

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 och 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 rådas 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

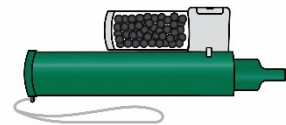
Pentrox ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

Administreringsätt

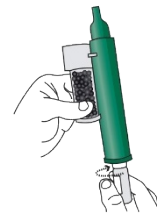
För inhalation.

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.



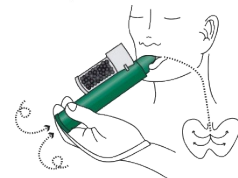
2. Ta bort locket på flaskan för hand. Använd alternativt basen på Pentrox-inhalatorn för att lossa locket ett ½ varv. Ta bort inhalatorn från flaskan och ta bort locket för hand.



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.



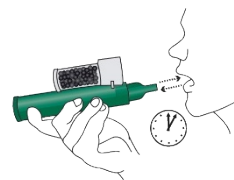
5. Patienten andas ut i Pentrox-inhalatorn. Den utandade ångan passerar genom behållaren med aktivt kol för att adsorbera utandad metoxifluran.



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 flaskan användas om en sådan tillhandahålls i förpackningen. Alternativt, använd en andra flaskan 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. Lägga 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 personen 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 iakttas 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 hos 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 sedering, 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 sedering. 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

Penthrox 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

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

Ökning av leverenzym, blodurea och urinsyra i serum har rapporterats hos personal på en förlossningsavdelning när metoxifluran förr användes till förlossningspatienter vid tiden för värbete 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 Penthrox. 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-enzym, särskilt CYP2E1, CYP2B6 och i viss utsträckning CYP2A6. Det är möjligt att enzyminducerare (såsom alkohol eller isoniazid för CYP2E1 och fenobarbital eller rifampicin för CYP2A6 och karbamazepin, efavirenz, rifampicin eller nevirapin för CYP2B6), 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 Penthrox med CNS-depressiva medel, såsom opioider, sömn- eller rogivande läkemedel, narkos, fentiaziner, lugnande medel, skelettmuskelavslappande medel, sederande antihistaminer och alkohol kan framkalla additiva hämmande effekter. Om opioider ges samtidigt med Penthrox 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 spermiorfologi.

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 bröstmjölk. 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 ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥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	
Blodkärl			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	
Njuror och urinvägar				Njursvikt [^]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 metoxifluranguppen (-23,1, -28,9, -34,0 respektive -35,0) jämfört med placebogruppen (-11,3, -14,8, -15,5 respektive -19,0). Totalt sågs en mycket signifikant skillnad mellan metoxifluran- och placebogruppen (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 metoxifluranguppen (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) vid jämförelse med placebogruppen (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), med $p < 0,0001$ vid varje tidpunkt. Totalt 126 patienter (84,6%) i metoxifluranguppen upplevde sin första smärtlindring efter 1-10 inhalationer jämfört med 76 patienter (51 %) i placebogruppen.

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-enzym, särskilt CYP2E1, CYP2B6 och CYP2A6. 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 metyletylater 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 organiskt 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 intermitterant 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 råtta respektive hund. NOAEL hos råtta 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 upprepad 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

Penthrox finns i följande förpackningar:

- En flaska Penthrox 3 ml med en avrivbar säkerhetsförsegling (förpackning med 10 x 3 ml)
- Kombinationsförpackning med en flaska Penthrox 3 ml, en Penthrox-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 Penthrox-inhalatorn, sätt tillbaka locket på flaskan med Penthrox. Efter användning, lägg den använda Penthrox-inhalatorn och den använda flaskan i den medföljande plastpåsen, förseglad 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

55758

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-03-22/2022-12-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-19