoksiflurana, uporabljenega pri anesteziji, in drugih anestetikov tega razreda. Pri odmerkih za analgezijo nimajo pomembnejših vplivov. Značilnega vzorca sistoličnega krvnega tlaka po uporabi metoksiflurana za analgezijo pri različnih starostnih skupinah ni bilo mogoče opaziti. Kljub temu lahko obstaja povečano tveganje pri starejših ljudeh s hipotenzijo in bradikardijo. Pri starejših je potrebna previdnost zaradi morebitnega znižanja krvnega tlaka.

Učinki na centralni živčni sistem

Sekundarni, farmakodinamični učinki, vključno z morebitnimi učinki na centralni živčni sistem, kot so sedacija, eforija, amnezija, vpliv na zmožnost koncentracije, spremenjena senzomotorična koordinacija in sprememba razpoloženja, so tudi znani učinki tega razreda zdravil. Sposobnost samostojne uporabe analgetičnih odmerkov metoksiflurana je omejena s pojavom učinkov na centralni živčni sistem, kot je

sedacija. Čeprav učinki na centralni živčni sistem lahko predstavljajo dejavnik tveganja za morebitno zlorabo, so po pridobitvi dovoljenja za promet redko poročali o tem.

Depresija dihanja

O depresiji dihanja so poročali tudi pri analgetičnih odmerkih (poglavje 4.8). Zaradi tveganja za depresijo dihanja in hipoksijo je treba spremljati dihanje.

Pogosta uporaba

Zaradi omejitev pri odmerjanju zdravila Pentrox (glejte poglavje 4.2) in trajanja lajšanja bolečine zdravilo Pentrox ni primerno za lajšanje prebijajoče bolečine/poslabšanj pri kroničnih bolečinah. Zdravilo Pentrox ravno tako ni primerno za lajšanje bolečin zaradi poškodbe pri hitro ponavljajočih se epizodah pri istem bolniku.

Butilhidroksitoluen

Zdravilo Pentrox vsebuje pomožno snov butilhidroksitoluen (E321), ki je stabilizator.

Butilhidroksitoluen lahko povzroči lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ali draženje oči in sluznic. Glejte poglavje 6.1.

Izpostavljenost na delovnem mestu

Zdravstveni delavci, ki so redno izpostavljeni bolnikom, ki uporabljajo inhalatorje Pentrox, morajo upoštevati vse ustrezne smernice za varnost in zdravje pri delu z zdravili za inhalacijo. Za zmanjšanje izpostavljenosti metoksifluranu na delovnem mestu je treba inhalatorje Pentrox vedno uporabljati s komoro z aktivnim ogljem, ki adsorbira izdihani metoksifluran. Bolnikom je treba naročiti, naj izdihujejo v inhalator Pentrox, da gredo izdihani hlapi skozi AC komoro, ki adsorbira izdihani metoksifluran. Večkratna uporaba inhalatorja Pentrox brez komore z aktivnim ogljem poveča tveganje. V preteklosti so poročali o povečanih vrednostih jetrnih encimov, povečani koncentraciji dušika sečnine v krvi in sečne kisline v serumu pri izpostavljenem osebju na porodniških oddelkih pri uporabi metoksiflurana pri nosečnicah v času poroda.

Poročali so o prehodnih reakcijah, ki jih niso uvrstili med resne neželene učinke, kot so omotica, glavobol, siljenje na bruhanje ali slabo počutje. Poročali so tudi o preobčutljivostnih reakcijah na metoksifluran ali druge sestavine pri zdravstvenih delavcih, ki so bili izpostavljeni zdravilu Pentrox. Meritve ravni izpostavljenosti metoksifluranu pri bolnišničnem osebju so pokazale, da so bile te bistveno nižje od tistih, povezanih z nefrotoksičnostjo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Metoksifluran se presnavlja z encimi CYP 450, zlasti CYP 2E1, CYP 2B6 in do določene mere CYP 2A6. Možno je, da encimski induktorji (kot so alkohol ali izoniazid za CYP 2E1 in fenobarbital ali rifampicin za CYP 2A6 in karbamazepin, efavirenz, rifampicin ali nevirapin za CYP 2B6), ki pospešijo presnovo metoksiflurana, lahko povečajo njegovo potencialno toksičnost, zato se je treba izogibati njihovi sočasni uporabi z metoksifluranom.

