

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Penthrox 99,9%, 3 ml tekutiny k inhalaci parou

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 3 ml methoxyfluranu 99,9%

Pomocná látka se známým účinkem: butylhydroxytoluen (E321) (0,01% w/w)

3. LÉKOVÁ FORMA

Tekutina k inhalaci parou

Čirá, téměř bezbarvá, těkavá kapalina, s charakteristickou ovocnou vůní.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Rychlá úleva od středně silné až silné bolesti u pacientů ve věku 6 let a starších s traumatem a související bolestí, kteří jsou při vědomí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Penthrox si podává pacient sám pod dohledem osoby proškolené v podávání této látky, lékaře, lékárníka, zdravotní sestry nebo paramedika za použití inhalátoru Penthrox. Je inhalován pomocí inhalátoru Penthrox.

Inhalátor Penthrox je určen k podávání analgetika Penthrox (methoxyfluran). Přípravek Penthrox se nalévá do přístroje a při vdechování pacientem přes přístroj pacient vdechuje páry přípravku Penthrox. Připojený zásobník s aktivním uhlím (AC) adsorbuje páry přípravku Penthrox, které pacient vydechuje inhalátorem Penthrox (viz bod 5.2).

Dávkování

Dospělí a děti ve věku 6 let a starší

Jedna lahvička přípravku Penthrox o objemu 3 ml jako jednorázová dávka podaná za použití poskytnutého zdravotnického prostředku. Druhá lahvička má být podána pouze v případě potřeby.

Frekvence, ve které může být Penthrox bezpečně používán, není stanovena (viz bod 4.4). Doporučuje se následující dávkovací režim: ne více než 6 ml v jednom dni, podávání v po sobě jdoucích dny není doporučováno a celková týdenní dávka na pacienta nemá překročit 15 ml.

U dospělých je nástup úlevy od bolesti je rychlý a měl by začít po 6-10 inhalacích. U dětí mohou být nutné dodatečné inhalace. Pacienti mají být instruováni, aby inhalovali intermitentně k dosažení

příslušné analgezie. Pacienti jsou schopni vyhodnotit svoji vlastní úroveň bolesti a titrovat množství inhalovaného přípravku Pentrox k docílení dostatečného potlačení bolesti. Kontinuální inhalace obsahu jedné 3ml lahvičky poskytuje analgetickou úlevu po dobu 25-30 minut. Intermitentní inhalace může poskytnout delší analgetický účinek. Pacientům má být doporučeno, aby použili nejnižší možnou dávku pro dosažení úlevy od bolesti (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Pokud dojde k překročení doporučené dávky, může methoxyfluran způsobit selhání ledvin. Zvýšená pozornost má být věnována pacientům s diagnostikovaným klinickým stavem, který může predisponovat k poškození funkce ledvin (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Důkladné klinické testování má být provedeno v případě, kdy je Pentrox používán častěji než jednou za 3 měsíce (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Pentrox u dětí ve věku od 0 do 6 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

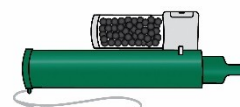
Způsob podání

Inhalační podání.

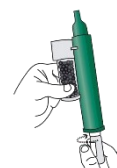
Pokyny pro přípravu inhalátoru Pentrox a správné podání jsou uvedeny na obrázcích níže.

Před použitím zkontrolujte, zda se v inhalátoru nenachází nějaké předměty, nebo zda jeho části nejsou poškozené či znehodnocené. V případě jejich výskytu inhalátor (zdravotnický prostředek) nepoužívejte.

- 1 Ujistěte se, že zásobník s aktivním uhlím (AC) je vložen do otvoru v horní části inhalátoru Pentrox.



- 2 Odstraňte rukou uzávěr lahvičky. Případně použijte spodní část inhalátoru Pentrox pro uvolnění uzávěru pootočením o polovinu. Oddělte inhalátor od lahvičky a odstraňte uzávěr rukou.



