

1. LEGEMIDLETS NAVN

Penthrox 99,9%, 3 ml væske til inhalasjonsdamp

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver flaske inneholder 3 ml metoksyfluran 99,9%.

Hjelpestoff med kjent effekt: Butylhydroksytoluen (E 321) (0,01% w/w)

3. LEGEMIDDELFORM

Væske til inhalasjonsdamp

Klar, nesten fargeløs, flyktig væske, med en karakteristisk fruktig lukt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Akutt smertelindring ved moderate til sterke smerter som følge av traume hos voksne pasienter som er ved bevissthet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Penthrox bør selvadministreres under tilsyn av lege, sykepleier, akuttpersonell eller helsepersonell som er opplært i å administrere legemidlet, ved å bruke den håndholdte Penthrox-inhalatoren. Legemidlet inhaleres gjennom den spesialbygde Penthrox-inhalatoren.

Dosering

Voksne

En flaske på 3 ml gis som én enkeltdose. Flasken administreres ved å bruke vedlagte utstyr. En flaske nummer to bør kun brukes ved behov.

Frekvensen for sikker bruk av Penthrox er ikke fastslått (se pkt. 4.4). Følgende doseringsplan er anbefalt: Det anbefales ikke mer enn 6 ml daglig eller administrering over flere påfølgende dager. Den totale dosen til en pasient i løpet av én uke bør ikke overstige 15 ml.

Effekten av smertelindringen er rask og oppstår etter 6-10 inhalasjoner. Pasienter bør instrueres i å inhalere periodevis for å oppnå adekvat smertestillende effekt. Pasienter kan vurdere sitt eget smertenivå og titrere mengden inhalert Penthrox for adekvat smertekontroll. Kontinuerlig inhalasjon av én flaske på 3 ml gir smertelindring i opptil 25-30 minutter. Periodevis inhalasjon kan gi lengre smertestillende effekt. Pasienter bør rådes til å bruke den lavest mulige dosen for å oppnå smertelindring (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Metoksyfluran kan forårsake nyresvikt hvis den anbefalte dosen overskrides. Forsiktighet bør utvises hos pasienter diagnostisert med kliniske tilstander som kan predisponere for nyreskade (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Nøye klinisk vurdering bør gjøres når Pentrox skal brukes hyppigere enn en gang hver 3. måned (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

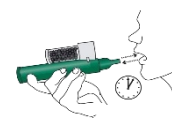
Penthrox bør ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Til inhalasjon.

Bruksanvisning for klargjøring av Pentrox-inhalatoren og riktig administrering er vist på figurene under:

1. Påse at kammeret med aktivert karbon (AC) er satt inn i fortynningshullet på toppen av Pentrox-inhalatoren.
2. Fjern hetten fra flasken med hånden. Bruk eventuelt nederste del av Pentrox-inhalatoren til å løsne hetten ved å vri flasken halvveis rundt. Ta bort flasken fra inhalatoren og fjern hetten med hånden.
3. Hold Pentrox-inhalatoren i 45° vinkel. Hell hele innholdet fra én Pentrox-flaske over i inhalatoren samtidig som du roterer denne.
4. Plasser stroppen over pasientens håndledd. Pasienten puster Pentrox inn og ut gjennom munnstykket for å oppnå smertestillende effekt. De første pustene bør være forsiktige; pust deretter normalt gjennom inhalatoren.
5. Pasienten puster ut gjennom Pentrox-inhalatoren. Dampen som pustes ut, passerer gjennom AC-kammeret, hvor metoksyfluran som pustes ut adsorberes.
6. Dersom sterkere smertestillende effekt er nødvendig, kan pasienten dekke til fortynningshullet på AC-kammeret med fingeren under bruk.
7. Dersom ytterligere smertelindring er nødvendig etter at den første flasken er oppbrukt, kan en flaske nummer to brukes hvis tilgjengelig. Eventuelt kan en flaske nummer to fra en ny kombinasjonspakning brukes. Den brukes på samme måte som den første flasken i trinn 2 og 3. Det er ikke nødvendig å fjerne AC-kammeret. Legg den brukte flasken i vedlagte plastpose.
8. Pasienten bør instrueres i å inhalere periodevis for å oppnå adekvat smertelindring. Kontinuerlig inhalasjon vil redusere bruksvarigheten. Minste dose som gir smertelindring bør administreres.