Sočasni uporabi metoksiflurana z zdravili (npr. kontrastnimi sredstvi in nekaterimi antibiotiki), za katere je znano, da imajo nefrotoksični učinek, se je treba izogibati zaradi morebitnega sinergističnega učinka na nefrotoksičnost. Antibiotiki z znanim nefrotoksičnim potencialom so tetraciklin, gentamicin, kolistin, polimiksin B in amfotericin B. Po analgeziji z metoksifluranom se odsvetuje uporaba anestezije s sevofluranom, ker sevofluran zviša serumske ravni fluorida, z višjimi koncentracijami fluorida v serumu pa je povezana nefrotoksičnost metoksiflurana.

Sočasna uporaba zdravila Pentrox z zdravili, ki imajo zaviralni učinek na centralni živčni sistem, kot so opioidi, sedativi ali uspavala, splošni anestetiki, fenotiazini, pomirjevala, relaksanti skeletnih mišic,

sedativni antihistaminiki in alkohol, lahko okrepi zaviralne učinke. Če bolnik sočasno z opiodi uporablja zdravilo Pentrox, ga je treba pozorno spremljati v skladu z običajno klinično prakso pri opiodih.

Pri uporabi metoksiflurana za anestezijo pri večjih odmerkih (40-60 ml), so poročali o naslednjem:

- a) medsebojno delovanje z induktorji jetrnih encimov (npr. barbiturati) je pospešilo presnovo metoksiflurana in povzročilo nekaj primerov nefrotoksičnosti. Ali indukcija encimov, po odmerku metoksiflurana za analgezijo, vpliva na okvaro jeter ni dovolj podatkov;
- b) zmanjšanje ledvičnega krvnega pretoka in s tem pričakovani večji učinek na ledvice pri hkratni uporabi z drugimi zdravili (npr. barbiturati), kar zmanjša srčni iztis;
- c) učinek tega razreda zdravil na zmanjšano delovanje srca lahko okrepijo druga zdravila, ki zavirajo delovanje srca, npr. intravenski praktolol med operacijo srca.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o možnih učinkih metoksiflurana na plodnost. Omejena količina podatkov študij na živalih ne kaže nobenih učinkov na morfologijo spermijev.

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Pri uporabi metoksiflurana za porodno analgezijo pri nosečnicah so v enem primeru poročali o neonatalni respiratorni depresiji, povezani z visoko ravno metoksiflurana pri plodu. Pri uporabi nizkih koncentracij ali kratkotrajni uporabi višjih koncentracij skladno s priporočenim odmerjanjem zdravila je bilo ugotovljeno, da ima metoksifluran malo vpliva na plod. Nobena študija o porodni analgeziji ni poročala o zapletih pri plodu, ki bi bili posledica analgezije z metoksifluranom pri materah.

Kot pri vseh zdravilih je potrebna previdnost pri uporabi med nosečnostjo, še zlasti v prvem trimesečju.

Dojenje

Ni dovolj podatkov o izločanju metoksiflurana v materino mleko. Pri dajanju metoksiflurana doječim materam je potrebna previdnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Pentrox ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi metoksiflurana se lahko pojavita omotica, somnolenca in zaspanost (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo strojev ali upravljaajo z njimi, če so zaspani ali omotični.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogosti so ne-resni neželeni učinki na centralni živčni sistem, kot sta omotica in somnolenca, in so večinoma zlahka reverzibilni.

