

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Penthrox 99,9%, 3 ml inhalaatiohöyry, neste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 3 ml 99,9% metoksifluraania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Butyylihydroksitolueeni (E321) (0,01% w/w)

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiohöyry, neste.

Kirkas, lähes väritön, haihtuva neste, jolla on tunnusomainen hedelmän tuoksu.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean traumaan liittyvän kivun ensihoito tajuissaan olevilla aikuisilla traumapotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Penthrox-valmiste on tarkoitettu potilaan itse otettavaksi lääkevalmisteen antamiseen koulutetun henkilön valvonnassa, lääkärin, sairaanhoitajan tai ensihoitajan annettavaksi, käyttämällä kädessä pidettävää Penthrox-inhalaattoria. Valmiste inhaloidaan tarkoitukseen valmistetulla Penthrox-inhalaattorilla.

Annostus

Aikuiset

Yksi 3 ml:n Penthrox-pullo kerta-annoksena annettuna mukana toimitettavalla laitteella. Toinen 3 ml pullo käytetään vain tarvittaessa.

Penthrox-valmisteen turvallista käyttötiheyttä ei ole määritelty (ks. kohta 4.4). Seuraavaa annosteluajataulua suositellaan: korkeintaan 6 ml vuorokaudessa; annostelua peräkkäisinä päivinä ei suositella, eikä potilaan kokonaisannos saa ylittää 15 ml viikossa.

Kivunlievitys alkaa nopeasti 6–10 inhalaation jälkeen. Potilaita tulisi neuvoa inhaloimaan jaksottaisesti riittävän kivunlievityksen saavuttamiseksi. Potilaat kykenevät arvioimaan kivun voimakkuuden itse ja titraamaan inhaloitavan Penthrox-valmisteen määrän riittävän kivunlievityksen saavuttamiseksi. Yhden (3 ml) pullon sisällön inhaloiminen yhtäjaksoisesti antaa analgesian enintään 25–30 minuutiksi. Jaksottainen inhalointi voi antaa pidemmän analgesian. Potilaita tulisi neuvoa käyttämään mahdollisimman pientä annosta kivunlievityksen saavuttamiseksi (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Metoksifluraani saattaa aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, jos suositeltu annos ylitetään. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on todettu jokin kliininen tila, joka altistaa munuaisvauriolle (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Huolellista kliinistä harkintaa tulee käyttää, jos Penthrox-valmistetta on tarkoitus käyttää useammin kuin kerran 3 kuukaudessa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

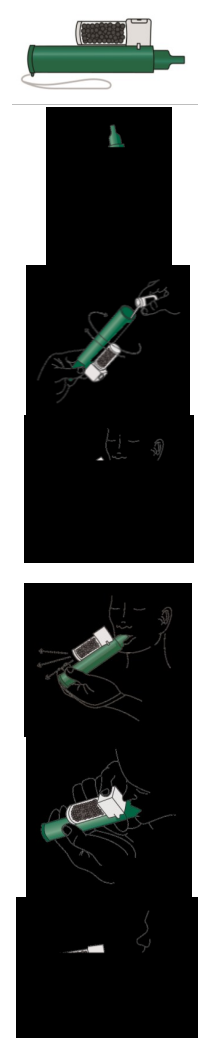
Penthrox-valmistetta ei saa käyttää lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla.

Antotapa

Inhalaatioon.

Seuraavissa kuvissa on ohjeet Penthrox-inhalaattorin valmistelusta ja valmisteen oikeasta antotavasta.

1. Varmista, että aktiivihilikkammiot on asetettu Penthrox-inhalaattorin päällä olevaan laimennusaukkoon.
2. Poista pullon korkki käsin. Vaihtoehtoisesti voit löysätä korkkia puoli kierrosta Penthrox-inhalaattorin pohjan avulla. Irrota inhalaattori pullosta ja poista korkki käsin.
3. Kallista Penthrox-inhalaattori 45° kulmaan, kaada yhden Penthrox-pullon koko sisältö inhalaattorin pohjasta sisään samalla laitetta pyöritellen.
4. Aseta rannelenkki potilaan ranteeseen. Potilas hengittää sisään suukappaleen läpi analgesian saavuttamiseksi. Muutaman ensimmäisen henkäyksen on hyvä olla kevyitä, minkä jälkeen potilas hengittää normaalisti inhalaattorin läpi.
5. Potilas hengittää ulos Penthrox-inhalaattorin läpi. Uloshengitetty höyry kulkeutuu aktiivihilikkammiot läpi, jolloin mahdollisesti uloshengitetty metoksifluraani adsorboituu.
6. Jos tarvitaan vahvempaa kivunlievitystä, potilas voi peittää aktiivihilikkammiotissa olevan laimennusaukon sormellaan käytön aikana.
7. Jos ensimmäisen pullon käytön jälkeen tarvitaan lisää kivunlievitystä, käytetään toinen pullo, jos se on saatavilla. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää toinen pullo uudesta yhdistelmäpakkauksesta. Pullo otetaan käyttöön samalla tavalla kuin ensimmäinen pullo (ohjeen vaiheet 2 ja 3). Aktiivihilikkammiotia ei tarvitse poistaa. Pane käytetty pullo mukana toimitettavaan muovipussiin.
8. Potilaita neuvotaan hengittämään jaksoittaisesti inhalaattorin kautta riittävän kivunlievityksen saavuttamiseksi. Yhtäjaksoinen hengittäminen inhalaattorin kautta lyhentää käyttöaikaa. Potilaan tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta, jolla saavutetaan



kivunlievitys.

9. Pane Penthrox-pullon korkki takaisin paikoilleen. Pane käytetty Penthrox-inhalaattori ja käytetty pullo sinetöitävään muovipussiin ja hävitä asianmukaisesti (ks. kohta 6.6).



Lääkärin, sairaanhoitajan, ensihoitajan tai Penthrox-valmisteen antamiseen koulutetun henkilön on annettava potilaalle pakkausseloste ja selitettävä se hänelle.

4.3 Vasta-aiheet

Käyttö anestesia-aineena.

Yliherkkyys metoksifluraanille, jollekin fluoripitoiselle anestesia-aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maligni hypertermia: potilaat, joilla on tiedossa oleva tai geneettinen alttius malignille hypertermialle.

Potilaat, joilla on anamneesissa tai sukuanamneesissa tiedossa olevia vaikeita haittavaikutuksia inhaloitavien anestesia-aineiden annon jälkeen.

Potilaat, joilla on anamneesissa maksavaurion merkkejä aiemman metoksifluraanin käytön tai halogenoidulla hiilivedyllä toteutetun anestesian jälkeen.

Kliinisesti merkittävä munuaisten vajaatoiminta.

Tajunnan tason muutos mistä tahansa syystä, mm. päävamma, huumeet, lääkkeet tai alkoholi.

Kliinisesti todettu epästabili kardiovaskulaarinen tila.

Kliinisesti todettu hengityslama.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaissairaus

Jotta Penthrox-valmisteen turvallinen käyttö analgeettina voidaan varmistaa, tulee noudattaa seuraavia varotoimia.

- Käytä pienintä tehokkainta annosta kivun hallintaan
- Käytä varoen iäkkäillä potilailla tai muilla potilailla, joilla on tiedossa olevia munuaissairausten riskitekijöitä.
- Käytä varoen potilailla, joilla on todettu jokin kliininen tila, joka voi altistaa munuaisvauriolle.

