

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Penthrox 99,9%, 3 ml para inhalata, tekućina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 3 ml metoksiflurana (99,9%).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: butilirani hidroksitoluen (E321) (0,01% w/w)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Para inhalata, tekućina.

Bistra, gotovo bezbojna, hlapljiva tekućina, karakterističnog voćnog mirisa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hitno ublažavanje umjerene do teške boli kod svjesnih odraslih bolesnika s traumom i pridruženom boli.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Penthrox primjenjuje sam bolesnik pod nadzorom osobe koja je obučena za njegovu primjenu (liječnik, medicinska sestra ili medicinski tehničar) uz pomoć ručnog Penthrox inhalatora. Inhalira se kroz posebno oblikovan Penthrox inhalator.

Doziranje

Odrasli

Primjenjuje se jedna doza, tj. jedna bočica lijeka Penthrox od 3 ml, inhalatorom koji dolazi s lijekom. Drugu bočicu od 3 ml treba primijeniti samo ako je potrebno.

Nije utvrđena učestalost kojom se lijek Penthrox može sigurno primjenjivati (vidjeti dio 4.4). Preporučuje se sljedeći raspored primjene: najviše 6 ml u jednom danu, ne preporučuje se primjena tijekom dva uzastopna dana, a ukupna tjedna doza za bolesnika ne smije premašiti 15 ml.

Nastup djelovanja je brz pa do ublažavanja boli dolazi već nakon 6 – 10 udisaja. Bolesnicima treba savjetovati da radi postizanja odgovarajuće analgezije lijek inhaliraju s prekidima. Bolesnici mogu ocijeniti razinu boli koju osjećaju i prilagoditi količinu lijeka Penthrox koju će inhalirati kako bi adekvatno ublažili bol. Kontinuirana inhalacija sadržaja bočice od 3 ml omogućuje analgeziju tijekom najviše 25 – 30 minuta. Intermitentna inhalacija može pružiti dugotrajniju analgeziju. Bolesnicima treba savjetovati da primijene najmanju moguću dozu potrebnu za ublažavanje boli (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Metoksifluran može prouzročiti zatajenje bubrega ako se premaši preporučena doza. Potreban je oprez u bolesnika kojima su dijagnosticirana klinička stanja koja predstavljaju predispoziciju za oštećenje bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Potrebna je pažljiva klinička prosudba kada se lijek Penthrox treba primijeniti češće nego u jednom navratu svaka 3 mjeseca (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lijek Penthrox se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Za inhalacijsku primjenu.

Upute za pripremu Penthrox inhalatora i pravilnu primjenu navode se na slikama u nastavku.

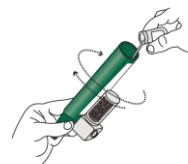
- 1** Provjerite je li komora s aktivnim ugljenom (AU) umetnuta u otvor za dilutor na vrhu Penthrox inhalatora.



- 2** Rukom skinite zatvarač s bočice. Druga je mogućnost da zatvarač otpustite tako da ga umetnete u dno Penthrox inhalatora i zakrenete pola kruga. Zatim razdvojite inhalator i bočicu te rukom skinite zatvarač.



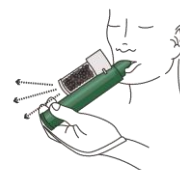
- 3** Nagnite Penthrox inhalator pod kutom od 45° i ulijte sav sadržaj jedne bočica lijeka Penthrox u donji dio inhalatora, koji pritom okrećete.



- 4** Stavite sigurnosnu vrpču oko bolesnikova zapešća. Bolesnik udiše i izdiše lijek Penthrox kroz nastavak za usta kako bi postigao analgeziju. Prvih nekoliko udisaja treba biti nježno, a zatim bolesnik treba normalno disati kroz inhalator.



- 5** Bolesnik izdiše u Penthrox inhalator. Izdahnuti para prolazi kroz AU komoru, u kojoj ugljen adsorbira izdahnuti metoksifluran.



- 6 Ako je potrebna jača analgezija, bolesnik tijekom uporabe može prstom prekriti otvor na dilatoru AU komore.



- 7 Ako je potrebno dodatno ublažiti bol, nakon prve bočice može se upotrijebiti još jedna bočica, ako je dostupna. Ako nije, drugu bočicu možete uzeti iz novog kombiniranog pakiranja. Treba je primijeniti na isti način kao i prvu bočicu, kako je opisano u 2. i 3. koraku. Nije potrebno ukloniti AU komoru. Upotrijebljenu bočicu treba staviti u plastičnu vrećicu koja se nalazi u pakiranju lijeka.