Resna od odmerka povezana nefrotoksičnost je bila z metoksifluranom povezana le pri uporabi velikih odmerkov v daljšem časovnem obdobju med splošno anestezijo. Metoksifluran se zato za anestezijo ne uporablja več. Glejte poglavje 4.4 pod naslovom Bolezni ledvic. Priporočenega največjega odmerka zdravila Pentrox zato ne smete prekoračiti.

Pri uporabi metoksiflurana za analgezijo lahko pride do poškodbe jeter (pogostnost ni znana). Glejte poglavje 4.4 pod naslovom Bolezni jeter.

Pregledni seznam neželenih učinkov

V naslednji tabeli so navedeni neželeni učinki zdravila:

- učinki, opaženi pri analgeziji v kliničnih študijah zdravila Pentrox,
- učinki, opaženi pri uporabi metoksiflurana za analgezijo v obdobju postmarketinških izkušenj,
- neželeni učinki, povezani z uporabo metoksiflurana pri analgeziji v znanstveni literaturi.

Za oceno neželenih učinkov so uporabljene naslednje kategorije pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$);

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$);

zelo redki ($< 1/10.000$); in

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti $\geq 1/10$	Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost [^]
Presnovne in prehranske motnje			povečan apetit	
Psihiatrične motnje		evforija	tesnoba, depresija motnje pozornosti neprimeren čustven odziv verbigeracija čustvena labilnost vznemirjenost stanje zmedenosti	disociacija [^] nemir [^]
Bolezni živčevja	omotica	glavobol somnia disgevizija	amnezija dizartrija parestezija, periferna senzorična nevropatija	spremenjeno stanje zavesti [^] nistagmus [^]
Očesne bolezni			okvara vida	
Žilne bolezni			zardevanje hipertenzija hipotenzija	

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj	hipoksija	dušenje^ respiratorna depresija^
Bolezni prebavil		navzea	suha usta, neprijeten občutek v ustih, ustni pruritus, hipersekrecija sline, bruhanje^	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				odpoved jeter* hepatitis* zlatenica^ poškodbe jeter^
Bolezni kože in podkožja			hiperhidroza	
Bolezni sečil				odpoved ledvic^
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost občutek alkoholiziranosti	nenormalni občutki mrzlica občutek sproščenosti	
Preiskave				povišani jetrni encimi^ zvišana koncentracija sečnine v krvi zvišana sečna kislina v krvi^ zvišana vrednost kreatinina v krvi^

* Posamezna poročila v obdobju postmarketinških izkušenj, ki so bila opažena pri uporabi metoksiflurana za analgezijo

^ Drugi dogodki, povezani z uporabo metoksiflurana za analgezijo v obdobju postmarketinških izkušenj in v znanstveni literaturi.

Pediatrična populacija

Varnostni profil zdravila Pentrox v s placebom nadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih (MEOF-002), starih od 6 do < 18 let, je bil skladen z varnostnim profilom, opaženim pri odraslih. Večina dogodkov je bila blagih in niso bili resni, najpogostejša sta bila omotica (41,3 % v skupini z metoksifluranom v primerjavi z 12,0 % v skupini s placebom) in evforično razpoloženje (12,0 % v skupini z metoksifluranom v primerjavi z 0,0 % v skupini s placebom).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo anestetični učinki z znaki prekomerne zaspanosti (vključno z izgubo zavesti), znižanjem krvnega tlaka, depresijo dihanja, bledice in relaksacije mišic. Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Pentrox takšni učinki prevelikega odmerjanja običajno hitro izzvenijo in pogosto ne zahtevajo nobenega drugega posega. Če je potrebno, se lahko izvajajo kardiorespiratorni podporni ukrepi.

Visoki odmerki metoksiflurana povzročijo z odmerki povezano nefrotoksičnost. Po več zaporednih velikih odmerkih metoksiflurana za analgezijo ali anestezijo je čez nekaj ur ali dni prišlo do odpovedi ledvic.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Analgetiki, Drugi analgetiki in antipiretiki

Oznaka ATC: N02BG09

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja, s katerim metoksifluran povzroči analgezijo, še ni popolnoma pojasnjen.