Metoksifluraani aiheuttaa huomattavaa munuaistoksisuutta suurina annoksina. Munuaistoksisuuden katsotaan liittyvän epäorgaanisiin fluoridi-ioneihin, jotka ovat lääkeaineen aineenvaihduntatuotteita. Kun lääkettä annetaan ohjeiden mukaan, käyttöaiheena analgesia, 3 ml kerta-annos metoksifluraania johtaa epäorgaanisten fluoridi-ionien alle 10 mikromol/l pitoisuuksiin seerumissa. Kun metoksifluraania aiemmin käytettiin anestesia-aineena, se aiheutti suurina annoksina huomattavaa munuaistoksisuutta, jonka pääteltiin esiintyvän silloin, kun epäorgaanisten fluoridi-ionien pitoisuus seerumissa oli yli 40 mikromol/l. Munuaistoksisuus liittyy myös aineenvaihduntanopeuteen. Tekijät, jotka nopeuttavat aineenvaihduntaa, kuten maksaentsyymejä indusoivat lääkeaineet, voivat siten suurentaa metoksifluraanin toksisuusriskiä. Riski on suurentunut myös niillä ryhmillä, joiden geneettinen variaatio voi johtaa nopeaan metaboliaan (ks. kohta 4.5).

Maksasairaus

Metoksifluraani metaboloituu maksassa, joten suurentunut altistus voi maksan vajaatoimintapotilailla aiheuttaa toksisuutta. Penthrox-valmistetta ei saa käyttää potilailla, joilla on anamneesissa maksavaurion merkkejä aiemman metoksifluraanin käytön tai halogenoidulla hiilivedyllä toteutetun anestesian jälkeen (ks. kohta 4.3). Penthrox-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on perussairautena jokin maksasairaus tai joilla on maksan vajaatoiminnan riski (kuten entsyymi-induktori – ks. myös kohta 4.5).

On raportoitu, että aiempi altistus halogenoiduille hiilivetyanesteeteille (mukaan lukien metoksifluraanille, kun sitä aiemmin käytettiin anestesia-aineena), varsinkin jos annosväli on alle 3 kk, voi suurentaa maksavaurion todennäköisyyttä.

Huolellista kliinistä harkintaa on käytettävä, jos Penthrox-valmistetta on tarkoitus käyttää useammin kuin kerran kolmessa kuukaudessa.

Sydän- ja verisuonijärjestelmän lamaantuminen / käyttö iäkkäillä potilailla

Mahdolliset vaikutukset verenpaineeseen ja syketiheyteen ovat tunnettuja luokkavaikutuksia, metoksifluraanille (kun sitä on käytetty suurina annoksina anestesiassa) ja muille anestesia-aineille. Ne eivät ilmeisesti ole merkitseviä analgeettisilla annoksilla. Analgeettina annetun metoksifluraanin vaikutus systoliseen verenpaineeseen eri ikäryhmissä ei noudata mitään erityistä kaavaa. Riski voi kuitenkin olla suurempi iäkkäillä potilailla, joilla on hypotensio ja bradykardia, joten varovaisuutta on noudatettava heillä mahdollisen verenpaineen alenemisen vuoksi.

Keskushermostovaikutukset

Tunnettuihin luokkavaikutuksiin kuuluvat myös sekundaariset farmakodynaamiset vaikutukset, mm. mahdolliset keskushermostovaikutukset kuten sedaatio, euforia, muistinmenetyt, vaikutukset keskittymiskykyyn, sensorimotorisen koordinaation muutokset ja mielialan muutokset. Metoksifluraanin ottamista itse analgeettisina annoksina rajoittavat keskushermostovaikutukset kuten sedaatio. Vaikkakin keskushermostovaikutusten mahdollisuutta voidaan pitää väärinkäytön riskitekijänä, tätä koskevat markkinoille tulon jälkeiset raportit ovat hyvin harvinaisia.

Hengityslama

Hengityslamaa on raportoitu myös kivun lievitykseen käytettävillä annoksilla (kohta 4.8). Potilaan hengitystä on seurattava hengityslaman ja hypoksian riskin vuoksi.

Tiheästi toistuva käyttö

Koska Penthrox-valmisteen annokseen (ks. kohta 4.2) ja kivunlievityksen kestoon liittyy rajoituksia, Penthrox ei sovellu käytettäväksi läpilyöntikivun/kivun pahenemisen hoitoon potilailla, joilla on kroonisia kiputiloja. Penthrox ei myöskään sovellu käytettäväksi traumaan liittyvän kivun lievitykseen lähekkäin toistuvina ajankohtina samalla potilaalla.

Butyylihydroksitolueeni

Penthrox sisältää apuaineena butyylihydroksitolueenia (E321), joka on stabilointiaine. Butyylihydroksitolueeni voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketushottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä. Ks. kohta 6.1.

Työperäinen altistus

Terveystuotohenkilöstölle, jotka altistuvat Penthrox-inhalaattoreita käyttäville potilaille säännöllisesti, on tiedotettava asiaankuuluvista, inhaloitaviin lääkeaineisiin liittyvistä työterveys- ja turvallisuusohjeista. Työperäisen metoksifluraanialtistuksen vähentämiseksi Penthrox-inhalaattoria on aina käytettävä aktiivihiihikammion kanssa, joka adsorboi uloshengitysilman metoksifluraania. Jos Penthrox-inhalaattoria käytetään useamman kerran ilman aktiivihiihikammiota, riski suurenee.

Lääkeaineelle altistuneella synnytysosaston henkilöstöllä on ilmoitettu maksaentsyymiarvojen, veren ureatypen ja seerumin virtsahappopitoisuuden suurenemista, kun metoksifluraania aiemmin käytettiin obstetrisilla potilailla synnytyksen aikana.

Penthrox-valmisteele altistuneella terveydenhuoltohenkilöstöllä on ilmoitettu ei-vakavia ja ohimeneviä reaktioita, kuten huimausta, päänsärkyä, pahoinvointia tai huonovointisuutta, ja myös metoksisfluraanin tai muiden ainesosien aiheuttamia yliherkkyysoireita. Metoksisfluraanialtistuksen mittauksissa sairaalahenkilöstöllä todetut pitoisuudet olivat merkittävästi munuaistoksisuutta aiheuttavia pitoisuuksia pienempiä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metoksisfluraani metaboloituu CYP450-entsyymien kautta, etenkin CYP2E1:n, CYP2B6:n ja jossakin määrin CYP2A6:n kautta. On mahdollista, että entsyymejä indusoivat aineet (kuten CYP2E1:n tapauksessa alkoholi tai isoniatsidi, CYP2A6:n tapauksessa fenobarbitaali tai rifampisiini ja CYP2B6:n tapauksessa karbamatsipiini, efavirensi, rifampisiini tai nevirapiini), jotka nopeuttavat metoksisfluraanin metaboliaa, voivat voimistaa sen mahdollista toksisuutta. Näiden aineiden käyttöä samanaikaisesti metoksisfluraanin kanssa on vältettävä.

Metoksisfluraanin samanaikaista käyttöä tunnetusti munuaistoksisten lääkkeiden (esim. varjoaineet ja jotkin antibiootit) kanssa on vältettävä, sillä additiivinen vaikutus munuaistoksisuuteen on mahdollinen. Antibiootteja, joilla on tunnetusti munuaistoksista potentiaalia, ovat mm. tetrasykliini, gentamisiini, kolistiini, polymyksiini B ja amfoterisiini B. On suositeltavaa välttää sevofluraani-anestesian käyttöä metoksisfluraani-analgesian jälkeen, sillä sevofluraani suurentaa seerumin fluoridipitoisuuksia, ja metoksisfluraanin munuaistoksisuus liittyy suurentuneeseen seerumin fluoridipitoisuuteen.

Muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. opioidit, sedatiivit tai uni- tai nukahtamislääkkeet, yleisanesteeetit, fentiatsiinit, rauhoittavat lääkkeet, luustolihasrelaksantit, sedatiiviset antihistamiinit ja alkoholi) samanaikainen käyttö Penthrox-valmisteen kanssa saattaa aiheuttaa additiivisia keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Jos opioideja käytetään samanaikaisesti Penthrox-valmisteen kanssa, potilasta on seurattava tarkoin, kuten tavallisestikin opioidien käytön yhteydessä.