- 3 Nakloňte inhalátor Pentrox pod úhlem 45° a nalijte celý obsah jedné lahvičky Pentrox do spodní části inhalátoru, zatímco s ním budete otáčet.

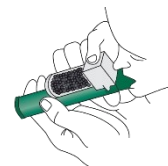


- 4 Umístěte zápěstní smyčku přes zápěstí pacienta. Pacient inhaluje a vydechuje Pentrox přes náustek, aby dosáhl analgezie. Prvních několik vdechů má být jemných a potom má pacient dýchat normálně



přes inhalátor.

- 5 Pacient vydechuje do inhalátoru Pentrox. Vydechovaný vzduch prochází přes zásobník AC, aby byl adsorbován veškerý vydechovaný methoxyfluran.
- 6 Pokud je zapotřebí silnější analgezie, může pacient během používání zakrýt prstem otvor na zásobníku s aktivním uhlím.
- 7 Pokud je požadována další úleva od bolesti, po použití první lahvičky použijte druhou lahvičku, pokud je k dispozici. Případně použijte druhou lahvičku z nového kombinovaného balení. Použijte stejným způsobem jako první lahvičku v kroku 2 a 3. Není třeba odstraňovat zásobník AC. Použitou lahvičku uložte do přiloženého plastového sáčku.



- 8 Pacient má být poučen, aby inhaloval intermitentně k dosažení příslušné analgezie. Kontinuální inhalace zkrátí dobu použití. K dosažení analgezie má být podáno nejmenší dávkou.
- 9 Vraťte uzávek na lahvičku přípravku Pentrox. Použitý inhalátor Pentrox a použitou lahvičku vložte do uzavřeného plastového sáčku a odstraňte je odpovídajícím způsobem (viz bod 6.6).



Lékař, zdravotní sestra, paramedic nebo osoba proškolená ohledně podávání této látky musí poskytnout a vysvětlit pacientovi příbalovou informaci.

4.3 Kontraindikace

K použití jako anestetikum.

Hypersenzitivita na methoxyfluran, jakékoliv fluorované anestetikum nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Maligní hypertermie: pacienti, u kterých je známo, že trpí maligní hypertermií nebo k ní mají genetickou predispozici.

Pacienti nebo pacienti se známou rodinnou anamnézou závažných nežádoucích reakcí na podání inhalovaných anestetik.

Pacienti s anamnézou vykazující příznaky poškození jater po předchozím použití methoxyfluranu nebo anestezii pomocí halogenovaných uhlovodíků.

Klinicky významná porucha funkce ledvin.

Změněná úroveň vědomí v důsledku jakékoliv příčiny včetně poranění hlavy, drog nebo alkoholu.

Klinicky evidentní kardiovaskulární nestabilita.

Kliniky evidentní respirační deprese.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Onemocnění ledvin

Pro zajištění bezpečného použití přípravku Pentrox jako analgetika mají být dodržována následující opatření.

- Používejte nejnižší účinnou dávku k potlačení bolesti
- Používejte s opatrností u starších osob nebo u ostatních pacientů se známými rizikovými faktory onemocnění ledvin.
- Používejte s opatrností u pacientů s diagnózou klinického stavu, který může vést k poškození ledvin

Methoxyfluran způsobuje ve vysokých dávkách signifikantní nefrotoxicitu. Předpokládá se, že nefrotoxicita je spojena s anorganickými fluoridovými ionty, produktu metabolického rozpadu. Pokud je methoxyfluran podáván dle instrukcí pro analgetickou indikaci, jednorázová dávka 3 ml methoxyfluranu má za následek sérové hladiny anorganických fluoridových iontů nižší než 10 mikromolů/l. Pokud byl v minulosti přípravek používán jako anestetikum, způsoboval methoxyfluran při vysokých dávkách signifikantní nefrotoxicitu, kdy docházelo k vzestupu sérových hladin anorganických fluoridových iontů na více než 40 mikromolů/l. Nefrotoxicita se rovněž vztahuje k rychlosti metabolismu. Proto faktory zvyšující rychlost metabolismu, jako například léky indukující jaterní enzymy, mohou zvyšovat riziko toxicity u methoxyfluranu, stejně jako podskupiny osob s genetickými odchylkami, které vedou k variantě rychlého metabolizátora (viz bod 4.5).