Farmakodinamični učinki

Metoksifluran, ki sodi v skupino fluoriranih ogljikovodikovih hlapljivih anestetikov in povzroči analgezijo pri bolnikih pri zavesti pri vdihavanju nizkih koncentracij. Pri terapevtskih odmerkih za lajšanje bolečine lahko pride do znižanja krvnega tlaka, kar lahko spremlja bradikardija, srčni ritem je običajno normalen, lahko pa se pojavi zaspanost. Miokard je zaradi metoksiflurana zgolj minimalno senzibiliziran na adrenalin.

Klinična učinkovitost in varnost

Otroci, stari ≥ 6 let, in odrasli:

Učinkovitost in varnost zdravila Pentrox je bila pri odraslih in otrocih, starih 12 let in več, dokazana v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom kontrolirani študiji, za zdravljenje akutne bolečine pri bolnikih z manjšimi poškodbami, ki so prišli na urgentni oddelek (MEOF-001). Sodelovalo je 300 bolnikov (151 jih je prejelo metoksifluran, 149 pa placebo v razmerju 1:1) vključno s 95 mladostniki, starimi 12 let in več (47 jih je prejelo metoksifluran in 48 placebo). Za vključitev v študijo so bili primerni bolniki z oceno bolečine ≥ 4 do ≤ 7 na numerični lestvici (NRS, *Numerical Rating Scale*). Povprečne ocene bolečine (vizualna analogna lestvica (VAS)) na začetku zdravljenja so bile podobne pri skupini, ki je prejela metoksifluran (64,8) in skupini, ki je prejela placebo (64,0). Primarna spremenljivka učinkovitosti, ocenjena povprečna sprememba na vizualni analogni lestvici glede na začetno vrednost po 5, 10, 15 in 20 minutah, je bila večja v skupini, ki je prejela metoksifluran (-23,1, -28,9, -34,0 in -35,0) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (-11,3, -14,8, -15,5 in -19,0). Na splošno je prišlo do zelo značilne razlike med skupino, ki je prejela metoksifluran, in skupino, ki je prejela placebo (ocenjeni učinek zdravljenja -15,1; 95 % CI -19,2 do -11,0; $p < 0,0001$). Največji učinek zdravljenja je bil opažen po 15 minutah (ocenjeni učinek zdravljenja -18,5). Opravljena je bila analiza, pri kateri je bil za bolnika, ki se odziva na zdravljenje opredeljen tisti bolnik, pri katerem je nastopilo vsaj 30 % izboljšanje glede na začetne vrednosti ocenjene

bolečine na vizualni analogni lestvici. Rezultati analize so pokazali, da je odstotek bolnikov, ki se odzivajo na zdravljenje po 5, 10, 15 in 20 minutah signifikantno večji pri skupini, ki je prejela metoksifluran (51,0 %, 57,7 %, 63,8 %, 63,8 %) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (23,5 %, 30,9 %, 33,6 %, 37,6 %), pri čemer je bila vrednost $p < 0,0001$ pri vseh časovnih točkah. 126 bolnikov (84,6 %) v skupini, ki je prejela metoksifluran, je prvo olajšanje bolečine začutilo po 1–10 vdihih – v primerjavi s 76 bolniki (51 %) v skupini, ki je prejela placebo.

V raziskovalnih analizah študije MEOF-001 so pri mladostnikih v skupini, ki je prejela metoksifluran, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, v vsaki časovni točki (v izhodišču in po 5 min, 10 min, 15 min in 20 min) opazili večjo ocenjeno povprečno spremembo bolečine glede na VAS lestvico, skupni (povprečni) ocenjeni učinek zdravljenja (-9,9) pa je bil statistično značilen ($p=0,0104$), čeprav nižji kot pri odraslih (-17,4, $p<0,0001$).