9. Sett hetten tilbake på Penthrox-flasken. Brukt Penthrox-inhalator og tom flaske legges i en forseglet plastpose og kastes på forsvarlig vis (se pkt. 6.6).



Lege, sykepleier, akuttpersonell eller helsepersonell opplært i administrering av Penthrox må gi og forklare pakningsvedlegget til pasienten.

4.3 Kontraindikasjoner

Bruk som anestetikum.

Overfølsomhet overfor metoksyfluran, fluorinerte anestetika eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Malign hypertermi; pasienter med kjent eller mistenkt genetisk predisposisjon for malign hypertermi.

Pasienter, eller pasienter med en kjent familieanamnese, med alvorlige bivirkninger etter administrering av inhalasjonsanestetika.

Pasienter som tidligere har vist tegn på leverskade etter tidligere bruk av metoksyfluran eller halogenerte anestetika.

Klinisk signifikant nedsatt nyrefunksjon.

Endret bevissthetsnivå av enhver årsak, inkludert hodeskade, legemidler eller alkohol.

Klinisk påvist kardiovaskulær ustabilitet.

Klinisk påvist respirasjonsdepresjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyresykdom

For sikker bruk av Penthrox som smertestillende, bør følgende forsiktighetsregler følges.

- Bruk den laveste effektive dosen for å kontrollere smerte.
- Brukes med forsiktighet hos eldre eller andre pasienter med kjente risikofaktorer for nyresykdom.
- Brukes med forsiktighet hos pasienter diagnostisert med kliniske tilstander som kan predisponere for nyreskade.

Metoksyfluran forårsaker signifikant nefrotoksisitet ved høye doser. Nefrotoksisitet antas å være relatert til uorganiske fluoridioner, et metabolsk nedbrytningsprodukt. Én dose med 3 ml metoksyfluran gir serumnivåer av uorganiske fluoridioner under 10 mikromol/l når det administreres som angitt for smertelindring. Når metoksyfluran tidligere har blitt brukt som anestetikum, forårsaket høye doser betydelig nefrotoksisitet. Dette ble fastslått å oppstå ved serumnivå av uorganiske fluoridioner over 40 mikromol/l. Nefrotoksisitet relateres også til metaboliseringshastigheten. Risikoen for at metoksyfluran forårsaker toksisitet kan derfor øke med faktorer som øker metaboliseringshastigheten, slik som legemidler som induserer leverenzymer, og undergrupper av mennesker med genetiske variasjoner som kan medføre rask metabolisering (se pkt. 4.5).

Leversykdom

Metoksyfluran metaboliseres i leveren, og den økte eksponeringen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan derfor forårsake toksisitet. Penthrox må ikke brukes hos pasienter som har vist tegn på leverskade i anamnesen etter tidligere bruk av metoksyfluran eller halogenerte anestetika (se

pkt. 4.3). Pentrox bør brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende levertilstander eller med risiko for leverdysfunksjon (slik som enzyminduktorer, se også pkt. 4.5).

Det har blitt rapportert at tidligere eksponering for halogenerte anestetika (inkludert metoksyfluran når det tidligere har blitt brukt som et anestetikum) kan øke potensialet for leverskade, særlig hvis intervallet er mindre enn 3 måneder.

Nøye klinisk vurdering bør gjøres når Pentrox skal brukes hyppigere enn hver 3. måned.