Kun metoksisfluraania käytettiin anestesiaan suuremmilla 40–60 ml annoksilla, on raportoitu seuraavaa:

- a) Lääkeaineinteraktioita maksaentsyymejä indusoivien aineiden (esim. barbituraattien) kanssa, jotka nopeuttivat metoksisfluraanin metaboliaa ja johtivat muutamaan raportoituun munuaistoksisuustapaukseen. Ei ole riittävästi tietoa osoittamaan, voiko entsyymien induktio johtaa maksavaurioon analgeettisen metoksisfluraaniannoksen jälkeen.
- b) Munuaisten verenkierron hidastumista ja siten odotettavissa olevaa munuaisvaikutusten tehostumista käytettynä yhdessä sydämen minuuttitilavuutta pienentävien lääkkeiden (esim. barbituraattien) kanssa.
- c) Sydämen toimintaa lamaava luokkavaikutus, jota muut sydämen toimintaa lamaavat aineet (esim. laskimoon sydänleikkauksen aikana annettu praktololi) voivat voimistaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Metoksisfluraanin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Rajalliset tiedot eläintutkimuksista eivät viittaa siihen, että lääkeaine vaikuttaisi siittiöiden morfologiaan.

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. (ks. kohta 5.3). Kun metoksisfluraania käytettiin obstetriseen kivunlievitykseen raskaana olevilla naisilla, raportoitiin yksi tapaus, jossa vastasyntyneellä oli suuriin metoksisfluraanipitoisuuksiin liittyvä hengityslama. Kun metoksisfluraania käytettiin pieninä pitoisuuksina tai suurempien pitoisuuksien kesto pidettiin lyhyenä suositusannostuksen mukaisesti, metoksisfluraanin sikiövaikutukset olivat vähäiset. Äidille annettusta

metoksifluraanikivunlievityksestä johtuneita sikiökomplikaatioita ei ilmoitettu missään obstetrissa kivunlievitystä koskeneissa tutkimuksissa.

Kuten kaikkien lääkkeiden kanssa, varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta raskauden aikana, erityisesti ensimmäisellä kolmanneksella.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa metoksifluraanin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta on noudatettava, jos metoksifluraania annetaan imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Metoksifluraani voi vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Metoksifluraanin antamisesta voi seurata huimausta, unisuutta ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8).

Potilaille on kerrottava, että heidän ei pidä ajaa eikä käyttää koneita, jos heillä esiintyy uneliaisuutta tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleiset ei-vakavat reaktiot ovat keskushermostoon kohdistuvia reaktioita kuten huimausta ja uneliaisuutta, ja ne korjautuvat yleensä helposti.

Haittavaikutustaulukko

Metoksifluraanin käyttöön on liittynyt vakavaa annokseen liittyvää munuaistoksisuutta vain, kun lääkeainetta on käytetty yleisanestesiassa suurina annoksina pitkiä aikoja. Metoksifluraania ei tästä syystä enää käytetä anestesiassa. Ks. kohta 4.4, munuaissairaus. Pentrox-valmisteen suositeltua enimmäisannosta ei siksi saa ylittää.

Seuraavassa taulukossa on seuraavan tyyppisiä haittavaikutuksia:

- kliinisissä, kivunlievityskäyttöä selvittäneissä Pentrox-tutkimuksissa havaitut vaikutukset
- markkinoille tulon jälkeen metoksifluraanin kivunlievityskäytössä havaitut vaikutukset
- haittavaikutukset, joita on yhdistetty metoksifluraanin käyttöön kivunlievityksessä markkinoilletulon jälkeen ja tieteellisessä kirjallisuudessa.

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Lisääntynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Euforinen mieliala	Ahdistuneisuus Masennus Tarkkaavaisuuden häiriöt Sopimaton käytös Verbigeratio	Affektien labiilius [^] Kiihtyneisyys [^] Sekavuustila [^] Dissosiaatio [^] Levottomuus [^]
Hermosto	Huimaus	Päänsärky Uneliaisuus Makuhäiriö	Muistinmenetykset Dysartria Parestesiat Perifeerinen sensorinen neuropatia	Tajunnan tason muutos [^] Nystagmus [^]
Silmät			Näköhäiriö	
Verisuonisto			Punastuminen Hypertensio Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä		Tukehtumisen tunne [^] Hypoksia [^] Hengityslama [^]
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi	Suun kuivuus Epämukava tunne suussa Suun kutina Runsas syljeneritys Oksentelu	
Maksa ja sappi				Maksan vajaatoiminta* Maksatulehdus* Ikterus [^] Maksavaurio [^]
Iho ja ihonalainen kudos			Voimakas hikoilu	
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisten vajaatoiminta [^]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Päihtynyt olo	Väsymys Poikkeava olo Vilunväristykset Rentoutumisen tunne	
Tutkimukset				Maksaentsyymi-arvojen kohoaminen [^] Suurentunut veren ureapitoisuus Suurentunut veren virtsahappopitoisuus [^] Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus [^]

*Yksittäisiä markkinoilletulon jälkeisiä raportteja metoksisfluraanin kipulääkekäytön yhteydessä

^Muut tapahtumat, joita on yhdistetty metoksifluraanin käyttöön kivunlievityksessä markkinoilletulon jälkeen ja tieteellisessä kirjallisuudessa

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen yhteydessä saattaa esiintyä anesteettisia vaikutuksia, joiden merkkejä ovat liiallinen uneliaisuus (mukaan lukien tajunnan menetys), verenpaineen lasku, hengityslama, kalpeus ja lihasrelaksaatio. Kun Pentrox-valmisteen käyttö lopetetaan, tällaiset yliannostuksen oireet korjaantuvat yleensä nopeasti, eikä muita interventioita yleensä tarvita. Sydämen ja hengityksen toimintaa voidaan kuitenkin tukea tarpeen mukaan. Suuret metoksifluraaniannokset aiheuttavat annokseen liittyvää munuaistoksisuutta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa virtsaneritys on runsasta, on esiintynyt useita tunteja tai vuorokausia suurten analgeettisten tai anesteettisten metoksifluraani-toistuvaisannosten annon jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, muut analgeetit ja antipyreetit, ATC-koodi: N02BG09.

Vaikutusmekanismi

Metoksifluraanin analgeettisten vaikutusten mekanismia ei ole selvitetty täysin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Metoksifluraani kuuluu fluoripitoisiin hiilivetyihin, jotka ovat anestesiakaasuja. Pieninä pitoisuuksina inhaloituna lääkeaineen vaikutus on tajuissaan olevalla potilaalla analgeettinen. Kun valmistetta käytetään analgeettisina hoitoannoksina kivunlievitykseen, verenpaine voi laskea jonkin verran, minkä yhteydessä voi esiintyä bradykardiaa. Sydämen rytmi pysyy yleensä säännöllisenä, mutta uneliaisuutta voi esiintyä. Metoksifluraani herkistää sydänlihasta adrenaliinille vain minimaalisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pentrox-valmisteen teho ja turvallisuus osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa akuutin kivun hoidossa päivystykseen saapuvilla potilailla, joilla oli vähäinen trauma. Tutkimukseen rekrytoitiin 300 potilasta (151 sai metoksifluraania ja 149 lumelääkettä, suhde 1:1). Tutkimukseen soveltuivat potilaat, joiden kipupisteet olivat numeerisella NRS-kipumittarilla $\geq 4 - \leq 7$. Lähtötilanteen kipukeskiarvot VAS-janalla (Visual Analogue Scale) olivat metoksifluraani- (64,8) ja lumeryhmässä (64,0) samaa luokkaa. Ensisijainen tehomuuttuja, VAS-kipupistemäärän estimoitu keskimuutos lähtötilanteesta 5 min, 10 min, 15 min ja 20 min kohdalle, oli metoksifluraaniryhmässä suurempi (-23,1, -28,9, -34,0 ja -35,0) kuin lumeryhmässä (-11,3, -14,8, -15,5 ja -19,0). Yleensä ottaen metoksifluraani- ja lumeryhmän välillä oli erittäin merkitsevä ero (estimoitu hoitovaikutus -15,1; 95% CI -19,2, -11,0; $p < 0,0001$). Suurin hoitovaikutus havaittiin 15 minuutin kohdalla (estimoitu hoitovaikutus -18,5). Tehtiin analyysi, jossa vasteen määritelmänä oli vähintään 30% koheneminen lähtötilanteesta VAS-kipujanalla. Tämän analyysin tulosten mukaan vasteen saaneiden potilaiden osuus 5, 10, 15 ja 20 min kohdalla oli