Onemocnění jater

Methoxyfluran je metabolizován v játrech, proto zvýšená expozice u pacientů s poruchou funkce jater může způsobovat toxicitu. Pentrox nesmí být používán u pacientů, kteří mají v anamnéze příznaky poškození jater po předchozím použití methoxyfluranu nebo anestezii halogenovanými uhlovodíky (viz bod 4.3). Pentrox má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo s rizikem jaterní dysfunkce (jako jsou například enzymové induktory – viz například bod 4.5).

Bylo hlášeno, že předchozí expozice anestetikům ve formě halogenovaných uhlovodíků (včetně methoxyfluranu v minulosti používaného jako anestetikum), zejména pokud je interval kratší než 3 měsíce, může zvýšit riziko poškození jater.

Má být provedeno důkladné klinické testování, pokud má být použit Pentrox častěji než jednou za 3 měsíce.

Deprese kardiovaskulárního systému / použití u starších osob

Potenciální účinky na krevní tlak a srdeční frekvenci jsou známé skupinové účinky vysokých dávek methoxyfluranu používaných při anestezii a ostatních anestetik. Nezdají se být významné při

analgetických dávkách. Neexistuje zvláštní schéma systolických hladin krevního tlaku pacientů po podání methoxyfluranu jako analgetika napříč věkovými skupinami. Jelikož se však riziko může potenciálně zvýšit u starších osob s hypotenzí a bradykardií, má být volen opatrný přístup v důsledku možného snížení krevního tlaku.

Účinky na centrální nervový systém (CNS)

Sekundární farmakodynamické účinky včetně potenciálních účinků na CNS, jako například sedace, euforie, amnézie, schopnost koncentrace, změněná senzomotorická koordinace a změna nálady představují rovněž známé skupinové účinky. Podávání methoxyfluranu samotným pacientem v analgetických dávkách bude omezeno výskytem účinků na CNS, jako například sedace. Přesto že může být na možnost účinků na CNS nahlíženo jako na rizikový faktor potenciálního zneužití, jsou hlášení po uvedení na trh velmi vzácná.

Respirační deprese

Respirační deprese byla rovněž hlášena při podávání analgetických dávek (bod 4.8). Vzhledem k riziku respirační deprese a hypoxie je nutné monitorovat dýchání.

Časté opakované použití

V důsledku omezení týkajícího se dávky přípravku Pentrox (viz bod 4.2) a trvání úlevy od bolesti není přípravek Pentrox vhodný pro poskytování úlevy od průlomové bolesti/exacerbace bolesti při chronických bolestivých stavech. Pentrox není rovněž vhodný pro úlevu od bolesti související s traumatem u rychle se opakujících epizod u stejného pacienta.

Butylhydroxytoluen

Pentrox obsahuje pomocnou látku butylhydroxytoluen (E321) jako stabilizátor.

Butylhydroxytoluen může způsobovat lokální kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic. Viz bod 6.1.

Expozice při výkonu zaměstnání

Zdravotníci pracovníci, kteří jsou opakovaně v kontaktu s pacienty používajícími inhalátory Pentrox, mají být informováni o jakýchkoliv příslušných směrnících z oblasti ochrany zdraví a bezpečnosti při výkonu povolání v případě použití inhalačních látek. Za účelem omezení expozice methoxyfluranem při výkonu povolání má být inhalátor Pentrox vždy používán se zásobníkem s aktivním uhlím, který adsorbuje vydechovaný methoxyfluran. Pacienty je třeba poučit, aby vydechovali do inhalátoru Pentrox; vydechovaná pára tak bude procházet zásobníkem s aktivním uhlím, kde bude vydechovaný methoxyfluran adsorbován. Vícenásobné použití inhalátoru Pentrox bez zásobníku s aktivním uhlím vede ke zvýšenému riziku.