Kardiovaskulær depresjon/bruk hos eldre

Potensielle effekter på blodtrykk og hjerterytme er kjente klasseeffekter av høydose metoksyfluran brukt som anestetikum, samt ved bruk av andre anestetika. Disse effektene ser ikke ut til å være signifikante ved smertestillende doser. Det er ingen spesielle mønstre i pasientenes systoliske blodtrykksnivå på tvers av aldersgrupper etter administrering av metoksyfluran for smertelindring. Ettersom det likevel er mulig økt risiko for eldre med hypotensjon og bradykardi, bør forsiktighet utøves hos eldre på grunn av en mulig reduksjon i blodtrykket.

Effekter på sentralnervesystemet (CNS)

Sekundære farmakodynamiske effekter, inkludert potensielle CNS-effekter som sedasjon, eufori, amnesi, konsentrasjonsevne, endret sensorimotorisk koordinasjon og endret humør er også kjente klasseeffekter. Selvadministrering av metoksyfluran i smertestillende doser vil bli begrenset av forekomsten av CNS-effekter, som sedasjon. Selv om muligheten for CNS-effekter kan ses på som en risikofaktor for mulig misbruk, er dette svært sjelden rapportert etter markedsføring.

Respirasjonsdepresjon

Respirasjonsdepresjon har blitt rapportert også ved analgetiske doser (pkt. 4.8). Respirasjonen skal overvåkes på grunn av risikoen for respirasjonsdepresjon og hypoksi.

Hyppig gjentatt bruk

Begrensningene til Pentrox-dosen (se pkt. 4.2) og varigheten av smertelindring gjør at Pentrox ikke er egnet for lindring av gjennombruddssmerter/forverring ved kroniske smertetilstander. Pentrox er heller ikke egnet for lindring av nært gjentatte smerteepisoder som følge av traume hos den samme pasienten.

Butylhydroksytoluen

Penthrox inneholder hjelpestoffet butylhydroksytoluen (E 321), som er en stabilisator.

Butylhydroksytoluen kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), eller irritasjon i øyne og slimhinner, se pkt. 6.1.

Yrkeseksponering

Helsepersonell som jevnlig eksponeres for pasienter som bruker Pentrox-inhalatorer bør være oppmerksomme på relevante helse-, miljø- og sikkerhetsrutiner for bruk av inhalasjonsmidler. For å redusere yrkeseksponering for metoksyfluran, bør Pentrox-inhalatoren alltid brukes med kammeret med aktivert karbon (AC) som adsorberer metoksyfluran som pustes ut. Gjentatt bruk av Pentrox-inhalator uten AC-kammeret medfører ytterligere risiko.

Da metoksyfluran tidligere ble brukt hos fødende kvinner, ble det hos eksponert helsepersonell rapportert om en økning av leverenzymmer, blodureanitrogen og urinsyre i serum.

Det har vært rapporter om ikke-alvorlige og forbigående reaksjoner, slik som svimmelhet, hodepine, kvalme og sykdomsfølelse, samt rapporter om overfølsomhetsreaksjoner overfor metoksyfluran eller andre innholdsstoffer, hos helsepersonell eksponert for Pentrox. Målinger av eksponeringsnivåer av metoksyfluran hos sykehuspersonell viste nivåer signifikant lavere enn de som er forbundet med nefrotoksisitet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av metoksyfluran er mediert via CYP 450-enzymene, spesielt CYP 2E1, CYP 2B6 og til en viss grad CYP 2A6. Det er mulig at enzyminduktorer (som alkohol eller isoniazid for CYP 2E1, og fenobarbital eller rifampicin for CYP 2A6 og karbamazepin, efavirenz, rifampicin eller nevirapin for CYP 2B6), som øker metaboliseringshastigheten av metoksyfluran, kan øke potensialet for toksisitet, og de bør ikke brukes samtidig med metoksyfluran.

Samtidig bruk av metoksyfluran med legemidler (f.eks. kontrastmidler og noen antibiotika) som er kjent for å ha en nefrotoksisk effekt bør unngås ettersom de kan forsterke nefrotoksisiteten. Antibiotika med kjent potensial for nefrotoksitet inkluderer tetrasyklin, gentamycin, kolistin, polymyxin B og amfotericin B. Ved bruk av metoksyfluran for smertelindring anbefales det å unngå anestesi med sevofluran. Dette skyldes at sevofluran øker serumnivåene av fluorid, og nefrotoksitet av metoksyfluran er relatert til økt serumfluorid.