- 8 Bolesniku treba reći da lijek inhalira s prekidima kako bi postigao odgovarajuću analgeziju. Kontinuirana inhalacija skratit će vrijeme uporabe. Treba primijeniti najmanju dozu potrebnu za postizanje analgezije.

- 9 Vratite zatvarač na bočicu lijeka Pentrox. Stavite upotrijebljen Pentrox inhalator i upotrijebljenu bočicu u plastičnu vrećicu, zatvorite je i zbrinite odgovorno (vidjeti dio 6.6).



Liječnik, medicinska sestra, medicinski tehničar ili osoba obučena za primjenu lijeka Pentrox moraju bolesniku dati uputu o lijeku i objasniti mu njezin sadržaj.

4.3 Kontraindikacije

Primjena lijeka kao anestetika.

Preosjetljivost na metoksifluran, bilo koji fluorirani anestetik ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Maligna hipertermija: bolesnici za koje se zna da imaju malignu hipertermiju ili genetsku predispoziciju za nju.

Teške nuspojave nakon primjene inhalacijskih anestetika u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi. Znakovi oštećenja jetre nakon prethodne primjene metoksiflurana ili halogeniranih ugljikovodičnih anestetika u anamnezi.

Klinički značajno oštećenje funkcije bubrega.

Promijenjena razina svijesti zbog bilo kojeg uzroka, uključujući ozljedu glave, drogu ili alkohol.

Klinički primjetna kardiovaskularna nestabilnost.

Klinički primjetna depresija dišnog sustava.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bubrežna bolest

Da bi se osigurala sigurna primjena lijeka Pentrox kao analgetika, treba se pridržavati sljedećih mjera opreza:

- primijeniti najmanju učinkovitu dozu potrebnu za kontrolu boli.
- primjenjivati uz oprez u starijih osoba ili drugih bolesnika s poznatim faktorima rizika za bubrežnu bolest.
- primjenjivati uz oprez u bolesnika s dijagnosticiranim kliničkim stanjima koja predstavljaju predispoziciju za oštećenje bubrega.

Metoksifluran u visokim dozama uzrokuje značajnu nefrotoksičnost. Smatra se da je njegova nefrotoksičnost povezana s anorganskim fluoridnim ionima, koji su razgradni produkti metabolizma. Kada se primjenjuje prema uputama za analgeziju, jedna doza metoksiflurana od 3 ml serumske vrijednosti anorganskih fluoridnih iona su manje od 10 mikromola/l. Kada se u prošlosti koristio kao anestetik, metoksifluran je u visokim dozama uzrokovao značajnu nefrotoksičnost, za koju je utvrđeno da se javlja pri serumskim razinama anorganskih fluoridnih iona većima od 40 mikromola/l. Nefrotoksičnost je povezana i s brzinom metabolizma. Stoga faktori koji ubrzavaju metabolizam, poput lijekova koji induciraju jetrene enzime, mogu povećati rizik od toksičnosti metoksiflurana, a isto se može dogoditi i u podskupinama osoba s genetskim varijacijama koje ih mogu učiniti brzim metabolizatorima (vidjeti dio 4.5).

Jetrena bolest

Budući da se metoksifluran metabolizira u jetri, povećana izloženost u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije može izazvati toksičnost. Lijek Pentrox se ne smije primjenjivati u osoba koje u anamnezi imaju znakove oštećenja jetre nakon prethodne primjene metoksiflurana ili halogeniranih ugljikovodičnih anestetika (vidjeti dio 4.3). Lijek Pentrox treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećim bolestima jetre ili rizikom od disfunkcije jetre (kao što su induktori enzima – vidjeti i dio 4.5).

Zabilježeno je da prethodno izlaganje halogeniranim ugljikovodičnim anestheticima (uključujući metoksifluran kada se u prošlosti koristio kao anestetik), osobito unutar manje od 3 mjeseca, može povećati vjerojatnost oštećenja jetre.

Potrebna je pažljiva klinička prosudba kada se lijek Pentrox treba primijeniti češće nego u jednom navratu svaka 3 mjeseca.