metoksifluraaniryhmässä merkitsevästi suurempi (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) kuin lumeryhmässä (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), ja p-arvo oli < 0,0001 kunakin ajankohtana. Metoksifluraaniryhmässä yhteensä 126 potilasta (84,6%) koki kivunlievityksen alkavan 1–10 inhalaation jälkeen, kun lumeryhmässä vastaava luku oli 76 potilasta (51%).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Metoksifluraanin jakautumiskertoimet ovat:

- vesi/kaasu- jakautumiskerroin 4,5,
- veri/kaasu- jakautumiskerroin 13
- öljy/kaasu- jakautumiskerroin 825.

Metoksifluraani kulkeutuu keuhkoihin höyrynä ja siirtyy nopeasti vereen, minkä vuoksi analgeettinen vaikutus alkaa nopeasti. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa keskimääräiset plasman pitoisuus-aikakäyrät osoittivat plasman metoksifluraanipitoisuuksien suurenevan erittäin nopeasti. Tunnin aikana jaksottaisesti inhaloidun 3 ml:n kerta-annoksen jälkeen metoksifluraanin profiili valtimoissa oli seuraava: t_{max} saavutettiin 0,25 tunnissa (vaihteluväli 0,08–0,75 tuntia), C_{max} oli 32,39 µg/ml (keskihajonta 13,546 µg/ml, variaatiokerroin 41,8%) ja AUC oli 28,95 h.µg/ml (vaihteluväli 12,3–52,6 h.µg/ml).

Jakautuminen

Metoksifluraanilla on suuri öljy/kaasu-jakautumiskerroin, joten se on hyvin lipofiilinen.

Metoksifluraanilla on suuri taipumus diffundoitua rasvakudokseen, johon se varastoituu ja josta se vapautuu hitaasti vuorokausien ajan.

Biotransformaatio

Metoksifluraani biotransformoituu ihmisellä. Metoksifluraani metaboloituu deklorinaation ja o-demetylaation kautta maksassa CYP450-välitteisesti, etenkin CYP2E1:n, CYP2B6:n ja CYP2A6:n kautta. Metoksifluraani metaboloituu vapaaksi fluoridiksi, oksaalihapoksi, difluorometoksietikkahapoksi ja dikloorietikkahapoksi. Sekä vapaa fluoridi että oksaalihappo voivat aiheuttaa munuaisvaurioita suurempina pitoisuuksina kuin mitä analgeettisen kerta-annoksen käytöllä voidaan saavuttaa. Metoksifluraani on alttiimpi metaboloitumaan kuin muut halogenoidut metyylietylieetterit ja diffundoituu herkemmin rasvakudokseen. Metoksifluraani vapautuu hitaasti tästä varastostaan ja on saatavilla biotransformaation monien vuorokausien ajan.

Eliminaatio

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa terveet vapaaehtoiset saivat inhalaationa 3 ml metoksifluraania yhden tunnin aikana, plasman keskimääräiset metoksifluraanipitoisuus-aikakäyrät saavuttivat valtimoissa ja laskimoissa huippuarvon varhaisessa vaiheessa, minkä jälkeen lääke eliminoitui plasmasta nopeasti ja metoksifluraanipitoisuudet laskimoissa palasivat lähtötasolle 24 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta. Epäorgaanisen fluoridimetaboliitin pitoisuudet valtimoissa ja laskimoissa suurensivat metoksifluraanipitoisuuksia hitaammin (t_{max} -mediaani oli 1,5 tuntia) ja poistuivat plasmasta vähitellen, ja laskimoissa merkittävän suuria pitoisuuksia oli mitattavissa plasmasta vielä 48 tunnin kuluttua metoksifluraanin antamisesta. Tunnin aikana jaksottaisesti inhaloidun 3 ml:n kerta-annoksen jälkeen metoksifluraanin puoliintumisajan mediaani laskimoissa oli 3,16 tuntia (vaihteluväli 1,06–7,89 tuntia) ja epäorgaanisen fluoridin 33,30 tuntia (vaihteluväli 23,50–51,20 tuntia). Metoksifluraanin ja epäorgaanisen fluoridin farmakokineettisissä profileissa esiintyi huomattavaa yksilöiden välistä vaihtelua. Noin 60% otetusta metoksifluraanista erittyy virtsaan orgaanisena fluorina, fluoridina ja oksaalihappona; loppuosa poistuu uloshengityksessä muuttumattomana tai hiilidioksidina. Korkeampi fluoridin huippupitoisuus veressä saatetaan saavuttaa lihavilla ja iäkkäillä aiemmin kuin muilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Ames-tutkimuksen (*in vitro*) ja rotille tehdyn mikrotuma kokeiden (*in vivo*) perusteella metoksisfluraania ei pidetty mutageenisena.

Ei ole selkeää näyttöä siitä, onko metoksisfluraanilla karsinogeenista ominaisuuksia. Lisäksi potentiaalista riskiä pienentää se, että Penthrox-valmiste on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten tai lyhytkestoiseen jaksoittaiseen käyttöön.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Metoksisfluraani ei vaikuta hiiren siittiöihin. Hiirille ja rotilla toteutetuissa tutkimuksissa metoksisfluraani läpäisi istukan, mutta näyttöä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta ei havaittu. Sikiönkehityksen hidastumista (sikiön painon laskua ja luutumisen heikentymistä) havaittiin 9 vrk kestäneen toistuvan annostelun jälkeen. Annostasoa, jolla ei havaittu alkion- ja sikiönkehitykseen liittyviä haittavaikutuksia (NOAEL), oli hiirillä 0,006% (104 mg/kg) – 4 h/vrk ja rotilla lähes 0,01% (245 mg/kg) – 8 h/vrk. Hiiren ja rotan NOAEL-arvot vastaavat mg/kg-suhteen perusteella 1–2-kertaista marginaalia ja mg/m²-suhteen perusteella 0,1–0,3-kertaista marginaalia vs. ehdotettu kliininen enimmäisannos. Penthrox-valmistetta ei ole tarkoitettu päivittäiseen käyttöön, joten sikiönkehityksen hidastumisriskin katsotaan olevan hyvin pieni.

Eläimillä (myös kädellisillä) toteutetut julkaistut tutkimukset kevyeen tai keskisyvään anestesiaan johtavilla annoksilla viittaavat siihen, että anesteettien käyttö aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeenin aikana aiheuttaa kehittyvissä aivoissa solukatoa, johon voi liittyä pitkäkestoisia kognitiivisia vaurioita. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Vaikutukset munuaisiin ja maksaan

Suurten anesteettisten metoksisfluraaniannosten yhtäjaksoiseen antamiseen rotille on liittynyt munuaistiehyiden kuoliota ja mitokondriaalista turpoamista. Metoksisfluraanin toistuvaan jaksoittaiseen tai yhtäjaksoiseen antamiseen subanesteettisilla pitoisuuksilla on liittynyt rajoittuneita, yleisesti korjautuvia maksamuutoksia (rasvametamorfoosi, koholla oleva ALAT/ASAT) useilla lajeilla.