Samtidig bruk av Pentrox med CNS-depressiva, slik som opioider, sedativa eller hypnotika, generell anestesi, fentiaziner, muskelrelakserende, sederende antihistaminer og alkohol kan gi depressive tilleggseffekter. Dersom opioider blir gitt samtidig med Pentrox, bør pasienten observeres nøye, i henhold til normal klinisk praksis med opioider.

Når metoksyfluran ble brukt til anestesi ved høyere doser på 40-60 ml, ble det rapportert om:

- a) Legemiddelinteraksjon med hepatiske enzyminduktorer (f.eks. barbiturater) som førte til økt metabolisme av metoksyfluran. Noen få tilfeller av nefrotoksitet er rapportert i forbindelse med dette. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjonen som viser om enzyminduksjon påvirker leverskade etter en smertestillende dose av metoksyfluran.
- b) Nedsatt blodgjennomstrømning i nyrene og dermed antatt økt renal effekt ved bruk i kombinasjon med legemidler (f.eks. barbiturater) som reduserer hjertets minuttvolum.
- c) Kardiodepresjon som klasseeffekt, som kan forsterkes av andre kardiodepressive legemidler, f.eks. intravenøs praktolol under hjertekirurgi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data på effekten av metoksyfluran på fertilitet. Begrensede data fra dyrestudier indikerer ingen effekt på spermiemorfologi.

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Når metoksyfluran har blitt brukt for smertelindring hos gravide kvinner, har det vært rapportert ett enkelt tilfelle med neonatal respirasjonsdepresjon, assosiert med et høyt nivå av metoksyfluran hos barnet. Når lave konsentrasjoner ble administrert eller høyere konsentrasjoner hadde kort varighet, i henhold til anbefalt dosering, ble metoksyfluran imidlertid vist å ha liten effekt på fosteret. Det ble ikke rapportert om komplikasjoner hos barnet i noen av studiene der metoksyfluran ble brukt som smertestillende hos kvinner i fødsel.

Som for alle legemidler bør forsiktighet utvises ved administrering under graviditet, spesielt under første trimester.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av metoksyfluran i morsmelk hos mennesker. Forsiktighet bør utvises når metoksyfluran administreres til ammende mødre.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Metoksyfluran kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet, søvnighet og sløvhhet kan forekomme etter administrering av metoksyfluran (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådes til å ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom de føler seg søvnig eller svimmel.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Vanlige ikke-alvorlige bivirkninger er CNS-reaksjoner, slik som svimmelhet og søvnighet, og er generelt lett reversible.

Bivirkningstabell

Alvorlig doserelatert nefrotoksisitet har kun vært assosiert med metoksyfluran ved bruk av høye doser over lengre perioder i forbindelse med generell anestesi. Metoksyfluran blir derfor ikke lenger brukt som anestetikum. Se pkt. 4.4 under nyresykdom. Den anbefalte maksimale dosen Pentrox bør derfor ikke overstiges.

Tabellen nedenfor inkluderer bivirkninger:

- observert i kliniske studier ved bruk av Pentrox for smertelindring
- observert etter markedsføring ved bruk av metoksyfluran for smertelindring
- rapportert etter markedsføring og i vitenskapelig litteratur, der bivirkningene er relatert til bruk av metoksyfluran for smertelindring

De følgende frekvensene er grunnlaget for vurdering av bivirkninger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