Zvýšení hladin jaterních enzymů, dusíku močoviny v krvi a kyseliny močové v séru bylo hlášeno u pracovníků porodnických oddělení vystavených přípravku v porodnicích, kde byl methoxyfluran používán v minulosti u gynekologických pacientek v předporodních a fázích a v průběhu porodu.

U zdravotnických pracovníků, kteří byli v kontaktu s přípravkem Pentrox, byly hlášeny nezávažné přechodné reakce, jako jsou závratě, bolest hlavy, nauzea nebo malátnost, a hypersenzitivní reakce na methoxyfluran nebo další složky. Měření hladiny expozice methoxyfluranu provedená u nemocničního personálu prokázala hodnoty výrazně nižší než hodnoty spojované s nefrotoxicitou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus methoxyfluranu je zprostředkován enzymy CYP 450, zejména CYP 2E1, CYP 2B6 a do určité míry CYP 2A6. Je možné, že enzymatické induktory (jako například alkohol nebo isoniazid v případě CYP 2E1 a fenobarbital nebo rifampicin v případě CYP 2A6 a karbamazepin, efavirenz, rifampicin nebo nevirapin v případě CYP 2B6), které zvyšují rychlost metabolismu methoxyfluranu, mohou zvyšovat svoji potenciální toxicitu a je třeba se vyhnout jejich souběžnému podání s methoxyfluranem.

Má se předcházet současnému použití methoxyfluranu s léky (např. kontrastními látkami a některými antibiotiky), u kterých je známo, že mají nefrotoxický účinek, neboť může dojít k aditivnímu nefrotoxickému účinku. Mezi antibiotika se známým nefrotoxickým potenciálem patří tetracyklin, gentamicin, kolistin, polymyxin B a amfotericin B. Doporučuje se vyhnout použití anestezie sevofluranem po analgezii methoxyfluranem, jelikož sevofluran zvyšuje hladiny fluoridů v séru a nefrotoxicita methoxyfluranu je spojena se zvýšenou hladinou fluoridů v séru.

Současné použití přípravku Pentrox s látkami tlumícími CNS, jako jsou například opioidy, sedativa nebo hypnotika, celková anestetika, fenothiaziny, trankvilizéry, myorelaxancia, antihistaminika se sedativním účinkem, a alkohol, může vyvolat zvýšené tlumící účinky. Pokud jsou opioidy podávány současně s přípravkem Pentrox, má být pacient pečlivě sledován, což představuje normální klinickou praxi při podání opioidů.

Při použití methoxyfluranu jako anestetika ve vyšších dávkách 40-60 ml, bylo hlášeno:

- a) Interakce přípravku s jaterními enzymovými induktory (např. barbituráty) zvyšujícími metabolismus methoxyfluranu a vedoucí k několika hlášeným případům nefrotoxicity. Není dostatek informací, aby bylo prokázáno, zda enzymatická indukce ovlivňuje poškození jater po analgetické dávce methoxyfluranu.
- b) Snížení krevního průtoku ledvinami, a tak očekávaný zvýšený účinek na ledviny při použití v kombinaci s léčivými přípravky (např. barbituráty) snižujícími srdeční výdej.
- c) Tlumení srdeční činnosti (jako skupinový účinek), které může být zvýšeno ostatními léčivými přípravky tlumícími srdeční činnost, např. intravenózně podávaný praktolol během operace srdce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích methoxyfluranu na fertilitu. Omezené údaje ze studií na zvířatech neuvádějí žádné účinky na morfologii spermatu.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Tam, kde byl methoxyfluran použit při porodnické analgezii u těhotných žen, se vyskytlo jedno hlášení neonatální respirační deprese spojené s vysokou hladinou methoxyfluranu u plodu. Kde však byly podány nízké koncentrace nebo byly vysoké koncentrace udržovány po krátkou dobu, dle doporučeného dávkování, byl zjištěn malý účinek methoxyfluranu na plod. Nebyly hlášeny žádné komplikace plodu, které by byly výsledkem analgezie za použití methoxyfluranu u matky ve všech studiích provedených u porodnické analgezie.