Učinkovitost in varnost zdravila Pentrox so v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom kontrolirani študiji zdravljenja akutne bolečine pri bolnikih z manjšo poškodbo, ki so se zgledali na urgenci (MEOF-002) proučevali tudi pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do < 18 let. 249 bolnikov je bilo randomiziranih v razmerju 1:1, med njimi je bilo zdravljenih 192 (92 jih je prejelo metoksifluran, 100 pa placebo). V študijo so bili vključeni bolniki z oceno bolečine od 55 do 85 mm ob uporabi lestvice VAS oziroma 6 do 8 ob uporabi lestvice Wong-Baker FACES® (WBF). Povprečne ocene začetne bolečine so bile podobne - 71,0 mm v skupini, ki je prejela metoksifluran in 69,4 mm v skupini, ki je prejela placebo. Sprememba ocene po lestvici VAS po 15 minutah je bila v starostni skupini od 9 do < 18 let v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (13,2 mm), večja v skupini, ki je prejela metoksifluran (20,0 mm, (95 % IZ: -12,5, -1,2) mm; $p=0,018$). Sprememba ocene po lestvici VAS po 15 minutah je bila v celotni populaciji, stari od 6 do < 18 let, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (14,9 mm), prav tako večja - v skupini, ki je prejela metoksifluran, je znašala 21,9 mm, (95 % IZ: -12,5, -1,5) mm; $p=0,013$. Na splošno so največji učinek zdravljenja opazili po 20 minutah (ocenjeni učinek zdravljenja -10,8 [95 % IZ: -16,7, -4,9] mm; $p<0,001$). V celotni populaciji je v do 20 minutah po začetku zdravljenja manjši delež bolnikov zahteval reševalno zdravilo (3,3 % v skupini, ki je prejela metoksifluran, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (21,0 %) ($p < 0,001$)), enako velja za obdobje kadar koli po začetku zdravljenja (metoksifluran: 9,8 %, placebo 30,0 %, $p < 0,001$).

Otroci, mlajši od 6 let:

Podatki o učinkovitosti in varnosti zdravila Pentrox pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni (glejte poglavje 4.2). Ena prospektivna enokraka opazovalna študija primerov je vključevala 105 pediatričnih bolnikov, starih od 15 mesecev do 17 let (od katerih jih je bilo 15 mlajših od 5 let), ki so v reševalnem vozilu med prevozom v bolnišnico prejeli metoksifluran. Rezultati učinkovitosti so bili opisani za celotno kohorto, vendar za kohorto, mlajšo od 5 let, analiza podskupin ni bila izvedena. V celotni kohorti ni bilo poročil o resnih neželenih učinkih. Najpogostejši neresni neželeni učinek, o katerem so poročali, je bila zaspanost (27/105 (26 %)), o njej so pogostejše poročali v podskupini, mlajši od 5 let (6/15 (40 %)).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Metoksifluran ima naslednje porazdelitvene koeficiente:

- koeficient voda/plin 4,5,
- koeficient kri/plin 13 in
- koeficient olje/plin 825.

Metoksifluran vstopi v pljuča v obliki pare in hitro preide v kri, zato hitro analgetično učinkuje. V farmakokinetični (FK) študiji pri zdravih prostovoljcih so krivulje povprečne plazemske koncentracije in časa pokazale izjemno hitro povečanje plazemskih koncentracij metoksiflurana. Po enkratnem odmerku 3 ml metoksiflurana, ki se s presledki vdihava eno uro, se arterijski profil pokaže s t_{max} pri 0,25 ure (razpon 0,08–0,75 ure), C_{max} 32,39 ug/ml (SD 13,546 ug/ml, CV 41,8 %) in AUC 28,95 h.ug/ml (razpon 12,3–52,6 h.ug/ml).

Porazdelitev

Metoksifluran ima visok koeficient olje/plin, zato je zelo lipofilen. Metoksifluran hitro preide v maščobno tkivo, kjer se nabere in nato počasi sprošča več dni.