MedDRA Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Økt appetitt	
Psykiatriske lidelser		Euforisk humør	Angst Depresjon Oppmerksomhets- forstyrrelser Upassende affekt Verbigerasjon	Affektlabilitet^ Agitasjon^ Forvirringstilstand^ Dissosiasjon^ Rastløshet^
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Hodepine Søvnighet Dysgeusi	Amnesi Dysartri Parestesi Perifer sensorisk nevropati	Endret bevissthetsnivå^, Nystagmus^
Øyesykdommer			Nedsatt syn	
Karsykdommer			Rødming Hypertensjon Hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste		Kvelning^ Hypoksi^ Respirasjonsdepresjon^
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme	Munntørhet Ubehag i munnen Kløe i munnen Hypersekresjon av spytt Oppkast	
Sykdommer i lever og galleveier				Leversvikt* Hepatitt* Gulsott^ Lever-skade^
Hud og underhuds- sykdommer			Hyperhidrose	
Sykdommer i nyre og urinveier				Nyresvikt^
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Føle seg full	Fatigue Føle seg unormal Frysninger Føle seg avslappet	
Undersøkelser				Økning i leverenzym^ Økt blodurea Økt urinsyre i blod^ Økt kreatinin i blod^

**Isolerte rapporter etter markedsføring som har blitt observert ved bruk av metoksyfluran for smertelindring*

^Andre hendelser forbundet med smertelindrende bruk av metoksyfluran observert etter markedsføring og i vitenskapelig litteratur

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved en overdosering kan det oppstå anestesieffekter med tegn på overdreven søvnighet (inkludert bevissthetstap), blodtrykksfall, respirasjonshemming, blekhet og muskelrelaksering. Etter seponering av Pentrox opphører slike overdoseringseffekter vanligvis raskt, ofte uten behov for intervensjon, men kardiorespiratoriske støttetiltak kan iverksettes ved behov. Høye doser av metoksyfluran forårsaker doserelatert nefrotoksisitet. Non-oligurisk nyresvikt har oppstått flere timer eller dager etter gjentatte høye doser metoksyfluran administrert som smertelindrende eller til anestesi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, andre analgetika og antipyretika, ATC-kode: N02B G09

Virkningsmekanisme

Mekanismen for den smertelindrende effekten av metoksyfluran er ikke fullstendig klarlagt.

Farmakodynamiske effekter

Metoksyfluran er et flyktig anestetikum som tilhører gruppen fluorinerte hydrokarboner, og gir smertelindring ved inhalasjon i lave konsentrasjoner hos pasienter ved bevissthet. En viss reduksjon i blodtrykket, som kan ledsages av bradykardi, kan forekomme ved terapeutiske doser for smertelindring. Hjerterytmen er vanligvis normal, selv om søvnighet kan forekomme. Metoksyfluran sensitiverer hjertemuskulaturen overfor adrenalin i liten grad.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Pentrox ble vist i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie til behandling av akutt smerte hos pasienter med mindre traumer som kom til et akuttmottak. 300 pasienter ble rekruttert (151 fikk metoksyfluran og 149 fikk placebo, i forholdet 1:1). Pasienter med en smerteskår på ≥ 4 til ≤ 7 på numerisk smerteskala (Numerical Rating Scale) ble inkludert i studien. Gjennomsnittlig smerteskår (visuell analog skala (VAS)) observert ved baseline var tilsvarende for gruppene som fikk metoksyfluran (64,8) og placebo (64,0). Den primære effektvariabelen, estimert gjennomsnittlig endring i VAS-smerte fra baseline til 5 min, 10 min, 15 min og 20 min, var større for metoksyfluran-gruppen (henholdsvis -23,1, -28,9, -34,0 og -35,0) sammenlignet med placebogruppen (henholdsvis -11,3, -14,8, -15,5 og -19,0). Totalt var det en svært signifikant forskjell mellom metoksyfluran- og placebogruppen (estimert behandlingseffekt -15,1; 95% KI -19,2 til -11,0; $p < 0,0001$). Den største behandlingseffekten ble sett etter 15 minutter (estimert behandlingseffekt på -18,5). Det ble utført en analyse hvor en responder ble definert som en pasient som opplevde minst en 30% forbedring fra baseline VAS-smerteskår. Resultatene fra denne analysen indikerte at prosentandelen av respondere ved 5, 10, 15 og 20 minutter var signifikant større for metoksyfluran-gruppen (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) sammenlignet med placebogruppen (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), med $p < 0,0001$ ved hvert tidspunkt. Totalt 126 pasienter (84,6%) i metoksyfluran-gruppen opplevde første smertelindring etter 1-10 inhalasjoner sammenlignet med 76 pasienter (51%) i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metoksyfluran har følgende fordelingskoeffisienter:

- vann/gass-koeffisient på 4,5,
- blod/gass-koeffisient på 13 og
- olje/gass-koeffisient på 825.