Stejně jako v případě všech léčivých přípravků má být věnována pozornost při podávání během těhotenství, zejména v prvním trimestru.

Kojení

Není dostatek informací o vylučování methoxyfluranu do lidského mléka. Methoxyfluran má být podáván kojící matce s opatrností.

4.7 Účinky na schopnost řízení a obsluhování strojů

Přípravek Pentrox může mít malý vliv na schopnost řízení a používání strojů. Po podání methoxyfluranu se mohou vyskytnout závratě, somnolence a ospalost (viz bod 4.8). Pacienti mají být informováni, že nemají řídit nebo obsluhovat stroj, pokud se cítí ospale nebo pociťují závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Běžné nezávažné reakce jsou CNS reakce, jako například závratě a somnolence, a jsou všeobecně snadno reverzibilní.

Závažná nefrotoxicita závislá na dávce byla spojena s methoxyfluranem pouze, pokud byl použit ve vysokých dávkách po delší dobu při celkové anestezii. Methoxyfluran proto není nadále pro anestezii používán. Viz bod 4.4 Onemocnění ledvin. Doporučená maximální dávka přípravku Pentrox nemá být proto překročena.

Při analgetickém použití methoxyfluranu může dojít k poškození jater (frekvence není známa). Viz bod 4.4 Onemocnění jater.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující tabulka se skládá z nežádoucích účinků:

- pozorovaných v klinických studiích u přípravku Pentrox při analgezií
- pozorovaných při analgetickém použití metoxyfluranu po uvedení na trh
- spojených s použitím methoxyfluranu při analgezií zjištěných ve vědecké literatuře

Následující četnosti jsou základem pro vyhodnocení nežádoucích účinků:

velmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$);

vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1,000$);

velmi vzácné ($< 1/10000$);

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté (≥1/10)	Časté ≥1/100 až <1/10	Méně časté ≥1/1000 až <1/100	Není známo
Poruchy imunitního systému				hypersenzitivita^
Poruchy metabolismu a výživy			zvýšená chuť k jídlu	
Psychiatrické poruchy		euforická nálada	úzkost, deprese, porucha pozornosti, neadekvátní afekt, verbigerace, afektivní labilita, agitovanost, stav zmatenosti	disociace ^, neklid^.
Poruchy nervového systému	závrať	bolest hlavy, somnolence dysgeuzie	amnézie, dysartrie, parestezie, periferní senzoričká neuropatie	změněný stav vědomí ^, nystagmus^
Poruchy oka			porucha zraku	
Cévní poruchy			Zrudnutí, hypertenze, hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel	hypoxie	dušení^, respirační deprese^.
Gastrointestinální poruchy		nauzea	sucho v ústech, orální diskomfort, svědění v ústech, hypersekrece slin, zvracení	
Poruchy jater a žlučových cest				selhání jater *, hepatitida*, ikterus^, poškození jater ^.
Poruchy kůže a podkožní tkáň			hyperhidróza	
Poruchy ledvin a močových cest				Renální selhání^
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, pocit opilosti	abnormální pocit, zimnice, pocit uvolnění	

Vyšetření			Zvýšení hladiny jaterních enzymů ^, Zvýšení hladiny močoviny v krvi, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi ^, zvýšení hladiny kreatininu v krvi^.
-----------	--	--	---

* *izolovaná hlášení získaná při analgetickém použití methoxyfluranu po uvedení na trh

^Ostatní případy spojené s použitím methoxyfluranu při analgezií po uvedení na trh a ve vědecké literatuře

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil přípravku Pentrox byl v placebem kontrolované studii u pediatrických pacientů (MEOF-002) ve věku 6 až 18 let konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělých. Většina příhod byla mírné intenzity a nezávažná, nejčastějšími příhodami byly závrať (41,3 % ve skupině s methoxyfluranem oproti 12,0 % ve skupině s placebem) a euforická nálada (12,0 % ve skupině s methoxyfluranem oproti 0,0 % ve skupině s placebem).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, mohou se projevit anestetické účinky se známkami nadměrné ospalosti (včetně ztráty vědomí), snížení krevního tlaku, respirační deprese, bledost a svalová relaxace. Po vysazení přípravku Pentrox se zmíněné účinky předávkování zpravidla rychle upraví, často bez potřeby dalšího zásahu; je-li to nutné, mohou však být uplatněna podpůrná kardiopulmonální opatření.