Rotilla, joille annettiin 6 tunnin yhtäjaksoinen metoksisfluraani-inhalaatio 14 perättäisenä päivänä, munuaisiin liittyvät löydökset rajoittuivat kortikaalisten tubulusten vakuolisoitumiseen. Maksaan liittyvät löydökset rajoittuivat vähäiseen/lievään sytoplasman sentrilobulaarisen vakuolisoitumisen laajenemiseen (sentrilobulaariset hepatosyytit), mikä teki sytoplasmasta vaahtomaisen näköistä.

Koirilla, joille annettiin yhtäjaksoinen 90 minuutin metoksisfluraani-inhalaatio 14 perättäisenä päivänä, ei havaittu merkittäviä munuaislöydöksiä. Maksassa havaittiin vähäisiä/lieviä sentrilobulaarisia glykokeenikertymiä.

Edellä mainituissa tutkimuksissa rotan NOAEL-arvo oli 396 mg/kg ja koiran NOAEL-arvo 153 mg/kg. Rotan ja koiran NOAEL-arvot vastaavat AUC-tietojen perusteella 0,3-kertaista altistusmarginaalia ja C_{max}-arvojen perusteella 0,2-kertaista altistusmarginaalia verrattuna ehdotettuun kliiniseen enimmäisannokseen, joka on 6 ml päivässä. Näitä munuaisiin ja maksaan kohdistuvia vaikutuksia havaittiin kuitenkin 14 päivän aikana annetun pitkäkestoisen ja toistuvan annon yhteydessä, joten kokonaisaltistumistasot ylittävät valmisteeseen normaalista kliinisestä käytöstä odotettavasti aiheutuvat tasot.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyylihydroksitolueeni E321 (stabilointiaine).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Penthrox toimitetaan seuraavissa pakkauksissa:

- Pullo, jossa avaamattomuuden osoittava repäisysinetti (10 kpl pakkaukset)
- Yhdistelmäpakkaus, jossa yksi 3 ml:n Penthrox-pullo, yksi Penthrox-inhalaattori ja yksi aktiivihiilikammio (1 tai 10 kpl pakkaukset)

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kun Penthrox-inhalaattori on ladattu, pane Penthrox-pullon korkki takaisin paikoilleen. Käytön jälkeen pane käytetty Penthrox-inhalaattori ja käytetty pullo mukana toimitettavaan muovipussiin, sinetöi muovipussi ja hävitä asianmukaisesti, paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medical Developments NED B.V.
Strawinskyiaan 411, WTC Tower A
1077 XX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34782

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2018 / 11.12.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pentrox 99,9%, 3 ml inhalationsånga, vätska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje flaska innehåller 3 ml metoxifluran 99,9%.

Hjälpämnen med känd effekt: Butylhydroxitoluen (E321) (0,01 % v/v)

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationsånga, vätska.

Klar, nästan färglös, flyktig vätska, med en karakteristisk fruktig lukt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut lindring av måttlig till svår smärta vid trauma och associerad smärta hos vuxna patienter som är vid medvetande.

4.2 Dosering och administreringsätt

Pentrox ska självadministreras med hjälp av den medföljande Pentrox-inhalatorn under övervakning av en person utbildad i dess administrering såsom läkare, sjuksköterska eller ambulanspersonal. Inhaleras genom den specialanpassade Pentrox-inhalatorn.

Dosering

Vuxna

En 3 ml flaska som en engångsdos, administrerad med den medföljande inhalatorn. En andra flaska ska endast användas vid behov.

Hur ofta Pentrox kan användas ur säkerhetavseende är inte fastställt (se avsnitt 4.4).

Följande administreringsschema rekommenderas:

Inte mer än 6 ml under en dag. Administrering efterföljande dagar rekommenderas inte. Den totala dosen till en patient under en vecka ska inte överskrida 15 ml.

Smärtlindring inträffar snabbt och uppkommer efter 6-10 inhalationer. Patienter ska instrueras att inhalera intermittent för att uppnå adekvat smärtlindring. Patienter kan bedöma sina egen smärtnivå och titrera den mängd av Pentrox som ska inhaleras för adekvat smärtkontroll. Kontinuerlig inhalation av en 3 ml flaska ger smärtlindring i upp till 25-30 minuter. Intermittent inhalation kan ge längre tids smärtlindring. Patienter ska rådats att använda lägsta möjliga dos för att uppnå smärtlindring (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Metoxifluran kan orsaka njursvikt om den rekommenderade dosen överskrids. Försiktighet ska iaktas för patienter diagnostiserade med kliniska tillstånd som kan predisponera för njurskada (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Noggrann klinisk bedömning ska utföras när Pentrox ska användas oftare än en gång var 3:e månad (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

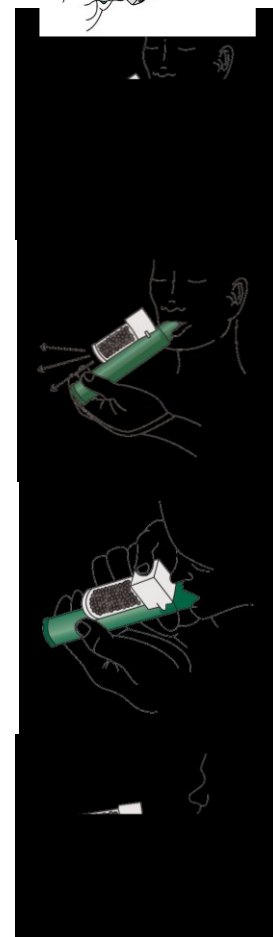
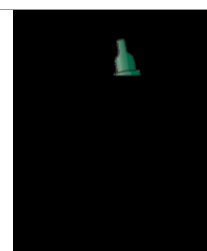
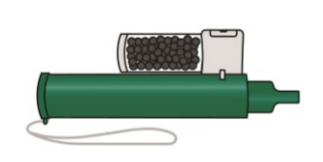
Pentrox ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Administreringssätt

För inhalation.

Instruktioner om förberedelse av Pentrox-inhalatorn och korrekt administrering finns i figurerna nedan.

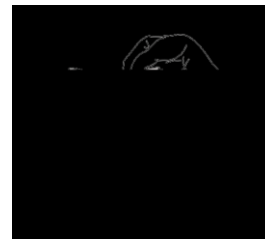
1. Kontrollera att behållaren med aktivt kol är monterad i hålet upptill på Pentrox-inhalatorn.
2. Ta bort locket på flaskan för hand. Använd alternativt basen på Pentrox-inhalatorn för att lossa locket ett ½ varv. Ta bort inhalatorn från flaskan och ta bort locket för hand.
3. Luta Pentrox-inhalatorn i 45° vinkel och håll allt innehåll i en flaska med Pentrox i basen på inhalatorn samtidigt som du roterar.
4. Placera handledsremmen runt patientens handled. Patienten andas in och ut Pentrox genom munstycket för att erhålla smärtlindring. De första andetagerna ska vara försiktiga och därefter ska patienten andas normalt genom inhalatorn.
5. Patienten andas ut i Pentrox-inhalatorn. Den utandade ångan passerar genom behållaren med aktivt kol för att adsorbera utandad metoxifluran.
6. Om kraftigare smärtlindring krävs kan patienten täcka hålet på behållaren med aktivt kol med ett finger under användning.
7. Om ytterligare smärtlindring krävs efter användning av den första flaskan, kan en andra flaska användas om en sådan tillhandahålls i förpackningen. Alternativt, använd en andra flaska från en ny kombinationsförpackning. Använd den på samma sätt som den första flaskan i steg 2 och 3.