Depresija kardiovaskularnog sustava / primjena u starijih osoba

Mogući učinci na krvni tlak i srčanu frekvenciju poznati su učinci razreda kod primjene visokih doza metoksiflurana za anesteziju te kod primjene drugih anestetika. Čini se da ti učinci nisu značajni kada se lijek primjenjuje u analgetičkim dozama. Nije primijećen poseban obrazac kretanja sistoličkog krvnog tlaka nakon primjene metoksiflurana kao analgetika u različitim dobnim skupinama. Međutim, budući da taj rizik može biti povećan u starijih osoba s hipotenzijom i bradikardijom, potreban je oprez u starijih bolesnika zbog mogućeg sniženja krvnog tlaka.

Učinci na središnji živčani sustav (SŽS)

Sekundarni farmakodinamički učinci, uključujući moguće učinke na SŽS poput sedacije, euforije, amnezije, utjecaja na sposobnost koncentracije, izmijenjene senzomotoričke koordinacije i promjene raspoloženja, također su poznati učinci razreda. Samoprimjenu metoksiflurana u analgetičkim dozama

ograničit će učinci na SŽS, kao što je sedacija. Iako se potencijalni učinci na SŽS mogu smatrati faktorom rizika za moguću zlouporabu, takvi su slučajevi prijavljeni vrlo rijetko nakon stavljanja lijeka u promet.

Česta opetovana primjena

Zbog ograničenja doze lijeka Pentrox (vidjeti dio 4.2) i trajanja analgezije, lijek Pentrox nije prikladan za ublažavanje boli kod probojne boli ili egzacerbacija kroničnih bolnih stanja. Lijek Pentrox nije prikladan ni za ublažavanje traumatske boli kod ponovnih epizoda u kratkom vremenskom razmaku u istog bolesnika.

Butilirani hidroksitoluen

Lijek Pentrox sadrži pomoćnu tvar butilirani hidroksitoluen (E321) kao stabilizator. Butilirani hidroksitoluen može izazvati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražnost očiju i sluznica. Vidjeti dio 6.1.

Profesionalna izloženost

Zdravstveni radnici koji su redovito izloženi bolesnicima koji koriste Pentrox inhalatore moraju biti upoznati sa svim relevantnim smjernicama za zaštitu zdravlja i sigurnosti na radu kod primjene inhalacijskih lijekova. Da bi se smanjila profesionalna izloženost metoksifluranu, Pentrox inhalator uvijek treba koristiti s komorom s aktivnim ugljenom (AU), koji adsorbira izdahnuti metoksifluran. Višestruka uporaba Pentrox inhalatora bez AU komore predstavlja dodatan rizik.

Prijavljene su povišene vrijednosti jetrenih enzima, ureje u krvi i mokraćne kiseline u serumu kod medicinskog osoblja u rodilištima koje je bilo izloženo metoksifluranu kada se on u prošlosti primjenjivao u rodilja tijekom trudova i poroda.

U zdravstvenih radnika izloženih lijeku Pentrox zabilježene su nuspojave koje su prolazne i nisu ozbiljne, kao što su omaglica, glavobolja, mučnina ili malaksalost i reakcije preosjetljivosti na metoksifluran ili druge sastojke lijeka. Mjerenja razine izloženosti metoksifluranu u bolničkog osoblja pokazala su razine značajno niže od onih povezanih s nefrotoksičnošću.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U metabolizmu metoksiflurana posreduju enzimi CYP 450, osobito CYP 2E1, CYP 2B6, a u određenoj mjeri i CYP 2A6. Moguće je da induktori enzima (kao što su alkohol ili izoniazid za CYP 2E1 te fenobarbiton ili rifampicin za CYP 2A6 i karbamazepin, efavirenz, rifampicin ili nevirapin za CYP 2B6) koji ubrzavaju metabolizam metoksiflurana povećaju njegovu potencijalnu toksičnost, pa treba izbjegavati njihovu istodobnu primjenu s metoksifluranom.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu metoksiflurana s lijekovima za koje se zna da imaju nefrotoksičan učinak (npr. kontrastna sredstva i neki antibiotici), jer može doći do aditivnog nefrotoksičnog učinka. Antibiotici s poznatim nefrotoksičnim potencijalom uključuju tetraciklin, gentamicin, kolistin, polimiksin B i amfotericin B. Preporučuje se izbjegavati anesteziju sevofluranom nakon analgezije metoksifluranom jer sevofluran povisuje serumske razine fluorida, a nefrotoksičnost metoksiflurana povezana je s povišenim vrijednostima fluorida u serumu.