Biotransformacija

Pri ljudeh pride do biotransformacije metoksiflurana. Metoksifluran se presnavlja v jetrih z dekloriranjem in o-demetilacijo, pri čemer sodelujejo encimi CYP 450, zlasti encima CYP 2E1, CYP 2B6 in CYP 2A6. Metoksifluran se presnavlja v prosti fluorid, oksalno kislino, difluorometoksi ocetno kislino in dikloro ocetno kislino. Tako prosti fluorid kot oksalna kislina lahko povzročita poškodbe ledvic pri koncentracijah, višjih od tistih, ki so dosežene z enim odmerkom analgetika. Metoksifluran je dovzetnejši za presnovo kot drugi halogenirani metil etil etri in v večji meri preide v maščobno tkivo. Zato se ta zaloga metoksiflurana počasi sprošča in je več dni na voljo za biotransformacijo.

Izločanje

V študiji farmakokinetike pri zdravih odraslih prostovoljcih, ki so v 1 uri inhalirali 3 ml metoksiflurana, je prišlo do hitrega vrha krivulj arterijske in venske srednje koncentracije metoksiflurana v plazmi glede na čas, ki mu je sledilo hitro izločanje iz plazme, pri čemer so se venske koncentracije metoksiflurana vrnile na izhodiščno vrednost v 24 urah po dajanju. Arterijske in venske koncentracije presnovka, anorganskega fluorida, so naraščale manj hitro kot metoksifluran (mediana t_{max} 1,5 ure) in so se postopoma izločale iz plazme, pri čemer so bile v plazmi izmerjene pomembne venske koncentracije 48 ur po dajanju metoksiflurana. Po enkratnem odmerku 3 ml metoksiflurana, ki se s presledki vdihava eno uro, je venski mediani razpolovni čas metoksiflurana 3,16 ure (razpon 1,06–7,89 ure), za anorganski fluorid pa 33,30 ure (razpon 23,50–51,20). Farmakokinetični profili za metoksifluran in anorganski fluorid so pokazali veliko variabilnost med preiskovanci. Približno 60 % prejetega metoksiflurana se izloči v urin kot organski fluor, fluorid in oksalna kislina; preostanek bolniki izdihnejo nespremenjenega ali kot ogljikov dioksid. Višje ravni fluorida so lahko dosežene hitreje pri bolnikih s prekomerno telesno maso kot pri tistih z normalno telesno maso, in pri starejših.

Farmakokinetičnih študij za odmerke za analgezijo pri otrocih ni. V študiji, v kateri so primerjali raven fluorida v serumu pri otrocih (povprečna starost 10,2 let, SD 0,7) in odraslih (povprečna starost 47,5 let, SD 3,5), ki so bili 3 ure izpostavljeni nizkemu odmerku metoksiflurana za anestezijo, so bile koncentracije fluorida v serumu pri otrocih do 48 ur po začetku izpostavljenosti nižje od 62 % koncentracij pri odraslih, to razmerje med koncentracijami fluorida v serumu pri otrocih in odraslih pa se je sčasoma zmanjševalo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost in kancerogenost

Metoksifluran nima mutagenih učinkov, kot kažeta *in vitro* študija Ames in *in vivo* študija mikronukleusov pri podganah.

Ni dokazov, da ima metoksifluran kancerogene lastnosti. Poleg tega morebitno tveganje zmanjša tudi dejstvo, da je zdravilo Pentrox namenjeno enkratni uporabi ali kratkotrajni uporabi s presledki.