Behållaren med aktivt kol behöver inte tas bort.
Lägg den använda flaskan i den medföljande plastpåsen.

8. Patienten ska instrueras att andas in intermittent för att uppnå adekvat smärtlindring. Kontinuerlig inhalation minskar användningstiden. Minsta dos för att uppnå smärtlindring ska administreras.

9. Sätt tillbaka locket på flaskan med Pentrox. Placera den använda Pentrox-inhalatorn och den använda flaskan i en förseglad plastpåse och kassera den på ett ansvarsfullt sätt (se avsnitt 6.6).



Läkaren, sjuksköterskan, ambulanspersonalen eller person utbildad i administrering av Pentrox måste ge bipacksedeln till patienten och förklara den för patienten.

4.3 Kontraindikationer

Användning som ett anestesimedel.

Överkänslighet mot metoxifluran, fluorerade anestetika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Malign hypertermi: patienter med känd eller genetiskt misstänkt känslighet mot malign hypertermi.

Patienter med en anamnes på eller patienter med en känd familjeanamnes på allvarliga biverkningar efter administrering av inhalerade anestetika.

Patienter som tidigare har visat tecken på leverskada efter tidigare användning av metoxifluran eller anestesimedel med halogenerade kolväten.

Kliniskt betydelsefull nedsatt njurfunktion.

Förändrad medvetandegrad oavsett orsak inklusive huvudskada, droger eller alkohol.

Kardiovaskulär instabilitet.

Andningsdepression.

4.4 Varningar och försiktighet

Njursjukdom

Följande försiktighetsåtgärder ska iaktas för att säkerställa säker användning av Pentrox som smärtstillande medel.

- Använd den lägsta effektiva dosen för att kontrollera smärta.
- Används med försiktighet till äldre eller andra patienter med kända riskfaktorer för njursjukdom.
- Används med försiktighet till patienter diagnostiserade med kliniska tillstånd som kan predisponera för njurskada.

Metoxifluran leder till signifikant nefrotoxicitet vid höga doser. Nefrotoxicitet tros vara associerad med oorganiska fluoridjoner, en metabol nedbrytningsprodukt. Vid administrering enligt anvisning för den smärtlindrande indikationen, producerar en engångsdos om 3 ml metoxifluran serumnivåer av oorganiska fluoridjoner under 10 mikromol/l. Förr, vid användning som ett anestetiskt preparat,

orsakade metoxifluran i höga doser signifikant nefrotoxicitet, som fastställdes uppkomma vid serumnivåer av oorganiska fluoridjoner över 40 mikromol/l. Nefrotoxicitet har också samband med metabolismhastighet. Således kan faktorer som ökar metabolismhastigheten såsom läkemedel som inducerar leverenzymerna öka risken för toxicitet med metoxifluran liksom undergrupper av personer med genetiska variationer som kan leda till snabbare metabolism (se avsnitt 4.5).

Leversjukdom

Metoxifluran metaboliseras i levern och därför kan ökad exponering hos patienter med nedsatt leverfunktion leda till toxicitet. Pentrox får inte användas till patienter som tidigare har visat tecken på leverskada efter tidigare användning av metoxifluran eller anestesimedel med halogenerade kolväten (se avsnitt 4.3). Pentrox ska användas med försiktighet till patienter med underliggande leversjukdomar eller med risk för nedsatt leverfunktion (såsom enzyminducerare – se även avsnitt 4.5).

Det har rapporterats att tidigare exponering för anestesimedel med halogenerade kolväten (inklusive metoxifluran när det förr användes som anestesipreparat), särskilt om intervallet understiger 3 månader, kan öka risken för leverskada.

Noggrann klinisk bedömning ska utföras när Pentrox ska användas oftare än en gång var 3:e månad.

Kardiovaskulär depression/användning till äldre

Eventuella effekter på blodtryck och hjärtfrekvens är kända klasseffekter vid höga doser metoxifluran som används vid anestesi och i andra anestetika. De tycks inte vara signifikanta vid de smärtstillande doserna. Det finns inget särskilt mönster för patienternas systoliska blodtrycksnivåer efter administrering av metoxifluran som ett smärtstillande medel för alla åldersgrupper. Men eftersom risken eventuellt kan vara förhöjd hos äldre personer med hypotoni och bradykardi ska försiktighet iaktas hos äldre på grund av eventuell blodtryckssänkning.

Effekter på centrala nervsystemet (CNS)

Sekundära, farmakodynamiska effekter inklusive eventuella CNS-effekter såsom sederig, eufori, amnesi, koncentrationsförmåga, förändrad sensorimotorisk koordination och humörförändring är också kända klasseffekter. Självadministrering av metoxifluran i smärtstillande doser begränsas av uppkomsten av CNS-effekter, såsom sederig. Risken för CNS-effekter kan ses som en riskfaktor för eventuellt missbruk, men rapporter efter godkännande för försäljning är mycket sällsynta.

Andningsdepression

Andningsdepression har även rapporterats efter smärtstillande dosering (avsnitt 4.8). Andningen ska övervakas på grund av risken för andningsdepression och hypoxi.

Frekvent upprepad användning

På grund av dosbegränsningar av Pentrox (se avsnitt 4.2) och smärtlindringens varaktighet är det inte lämpligt att ge Pentrox för smärtlindring vid genombrottssmärta/försämringar av kroniska smärttillstånd. Pentrox är inte heller lämpligt för lindring av traumarelaterad smärta vid täta återkommande episoder hos samma patient.

Butylhydroxitoluen

Pentrox innehåller hjälpämnet butylhydroxitoluen (E321), ett stabiliseringsämne. Butylerat hydroxitoluen kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontaktdermatit) eller irritation i ögon och på slemhinnor. Se avsnitt 6.1.

Yrkesexponering

Hälsa- och sjukvårdspersonal som regelbundet exponeras för patienter som använder Pentrox-inhalatorer ska känna till relevanta hälso- och säkerhetsriktlinjer vid användning av inhalationspreparat. För att minska yrkesexponering för metoxifluran ska Pentrox-inhalatorn alltid användas med behållaren med aktivt kol som adsorberar utandad metoxifluran. Flera användningar av Pentrox-inhalatorn utan behållaren med aktivt kol utgör en ytterligare risk.

Ökning av leverenzymerna, blodurea och urinsyra i serum har rapporterats hos personal på en förlossningsavdelning när metoxifluran förr användes till förlossningspatienter vid tiden för värkarbete och förlossning.

Icke-allvarliga och övergående reaktioner såsom yrsel, huvudvärk, illamående eller sjukdomskänsla samt överkänslighetsreaktioner mot metoxifluran eller något av de andra innehållsämnen har rapporterats hos hälso- och sjukvårdspersonal som exponerats för Pentrox. Mätning av exponeringen för metoxifluran hos hälso- och sjukvårdspersonal visade signifikant lägre nivåer än de som associeras med nefrotoxicitet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av metoxifluran medieras av CYP 450-enzymerna, särskilt CYP 2E1, CYP 2B6 och i viss utsträckning CYP 2A6. Det är möjligt att enzyminducerare (såsom alkohol eller isoniazid för CYP 2E1 och fenobarbital eller rifampicin för CYP 2A6 och karbamazepin, efavirenz, rifampicin eller nevirapin för CYP 2B6), vilka ökar metabolismhastigheten av metoxifluran, kan öka dess eventuella toxicitet och de bör undvikas samtidigt med metoxifluran.