Istodobna primjena lijeka Pentrox s depresorima SŽS-a, kao što su opiodi, sedativi ili hipnotici, opći anestetici, fenotijazini, trankvilizatori, relaksansi skeletnih mišića, sedacijski antihistaminici i alkohol, može dovesti do aditivnih depresijskih učinaka. Ako se istodobno s lijekom Pentrox primjenjuju opiodi, bolesnika treba pomno nadzirati, što je uobičajena klinička praksa kod liječenja opiodima. Kada se metoksifluran primjenjivao za anesteziju u višim dozama (40 – 60 ml), prijavljeni su sljedeći slučajevi:

- a) Interakcije s induktorima jetrenih enzima (npr. barbituratima), koje su pojačale metabolizam metoksiflurana i dovele do nekoliko prijavljenih slučajeva nefrotoksičnosti. Nema dovoljno informacija da bi se utvrdilo utječe li indukcija enzima na oštećenje jetre nakon analgetičke

- doze metoksiflurana.
- b) Kod primjene u kombinaciji s lijekovima koji smanjuju minutni volumen srca (npr. barbituratima) zabilježeno je smanjenje protoka krvi kroz bubrege, pa se očekuje pojačan učinak na bubrege.
- c) Srčana depresija kao učinak razreda, koju mogu dodatno pojačati drugi lijekovi koji uzrokuju srčanu depresiju, npr. intravenska primjena praktolola tijekom kirurškog zahvata na srcu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o učinku metoksiflurana na plodnost. Ograničeni podaci iz ispitivanja na životinjama ne ukazuju na bilo kakve učinke na morfologiju spermija.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kada se metoksifluran primjenjivao za opstetričku analgeziju u trudnica prijavljen je samo jedan slučaj neonatalne depresije disanja povezane s visokim vrijednostima metoksiflurana kod ploda. Međutim, kada se lijek primjenjivao u nižim koncentracijama ili kada je primjena viših koncentracija trajala kratko, u skladu s preporučenim doziranjem, utvrđeno je da je metoksifluran imao neznatan učinak na plod. Ni u jednom ispitivanju primjene za opstetričku analgeziju nisu prijavljene komplikacije kod ploda koje bi bile posljedica majčine analgezije metoksifluranom. Kao kod svih lijekova, potreban je oprez kod primjene tijekom trudnoće, osobito u prvom tromjesečju.

Dojenje

Nema dovoljno informacija o izlučivanju metoksiflurana u majčino mlijeko. Potreban je oprez kada se metoksifluran primjenjuje u dojilja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Metoksifluran može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene metoksiflurana mogu se javiti omaglica, somnolencija i omamljenost (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da ne voze i da ne rade sa strojevima ako se osjećaju omamljeno ili imaju omaglicu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Česte nuspojave koje nisu ozbiljne prirode uključuju reakcije u SŽS-u poput omaglice i somnolencije, a obično su lako reverzibilne.

Tablični prikaz nuspojava

‘Ozbiljna nefrotoksičnost povezana s dozom metoksiflurana prijavljena je samo kad se on primjenjivao dugotrajno u visokim dozama tijekom opće anestezije. Zbog toga se metoksifluran više ne koristi za anesteziju. Vidjeti odlomak ‘Bubrežna bolest’ u dijelu 4.4. Stoga se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena doza lijeka Penthrox.’

U sljedećoj tablici navode se:

- nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Penthrox za analgeziju
- nuspojave opažene kod analgetičke primjene metoksiflurana nakon stavljanja lijeka u promet
- nuspojave povezane s analgetičkom primjenom metoksiflurana utvrđene nakon stavljanja lijeka u promet i zabilježene u znanstvenoj literaturi

Nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA organski sustav	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane			pojačan tek	
Psihijatrijski poremećaji		euforično raspoloženje	tjeskoba, depresija, poremećaj u pažnji, neprimjereni afekt, verbigeracija	afektivna labilnost [^] , agitacija [^] , smeteno stanje [^] , disocijacija [^] , nemir [^]
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	glavobolja, somnolencija, disgeuzija	amnezija, dizartija, parestezija, periferna senzorna neuropatija	promijenjeno stanje svijesti [^] , nistagmus [^]
Poremećaji oka			oštećenje vida	
Krvožilni poremećaji			naleti crvenila, hipertenzija, hipotenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj		gušenje [^] , hipoksija [^]
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	suha usta, nelagoda u ustima, oralni svrbež, hipersekrecija salivarne žlijezde, povraćanje	
Poremećaji jetre i žuči				zatajenje jetre*, hepatitis*, žutica [^] , oštećenje jetre [^]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			hiperhidroza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				zatajenje bubrega [^]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		osjećaj opijenosti	umor, neuobičajeno osjećanje, zimica, osjećaj opuštenosti	

Pretrage				povišene vrijednosti jetrenih enzima^, povišene vrijednosti ureje u krvi povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi^, povišene vrijednosti kreatinina u krvi^
----------	--	--	--	--

**Izolirani slučajevi prijavljeni kod analgetičke primjene metoksiflurana nakon stavljanja lijeka u promet*

^Ostali događaji povezani s analgetičkom primjenom metoksiflurana utvrđeni nakon stavljanja lijeka u promet i zabilježeni u znanstvenoj literaturi

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja mogu nastati anestetički učinci sa znakovima prekomjerne omamljenosti (uključujući gubitak svijesti), sniženjem krvnog tlaka, respiratornom depresijom, bljedilom i opuštenošću mišića. Nakon prestanka primjene lijeka Pentrox, ti se učinci predoziranja obično brzo povuku i često nije potrebna nikakva druga intervencija, osim što se po potrebi mogu uvesti kardiorespiratorne potporne mjere. Visoke doze metoksiflurana mogu uzrokovati nefrotoksičnost povezanu s dozom. Nekoliko sati ili dana nakon ponovljene primjene visokih analgetičkih ili anestetičkih doza metoksiflurana prijavljeno je neoligurijsko zatajenje bubrega.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analgetici, ostali analgetici i antipiretici, ATK oznaka: N02BG09

Mehanizam djelovanja

Mehanizam kojim metoksifluran ostvaruje svoje analgetičko djelovanje nije potpuno razjašnjen.

Farmakodinamički učinci

Metoksifluran pripada skupini hlapljivih fluoriranih ugljikovodičnih anestetika, a analgetičke učinke u svjesnih bolesnika ostvaruje kada se inhalira u niskim koncentracijama. Kada se primjenjuje za ublažavanje boli u analgetičkim terapijskim dozama može doći do određenog pada krvnog tlaka, koji može biti praćen bradikardijom. Srčani ritam obično je uredan, no može se javiti omamljenost. Metoksifluran uzrokuje tek minimalno podraživanje miokarda adrenalinom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Pentrox dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju primjene za liječenje akutne boli u bolesnika koji su se javili na odjel hitne pomoći zbog manje traume. U ispitivanje je bilo uključeno

300 bolesnika (nakon randomizacije u omjeru 1:1, 151 bolesnik primio je metoksifluran, a 149 njih placebo). U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici kojima je rezultat za bol na brojčanoj ocjenskoj ljestvici iznosio ≥ 4 i ≤ 7 . Srednje vrijednosti rezultata za bol (vizualna analogna ljestvica [engl. *Visual Analogue Scale*, VAS]) na početku ispitivanja bile su slične u skupini liječenoj metoksifluranom (64,8) i u onoj koja je primala placebo (64,0). Primarna varijabla za djelotvornost – procijenjena srednja vrijednost promjene početnog VAS rezultata za bol nakon 5 minuta, 10 minuta, 15 minuta i 20 minuta – bila je veća u skupini koja je primala metoksifluran (-23,1, -28,9, -34,0 odnosno -35,0) nego u onoj koja je primala placebo (-11,3, -14,8, -15,5 odnosno -19,0). Sveukupno je između skupine liječene metoksifluranom i one koja je primala placebo zabilježena vrlo značajna razlika (procijenjeni terapijski učinak: -15,1; 95% CI: -19,2 do -11,0; $p < 0,0001$). Najveći terapijski učinak opažen je nakon 15 minuta (procijenjeni terapijski učinak: -18,5). Provedena je analiza u kojoj se osoba s odgovorom definirala kao bolesnik kojem se početni VAS rezultat za bol poboljšao za najmanje 30%. Rezultati te analize ukazali su na to da je postotak bolesnika s odgovorom nakon 5, 10, 15 i 20 minuta bio značajno veći u skupini liječenoj metoksifluranom (51,0%, 57,7%, 63,8% odnosno 63,8%) nego u onoj koja je primala placebo (23,5%, 30,9%, 33,6% odnosno 37,6%), uz $p < 0,0001$ u svakoj vremenskoj točki. Prvo ublažavanje boli nakon 1 – 10 udisaja osjetilo je ukupno 126 bolesnika (84,6%) u skupini liječenoj metoksifluranom, u usporedbi sa 76 bolesnika (51%) u skupini koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Metoksifluran ima sljedeće koeficijente razdiobe:

- koeficijent voda/plin: 4,5
- koeficijent krv/plin: 13
- koeficijent ulje/plin: 825

Metoksifluran ulazi u pluća u obliku pare i brzo se prenosi u krv, zbog čega njegov analgetički učinak nastupa brzo. U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca, srednja vrijednost krivulja koncentracija-vrijeme pokazala je iznimno brz porast koncentracija metoksiflurana u plazmi. Nakon jedne doze od 3 ml metoksiflurana udisanog s prekidima tijekom jednog sata, profil u arterijskoj krvi pokazao je t_{max} za 0,25 sata (raspon 0,08 – 0,75 sata), C_{max} od 32,39 $\mu\text{g/ml}$ (SD 13,546 $\mu\text{g/ml}$, CV 41,8%) i AUC od 28,95 h. $\mu\text{g/ml}$ (raspon 12,3 – 52,6 h. $\mu\text{g/ml}$).

Distribucija

Metoksifluran ima visok koeficijent ulje/plin, što znači da je izuzetno lipofilan. Metoksifluran pokazuje veliku sklonost difuziji u masna tkiva, gdje stvara rezervoar iz kojeg se polako otpušta tijekom nekoliko dana.

Biotransformacija

Kod ljudi dolazi do biotransformacije metoksiflurana. Metoksifluran se metabolizira dekloriranjem i o-demetilacijom u jetri, u čemu posreduju enzimi CYP 450, osobito CYP 2E1, CYP 2B6 i CYP 2A6. Metoksifluran se metabolizira u nevezani fluorid, oksalnu kiselinu, difluorometoksiocetenu kiselinu i diklorooctenu kiselinu. I nevezani fluorid i oksalna kiselina mogu uzrokovati oštećenje bubrega pri koncentracijama većima od onih koje se mogu postići primjenom jedne analgetičke doze. Metoksifluran je podložniji metabolizmu nego drugi halogenirani metil-etil-estri i pokazuje veću sklonost difuziji u masna tkiva. Zbog toga se metoksifluran polako otpušta iz spomenutog rezervoara i tako postaje dostupan za biotransformaciju tijekom više dana.

Eliminacija

U farmakokinetičkom ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca koji su udisali 3 ml metoksiflurana tijekom 1 sata, uslijedila je rana pojava vrha krivulje koncentracija-vrijeme za

metoksifluran u venskoj i arterijskoj plazmi, praćena brzo eliminacijom iz plazme, s time da su se venske koncentracije metoksiflurana vratile na početne vrijednosti za 24 sata nakon primjene. Arterijske i venske koncentracije metabolita, anorganskog fluorida, povećavale su se sporije od metoksiflurana (medijan t_{max} od 1,5 sata) i postupno su eliminirane iz plazme, a značajne koncentracije izmjerene su u venskoj plazmi 48 sati nakon primjene metoksiflurana.

Nakon jedne doze od 3 ml metoksiflurana udisanog s prekidima tijekom jednog sata, medijan poluvijeka metoksiflurana u venskoj krvi iznosi 3,16 sati (raspon 1,06 – 7,89 sati), a anorganskog fluorida 33,30 sati (raspon 23,50 – 51,20 sati). Farmakokinetički profili metoksiflurana i anorganskog fluorida pokazali su veliku varijabilnost među ispitanicima. Približno 60% udahnutog metoksiflurana izlučuje se u mokraću u obliku organskog fluora, fluorida i oksalne kiseline; ostatak se izdiše u neizmijenjenom obliku ili u obliku ugljikova dioksida. Više vršne vrijednosti fluorida u krvi mogu se postići ranije u pretelih bolesnika u odnosu na one koji nisu pretili i starijih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost i kancerogenost