Metoksyfluran når lungene i form av damp og transporteres hurtig inn i blodet, og har derfor en rask smertestillende effekt. I en farmakokinetikkstudie med friske forsøkspersoner, viste kurven for gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon-tid en ekstremt rask økning i metoksyflurans plasmakonsentrasjon. Etter en enkeltdose på 3 ml metoksyfluran inhalert intermitterende i løpet av en time, viste den arterielle profilen en t_{max} på 0,25 timer (variasjonsbredde 0,08–0,75 timer), C_{max} på 32,39 mikrog/ml (SD 13,546 mikrog/ml, CV 41,8 %) og AUC på 28,95 t.mikrog/ml (variasjonsbredde 12,3–52,6 t.mikrog/ml).

Distribusjon

Metoksyfluran har en høy olje/gass-koeffisient og metoksyfluran er dermed sterkt lipofilt. Metoksyfluran har stor tilbøyelighet til å diffundere inn i fettvev der det danner et reservoar hvor det frisettes sakte over flere dager.

Biotransformasjon

Biotransformasjon av metoksyfluran forekommer hos mennesker. Metoksyfluran metaboliseres via deklorinering og o-demetylering i lever, mediert av CYP 450-enzym, spesielt CYP 2E1, CYP 2B6 og CYP 2A6. Metoksyfluran metaboliseres til fritt fluorid, oksalsyre, difluormetoksyeddiksyre og dikloreddiksyre. Både fritt fluorid og oksalsyre kan forårsake nyreskade ved konsentrasjoner høyere enn de som kan oppnås ved bruk av én enkelt smertestillende dose. Metoksyfluran er mer tilbøyelig for metabolisering enn andre halogenerte metyletyleter og vil i større grad diffundere inn i fettvev. Metoksyfluran frisettes dermed sakte fra dette reservoaret og blir tilgjengelig for biotransformasjon i mange dager.

Eliminasjon

I farmakokinetikkstudien med friske forsøkspersoner som inhalerte 3 ml metoksyfluran i løpet av en time, var det en tidlig topp i metoksyflurans kurver for arteriell og venøs plasmakonsentrasjon-tid etterfulgt av rask eliminasjon fra plasma, og venøs metoksyflurankonsentrasjonen returnerte til baseline innen 24 timer etter administrering. Arteriell og venøs konsentrasjon av metabolitten, uorganisk fluorid, økte mindre raskt enn metoksyfluran (median t_{max} på 1,5 timer) og den ble gradvis eliminert fra plasma, med signifikante konsentrasjoner målt i venøst plasma 48 timer etter administrering av metoksyfluran. Etter en enkeltdose på 3 ml metoksyfluran inhalert intermitterende i løpet av en time, er venøs median halveringstid for metoksyfluran 3,16 timer (variasjonsbredde 1,06–7,89 timer) og for uorganisk fluorid 33,30 timer (variasjonsbredde 23,50–51,20). Den farmakokinetiske profilen til metoksyfluran og uorganisk fluorid viste stor interindividuell variasjon. Omtrent 60% av metoksyfluran som tas opp, skilles ut i urinen som organisk fluor, fluorid og oksalsyre; resten utåndes uforandret eller som karbondioksid. Høyere toppnivå av fluorid i blodet kan oppnås tidligere hos eldre, samt hos overvektige sammenlignet med hos ikke-overvektige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet og karsinogenitet

Metoksyfluran er ikke ansett som mutagent, som indikert i en *in vitro* Ames-test og *in vivo* mikrokjerneforsøk hos rotter.