Samtidig användning av metoxifluran med läkemedel (t.ex. kontrastmedel och vissa antibiotika), vilka är kända för att ha en nefrotoxisk effekt bör undvikas eftersom det kan finnas en additiv effekt på nefrotoxicitet. Antibiotika med känd nefrotoxisk potential inkluderar tetracyklin, gentamicin, kolistin, polymyxin B och amfotericin B. Det är tillrådligt att undvika användning av anestesi med sevofluran efter smärtlindring med metoxifluran, eftersom sevofluran ökar fluoridnivåerna i serum och nefrotoxicitet av metoxifluran är associerad med ökning av fluorid i serum.

Samtidig användning av Pentrox med CNS-depressiva medel, såsom opioider, sömn- eller rogivande läkemedel, narkos, fentiaziner, lugnande medel, skelettmuskela avslappnande medel, sederande antihistaminer och alkohol kan framkalla additiva hämmande effekter. Om opioider ges samtidigt med Pentrox bör patienten observeras noggrant, vilket är normal klinisk praxis med opioider.

När metoxifluran användes för anestesi vid de högre doserna på 40-60 ml förekom rapporter om:

- a) Läkemedelsinteraktion med leverenzyminducerare (t.ex. barbiturater) som ökade metabolismen av metoxifluran och ledde till ett fåtal rapporterade fall av nefrotoxicitet. Det finns otillräcklig information för att visa om enzyminduktion påverkar leverskada efter en smärtlindrande dos av metoxifluran.
- b) Reduktion av blodflöde i njurarna och således förväntad ökad njureffekt vid användning i kombination med läkemedel (t.ex. barbiturater) som minskar hjärtminutvolym.
- c) Klasseffekt på kardiell depression som kan vara förstärkt av andra hjärthämmande läkemedel, t.ex. praktolol intravenöst under hjärtoperation.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Data saknas om effekterna av metoxifluran på fertilitet hos människa. Begränsade data från djurstudier indikerar inte några effekter på spermimorfologi.

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). När metoxifluran har använts till gravida kvinnor som smärtlindring vid förlossning har det förekommit en rapport om neonatal andningsdepression som har associerats med en hög nivå av metoxifluran hos fostret. När låga koncentrationer administrerades, eller varaktigheten av höga koncentrationer var kortvarig, enligt rekommenderad dosering, hade dock metoxifluran liten effekt på fostret. Inga fosterkomplikationer rapporterades till följd av smärtlindring med metoxifluran hos modern i alla studier utförda vid

smärtlindring vid förlossning. I likhet med alla läkemedel ska försiktighet iaktas vid administrering under graviditet, särskilt under den första trimestern.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om metoxifluran utsöndras i bröstmjolk. Försiktighet bör iaktas när metoxifluran administreras till en ammande moder.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metoxifluran kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel, somnolens och sömnhet kan uppkomma efter administrering av metoxifluran (se avsnitt 4.8). Patienter ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om de känner sig sömniga eller yra.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste icke-allvarliga biverkningarna är CNS-reaktioner såsom yrsel och somnolens och dessa går vanligtvis enkelt tillbaka.

Tabell över biverkningar

Allvarlig dosrelaterad nefrotoxicitet har bara associerats med metoxifluran vid användning i höga doser vid längre perioder under narkos. Metoxifluran används därför inte längre för anestesi. Se avsnitt 4.4 under njursjukdom. Den rekommenderade maximala dosen av Pentrox ska således inte överskridas.

Följande tabell innehåller biverkningar:

- observerade i kliniska studier med Pentrox för smärtlindring
- observerade vid användning av metoxifluran för smärtlindring efter godkännande för försäljning
- kopplade till användning av metoxifluran för smärtlindring efter godkännande för försäljning och i vetenskaplig litteratur

Följande frekvenser används vid bedömning av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA organsystemklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Överkänslighet [^]
Metabolism och nutrition			Ökad aptit	
Psykiska störningar		Eufori	Ångest Depression Uppmärksamhetsstörning Olämpligt beteende Verbigeration	Affektlabilitet [^] Agitation [^] Förvirringstillstånd [^] Dissociation [^] Rastlöshet [^]
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Huvudvärk Somnolens Dysgeusi	Amnesi Dysartri Parestesi Perifer sensorisk neuropati	Förändrat medvetande [^] Nystagmus [^]
Ögon			Nedsatt syn	
Blodkäril			Rodnad Hypertoni Hypotoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta		Kvävningskänsla [^] Hypoxi [^] Andningsdepression [^]
Magtarmkanalen		Illamående	Muntorrhet Obehag i munnen Oral pruritus Hypersalivering Kräkningar	
Lever och gallvägar				Leversvikt* Hepatit* Gulsot [^] Leverkada [^]
Hud och subkutan vävnad			Hyperhidros	
Njurar och urinvägar				Njursvikt [^]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		Onykterhetskänsla	Trötthet Onormalhetskänsla Frossa Avslappnad känsla	
Undersökningar				Ökning av leverenzym [^] Ökning av blodurea Ökning av urinsyra i blod [^] Ökning av blodkreatinin [^]

**Isolerade rapporter efter godkännande för försäljning som har observerats vid användning av metoxifluran för smärtlindring*

[^]Andra biverkningar kopplade till användning av metoxifluran för smärtlindring efter godkännande för försäljning och i vetenskaplig litteratur.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid överdosering kan anestetiska effekter uppkomma med tecken på uttalad sömnhet (inklusive medvetslöshet), sänkt blodtryck, andningsdepression, blekhet och muskelavslappning. Efter utsättning av Pentrox går sådana överdoseringseffekter oftast snabbt tillbaka utan intervention, men understödande åtgärder för hjärtfunktion och andning kan sättas in vid behov.

Höga doser av metoxifluran orsakar dosrelaterad nefrotoxicitet. Njursvikt med stora urinmängder har uppkommit flera timmar eller dagar efter administrering av höga smärtlindrande eller anestetiska doser av metoxifluran.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, övriga analgetika och antipyretika

ATC-kod: N02BG09

Verkningsmekanism

Den mekanism med vilken metoxifluran utövar sin analgetiska effekt är inte helt klarlagd.

Farmakodynamisk effekt

Metoxifluran tillhör flyktiga anestetika i gruppen fluorerade kolväten och ger smärtlindring vid inandning av låga koncentrationer hos medvetande patienter. Vid smärtlindrande terapeutiska doser kan viss sänkning av blodtrycket uppkomma, som kan åtföljas av bradykardi. Hjärtrytmen är vanligtvis regelbunden, även om sömnhet kan uppkomma. Myokardiet är bara minimalt sensibiliserat för adrenalin av metoxifluran.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för Pentrox sågs i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie vid behandling av akut smärta hos patienter med mindre trauma som kom till akutmottagningen. 300 patienter rekryterades (151 fick metoxifluran och 149 fick placebo i kvoten 1:1). Patienter med smärtpoäng ≥ 4 till ≤ 7 på NRS (numerisk skattningsskala) var lämpliga för studien. Genomsnittliga smärtpoäng (VAS [visuell analog skala]) som observerades vid baseline var likartade i gruppen som fick metoxifluran (64,8) respektive placebo (64,0). Den primära effektvariabeln, den uppskattade genomsnittliga skillnaden i VAS-smärta från baseline till 5 min., 10 min., 15 min. och 20 min. var högre för metoxiflurangruppen (-23,1, -28,9, -34,0 respektive -35,0) jämfört med placebogrupper (-11,3, -14,8, -15,5 respektive -19,0). Totalt sågs en mycket signifikant skillnad mellan metoxifluran- och placebogrupper (uppskattad behandlingseffekt -15,1; 95 % KI -19,2 till -11,0; $p < 0,0001$). Den största behandlingseffekten sågs efter 15 minuter (uppskattad behandlingseffekt på -18,5). En analys genomfördes i vilken en svarande definierades som en patient som upplevde minst 30 % förbättring av VAS-poäng från baseline. Resultat av denna analys indikerade att procentandel svarande vid 5, 10, 15 och 20 min. var signifikant större för metoxiflurangruppen (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) vid jämförelse med placebogrupper (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), med $p < 0,0001$ vid varje tidpunkt. Totalt 126 patienter (84,6%) i metoxiflurangruppen upplevde sin första smärtlindring efter 1-10 inhalationer jämfört med 76 patienter (51 %) i placebogrupper.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Metoxifluran har följande fördelningskoefficienter:

- en vatten-/gaskoefficient på 4,5
- en blod-/gaskoefficient på 13
- en olje-/gaskoefficient på 825

Metoxifluran når lungorna i form av en ånga och transporteras snabbt till blodet. Således uppstår en snabb debut av smärtlindring. I en farmakokinetisk (PK) studie på friska frivilliga personer visade de genomsnittliga kurvorna för plasmakoncentration-tid på en mycket snabb ökning av metoxifluran-koncentrationen i plasma. Efter en engångsdos om 3 ml metoxifluran som inhalerats intermittent under en timme visade artärprofilen ett t_{max} efter 0,25 timmar (intervall 0,08-0,75 timmar), C_{max} på 32,39 ug/ml (SD 13,546 ug/ml, CV 41,8 %) och AUC på 28,95 h.ug/ml (intervall 12,3-52,6 h.ug/ml).

Distribution

Metoxifluran har en hög olje-/gaskoefficient och metoxifluran är således mycket lipofilt. Metoxifluran har stor benägenhet att diffundera till fettvävnader där det bildar en reservoar från vilka det frisätts långsamt under flera dagar.

Metabolism

Metabolism av metoxifluran sker i människa. Metoxifluran metaboliseras genom elimination av klor och o-demetylering i levern, medierad av CYP 450-enzymerna, särskilt CYP 2E1, CYP 2B6 och CYP 2A6. Metoxifluran metaboliseras till fri fluorid, oxalsyra, difluorometoxiättiksyra och diklorättiksyra. Både fritt fluorid och oxalsyra kan orsaka njurskada vid koncentrationer högre än de som uppnås vid användning av enstaka smärtlindrande dos. Metoxifluran är känsligare för metabolism än andra halogenerade metyletylterar och har större benägenhet att diffundera till fettvävnad. Metoxifluran frisätts således långsamt från denna reservoar och blir tillgängligt för metabolism under många dagar.

Eliminering

I PK-studien på friska frivilliga som inhalerade 3 ml metoxifluran under en timme sågs ett tidigt toppvärde på kurvorna för genomsnittlig arteriell och venös plasmakoncentration-tid, följt av snabb eliminering från plasma där den venösa metoxiflurankoncentrationen återgick till baslinjevärdet inom 24 timmar efter administreringen. De arteriella och venösa koncentrationerna av metaboliten, oorganisk fluorid, steg inte lika snabbt som metoxifluran (median- t_{max} var 1,5 timme) och eliminerades gradvis från plasma, med signifikanta koncentrationer i venös plasma uppmätta 48 timmar efter administreringen av metoxifluran. Efter en engångsdos om 3 ml metoxifluran som inhalerades med jämna mellanrum under en timme, var venöst medianvärde för halveringstiden för metoxifluran 3,16 timmar (intervall 1,06-7,89 timmar), och för oorganisk fluorid 33,30 timmar (intervall 23,50-51,20 timmar). PK-profilerna för metoxifluran och oorganisk fluorid uppvisade stora skillnader mellan deltagarna. Cirka 60 % av metoxifluranupptaget utsöndras i urinen som organisk fluor, fluorid och oxalsyra. Det som kvarstår utandas i oförändrad form eller som koldioxid. Högre maximala fluoridnivåer i blod kan uppnås tidigare hos överviktiga än hos icke överviktiga personer och hos äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Metoxifluran anses inte vara mutagen, vilket en Ames-studie *in vitro* och en mikrokärnstudie *in vivo* på råttor antyder.

Det finns inga tydliga bevis på att metoxifluran har karcinogena egenskaper. Dessutom minskar den eventuella risken av det faktum att Pentrox är avsett för engångsadministrering och kortvarig intermitterande användning.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Metoxifluran påverkar inte spermieceller på mus. I studier på mus och råttor passerade metoxifluran placenta men visade inga tecken på embryotoxiska eller teratogena egenskaper. Fördröjd fosterutveckling (nedsatt kroppsvikt och minskad benbildning) observerades dock efter upprepad dosering under 9 dagar. NOAEL (no observed adverse effect level) för embryofetal utveckling var 0,006 % (104 mg/kg) - 4 tim./dag hos mus och närmare 0,01 % (245 mg/kg) - 8 tim./dag hos råttor. NOAEL hos mus och råttor motsvarar en 1- till 2-faldig marginal baserat på mg/kg och en 0,1- till 0,3-faldig marginal baserat på mg/m² jämfört med den föreslagna maximala kliniska dosen. Eftersom Pentrox inte är avsett för daglig användning anses risken för fördröjd fosterutveckling vara mycket liten.

Publicerade studier på djur (inklusive primater) vid doser som ger lätt till måttlig anestesi visar att användning av anestetika under perioden för snabb hjärntillväxt eller synaptogenes resulterar i cellförlust i hjärnan som utvecklas, som kan förknippas med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är inte känd.

Njur- och levereffekter

Kontinuerlig administrering av höga anestetiska doser av metoxifluran till råttor har förknippats med renal tubulär nekros och svullnad av mitokondrier. Upprepad regelbunden eller kontinuerlig administrering av subanestetiska koncentrationer av metoxifluran har associerats med begränsade och vanligtvis reversibla leverförändringar (fettmetamorfos, ökning av ALAT/ASAT) hos flera arter.

Efter 6 timmars kontinuerlig inhalation av metoxifluran i 14 på varandra följande dagar hos råttor, var njurfynd begränsade till minimal vakuolisering av kortikala tubuli och i levern var det minimal/lätt centrilobulär vakuoliseringsexpansion av cytoplasma (centrilobulära hepatocyter) som gav cytoplasman ett skummigt utseende.

Efter 90 minuters kontinuerlig inhalation av metoxifluran i 14 på varandra följande dagar hos hundar, sågs inga framträdande njurfynd och i levern var det minimal/lätt centrilobulär glykogenackumulering.

NOAEL på 396 mg/kg och 153 mg/kg rapporterades för ovanstående studier på råttor respektive hund. NOAEL hos råttor och hund motsvarar en 0,3-faldig exponeringsmarginal baserat på AUC-data och en 0,2-faldig exponeringsmarginal baserat på C_{max} -värden jämfört med den föreslagna maximala kliniska dosen på 6 ml på en dag. Dessa njur- och levereffekter sågs dock vid långvarig och upprepade administrering under 14 dagar och de totala exponeringarna överstiger därför det som förväntas vid normal klinisk användning av produkten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Butylhydroxitoluen E321 (stabiliseringsmedel).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pentrox finns i följande förpackningar:

- En flaska Pentrox 3 ml med en avrivbar säkerhetsförsegling (förpackning med 10 x 3 ml)
- Kombinationsförpackning med en flaska Pentrox 3 ml, en Pentrox-inhalator och en behållare med aktivt kol (förpackning med 1 x 3 ml eller 10 x 3 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Efter laddning av Pentrox-inhalatorn, sätt tillbaka locket på flaskan med Pentrox. Efter användning, lägg den använda Pentrox-inhalatorn och den använda flaskan i den medföljande plastpåsen, försegla och kassera på ett ansvarsfullt sätt enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34782

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16.4.2018 / 11.12.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.03.2023