Metoksifluran se ne smatra mutagenim, kako su pokazali Amestov test *in vitro* i mikronukleusni test na štakorima *in vivo*. Nema jasnih dokaza da metoksifluran ima kancerogena svojstva. Osim toga, mogući rizik smanjuje činjenica da je lijek Pentrox namijenjen za jednokratnu primjenu ili kratkoročnu intermitentnu primjenu.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Metoksifluran ne utječe na spermije miševa. U ispitivanjima na miševima i štakorima metoksifluran je prošao kroz posteljicu, ali nisu pronađeni dokazi embriotoksičnih ni teratogenih svojstava. Međutim, nakon opetovane primjene tijekom 9 dana primijećen je zastoj u razvoju ploda (smanjena tjelesna težina ploda i smanjeno okoštavanje). Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) na embriofetalni razvoj iznosio je 0,006% (104 mg/kg) kod primjene tijekom 4 sata na dan u miševa te približno 0,01% (245 mg/kg) kod primjene tijekom 8 sati na dan u štakora. U usporedbi s predloženom maksimalnom kliničkom dozom, vrijednosti NOAEL u miševa i štakora predstavljaju marginu od 1 – 2 puta u mg/kg, odnosno 0,1 – 0,3 puta u mg/m². Budući da lijek Pentrox nije namijenjen za svakodnevnu primjenu, rizik od zastoja u razvoju ploda smatra se vrlo malim.

Objavljene studije na životinjama (uključujući primata) u dozama koje rezultiraju laganom do umjerenom anestezijom pokazuju da uporaba anestetika u razdoblju brzog rasta mozga ili sinaptogeneze rezultira gubitkom stanica u mozgu u razvoju, što može biti povezano s produljenim kognitivnim nedostacima. Klinički značaj ovih nekliničkih nalaza nije poznat.

Bubrežni i jetreni učinci

Kontinuirana primjena većih doza anestetika metoksifluranu u štakora povezana je s bubrežnom tubularnom nekrozom i oticanjem mitohondrija. Opetovana intermitentna ili kontinuirana primjena metoksiflurana u subanestetičkim koncentracijama kod nekoliko je vrsta bila povezana s ograničenim i obično reverzibilnim promjenama na jetri (masna metamorfoza, povišene vrijednosti ALT-a/AST-a).

Nakon 6 sati neprekidne inhalacije metoksiflurana 14 uzastopnih dana kod štakora, nalaz bubrega bio je ograničen na minimalnu vakuolaciju kortikalnih tubula, a u jetri je došlo do minimalnog / blagog centrilobularnog vakuolacijskog širenja citoplazme (centrilobularnih hepatocita) koje citoplazmi daje pjenušav izgled.

Nakon 90 minuta kontinuirane inhalacije metoksiflurana 14 uzastopnih dana kod pasa nisu primijećeni vidljivi nalazi bubrega, a u jetri je došlo do minimalnog / blagog nakupljanja centrilobularnog glikogena.

NOAEL od 396 mg/kg i 153 mg/kg prijavljeni su za gornja ispitivanja na štakorima i psima. NOAEL

u štakora i psa predstavlja marginu izloženosti od 0,3 puta na temelju podataka za AUC i marginu izloženosti od 0,2 puta na temelju C_{max} vrijednosti u odnosu na predloženu maksimalnu kliničku dozu od 6 ml u jednom danu. Ovi bubrežni i jetreni učinci su, međutim, zabilježeni kod dugotrajnih i ponavljajućih primjena tijekom 14 dana, pa su ukupne izloženosti veće od očekivanih uobičajenom kliničkom uporabom lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

butilirani hidroksitoluen E321 (stabilizator)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek Pentrox isporučuje se u sljedećim pakiranjima:

- jedna bočica sa zaštitnim zatvaračem za evidenciju otvaranja (pakiranja od 10).
- kombinirano pakiranje koje sadrži jednu bočicu od 3 ml lijeka Pentrox, jedan Pentrox inhalator i jednu komoru s aktivnim ugljenom (AU) (pakiranja od 1 ili 10).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nakon punjenja lijeka Pentrox u inhalator, vratite zatvarač na bočicu. Nakon primjene stavite upotrijebljeni Pentrox inhalator i upotrijebljenu bočicu u vrećicu koja se nalazi u pakiranju, zatvorite je i odgovorno zbrinite u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-728871075

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14. veljače 2018./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23.03.2022.