Det er ingen klare bevis på at metoksyfluran har karsinogene egenskaper. Videre er potensiell risiko redusert ved at Pentrox er ment for enkeltstående administrering eller kortvarig og periodevis bruk.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Metoksyfluran påvirker ikke sædceller hos mus. I studier med mus og rotter gikk metoksyfluran over i placenta, men viste ingen tegn på embryotoksisk eller teratogene egenskaper. Forsinket føtal utvikling (redusert føtal kroppsvekt og nedsatt ossifikasjon) ble imidlertid observert etter gjentatt dosering over 9 dager. Nivået for ingen observert skadelig effekt (NOAEL) for embryo-føtal utvikling var 0,006% (104 mg/kg) - 4 t/dag hos mus og nesten 0,01% (245 mg/kg) - 8 t/dag hos rotter. NOAEL hos mus og rotter utgjør en margin på 1 til 2 ganger på en mg/kg basis og en margin på 0,1 til 0,3 ganger på en mg/m² basis i forhold til den foreslåtte maksimale kliniske dosen. Ettersom Pentrox ikke er beregnet for daglig bruk, er risikoen for forsinket føtal utvikling vurdert til å være svært lav.

Publiserte studier på dyr (inkludert primater) ved doser som ga mild til moderat anestesi viser at bruk av anestesimidler i perioden med rask hjernevekst eller synaptogenese medfører celletap i hjerner under utvikling, noe som kan være forbundet med langvarig kognitiv svikt. Klinisk signifikans av disse prekliniske funnene er ikke kjent.

Effekt på nyre og lever

Kontinuerlig administrering av høyere anestesidoser av metoksyfluran hos rotter har blitt forbundet med renal tubulær nekrose og mitokondriell hevelse. Gjentatt periodevis eller kontinuerlig administrering av metoksyfluran i subanestetiske konsentrasjoner har blitt assosiert med begrensede og vanligvis reversible endringer i leveren (fettlever, økt ALAT/ASAT) hos flere arter.

Nyrefunn var begrenset til minimal vakuolisering av kortikale tubuli etter 6 timer med kontinuerlig inhalering av metoksyfluran i 14 påfølgende dager hos rotter. I leveren var det minimal/mild sentrilobulær vakuoliserende utbredelse av cytoplasma (sentrilobulære hepatocytter), noe som ga cytoplasma et skummende utseende.

Etter 90 minutter med kontinuerlig inhalering av metoksyfluran hos hunder i 14 påfølgende dager, var det ingen fremtredende funn i nyrene. I leveren var det minimal/mild sentrilobulær akkumulering av glykogen.

NOAEL'ene på 396 mg/kg og 153 mg/kg ble rapportert for henholdsvis rotter og hunder i studiene nevnt ovenfor. NOAEL'ene i rotter og hunder representerer en eksponeringsmargin på 0,3-ganger basert på AUC-data og en eksponeringsmargin på 0,2-ganger basert på C_{max} -verdier sammenlignet med den foreslåtte maksimale kliniske dosen på 6 ml daglig. Disse renale og hepatiske effektene ble imidlertid sett med forlenget og gjentatt administrering over 14 dager, og total eksponering er derfor høyere enn den som er forventet ved normal klinisk bruk av legemidlet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Butylhydroksytoluen E321 (stabilisator).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Penthrox leveres i følgende pakninger:

- Én flaske med avrivbar forsegling. Leveres i pakning på 10 flasker
- Kombinasjonspakke med én 3 ml flaske Penthrox, én Penthrox-inhalator og ett kammer med aktivert karbon. Leveres i pakninger på 1 eller 10 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Sett hetten tilbake på Pentrox-flasken etter klargjøring av Pentrox-inhalatoren. Legg brukt Pentrox-inhalator og tom flaske i vedlagte plastpose etter bruk, forsegle den og destruer i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11456

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2018
Dato for siste fornyelse: 07. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

27.03.2023