Reprodukcijska in razvojna toksičnost

Metoksifluran ne vpliva na spermije pri miših. Pri študijah, opravljenih na miših in podganah, je metoksifluran prehajal skozi placento, a ni bilo embriotoksičnih ali teratogenih učinkov. Kljub temu so pri 9-dnevnem ponovljenem odmerjanju opazili upočasneni razvoj zarodka (zmanjšana telesna masa in osifikacija pri zarodku). Odmerek, pri katerem ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL) na embriofetalni razvoj, je bil 0,006 % (104 mg/kg) – 4 ure/dan pri miših in blizu 0,01 % (245 mg/kg) – 8 ur/dan pri podganah. Odmerki, pri katerih ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov pri miših in podganah, predstavljajo 1- do 2-kratno varnostno mejo izraženo v mg/kg, in 0,1- do 0,3-kratno varnostno

mejo, izraženo v mg/m², v primerjavi s predlaganim največjim kliničnim odmerkom. Ker zdravilo Penthrox ni namenjeno vsakodnevni uporabi, je tveganje za upočasneni razvoj zarodka zelo majhno.

Objavljene študije na živalih (vključno s primati) pri odmerkih, ki povzročajo blago do zmerno anestezijo, kažejo, da uporaba anestetikov v času hitre rasti možganov ali sinaptogeneze povzroči izgubo celic v razvijajočih možganih, kar je lahko povezano s podaljšanimi kognitivnimi motnjami. Klinični pomen teh nekliničnih ugotovitev ni znan.

Učinki na ledvice in jetra

Neprekinjeno dajanje večjih anestetičnih odmerkov metoksiflurana podganam je bilo povezano z ledvično tubulno nekrozo in otekanjem mitohondrijev.

Ponavljajoča občasna ali nenehna uporaba koncentracij metoksiflurana, ki ne zadostujejo za anestezijo, je pokazala majhne in običajno reverzibilne spremembe jeter (maščobna metamorfoza, povišane vrednosti ALT/AST) pri več vrstah.

Pri podganah so po 6 urah neprekinjenega vdihavanja metoksiflurana 14 zaporednih dni bile spremembe na ledvicah omejene na minimalno vakuolacijo kortikalnih tubulov, v jetrih pa je prišlo do minimalne / blage centrilobularne vakuolacijske ekspanzije citoplazme (centrilobularni hepatociti), ki daje citoplazmi penast videz.

Pri psih po 90 minutah neprekinjenega vdihavanja metoksiflurana štirinajst zaporednih dni niso opazili vidnih sprememb na ledvicah, v jetrih pa je prišlo do minimalnega / blagega centrilobularnega kopičenja glikogena.

V zgornjih študijah so pri podganah poročali o odmerku 396 mg/kg, pri katerem ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), pri psih pa je bil ta odmerek 153 mg/kg. Odmerki, pri katerih ni bilo mogoče opaziti neželenih učinkov, pri podganah in psih predstavljajo 0,3-kratno mejo izpostavljenosti na podlagi podatkov AUC in 0,2-kratno mejo izpostavljenosti na podlagi vrednosti C_{max} v primerjavi s predlaganim največjim kliničnim odmerkom 6 ml v enem dnevu. Ti ledvični in jetrni učinki so bili opaženi pri daljšem in ponavljajočem dajanju 14 dni, zato je skupna izpostavljenost večja od tiste, predvidene z običajno klinično uporabo zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

butilhidroksitoluen E321 (stabilizator).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Penthrox je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- en steklen vsebnik (steklenička) s pečatom, ki ga ni mogoče odtrgati brez vidnih poškodb (pakiranja po 10 kosov); kombinirano pakiranje z enim steklenim vsebnikom (stekleničko) s 3

ml zdravila Penthrox, enim inhalatorjem Penthrox in eno komoro z aktivnim ogljem (pakiranja po 1 ali 10 kosov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Po pripravi inhalatorja Penthrox znova namestite pokrovček na stekleničko z zdravilom Penthrox. Po uporabi položite uporabljeni inhalator Penthrox in uporabljeno stekleničko v priloženo plastično vrečko, jo zatesnite in ustrezno zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medical Developments NED B.V.
Strawinskylaan 1647, Tower 7
1077XX Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/18/02454/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 5. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 5. 1. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 3. 2026