Vysoké dávky methoxyfluranu způsobují na dávce závislou nefrotoxicitu. Selhání ledvin při vysokém výdeji se vyskytlo několik hodin nebo dní po podání opakovaných vysokých analgetických nebo anestetických dávek methoxyfluranu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, jiná analgetika a antipyretika

ATC kód: N02BG09

Mechanismus účinku

Mechanismus analgetické aktivity methoxyfluranu nebyl zatím plně vyjasněn.

Farmakodynamické účinky

Methoxyfluran patří ke skupině fluorovaných uhlovodíků těkavých anestetických látek a poskytuje analgezií, pokud je inhalován při nízkých koncentracích u pacientů při vědomí. Při analgetických terapeutických dávkách pro účely úlevy od bolesti může dojít k určitému poklesu krevního tlaku, což může být provázeno bradykardií, srdeční rytmus je obvykle pravidelný, přestože se může vyskytovat ospalost. Myokard je methoxyfluranem senzibilizován k epinefrinu pouze minimálně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Děti ve věku ≥ 6 let a dospělí:

Účinnost a bezpečnost přípravku Pentrox u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších byly prokázány v randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii léčby akutní bolesti u pacientů s menším traumatem, kteří se dostavili na pohotovostní oddělení (MEOF-001). Bylo zahrnuto 300 pacientů (151 obdrželo methoxyfluran a 149 obdrželo placebo v poměru 1:1), včetně 95 dospívajících ve věku 12 let a starších (47 byl podán methoxyfluran a 48 placebo). Do studie byli zahrnuti pacienti se skórem bolesti ≥ 4 až ≤ 7 na numerické stupnici (*Numerical Rating Scale*, NRS) bolesti. Průměrné skóre bolesti (vizuální analogová stupnice (VAS)) pozorované ve výchozím stavu byly podobné u skupiny s methoxyfluranem (64,8) a u skupiny s placebem (64,0). Základní variabilní ukazatel účinnosti - odhadovaná průměrná změna bolesti VAS proti výchozímu stavu do 5 minut, 10 minut, 15 minut a 20 minut - byl větší u skupiny s methoxyfluranem (-23,1; -28,9; -34,0, resp. -35,0) ve srovnání se skupinou s placebem (-11,3; -14,8; -15,5, resp. -19,0). Celkově byl pozorován signifikantní rozdíl mezi skupinou s methoxyfluranem a skupinou s placebem (odhadovaný terapeutický účinek -15,1; 95% CI -19,2 až -11,0; $p < 0,0001$). Největší terapeutický účinek byl pozorován po 15 minutách (odhadovaný terapeutický účinek -18,5). Analýza byla provedena tam, kde byl responder definován jako pacient, který pocítil alespoň 30% zlepšení proti výchozímu stavu hodnocení bolesti VAS. Výsledky této analýzy ukázaly, že procento responderů po 5, 10, 15 a 20 minutách bylo značně větší v případě skupiny s methoxyfluranem (51,0 %; 57,7 %; 63,8 %; 63,8 %) při srovnání se skupinou s placebem (23,5 %; 30,9 %; 33,6 %; 37,6 %), s $p < 0,0001$ v každém časovém bodě. Celkem 126 pacientů (84,6 %) ve skupině s methoxyfluranem pocítilo začátek úlevy od bolesti po 1-10 inhalacích ve srovnání se 76 pacienty (51 %) u skupiny s placebem.

V exploračních analýzách studie MEOF-001 byla u dospívajících ze skupiny s methoxyfluranem ve srovnání se skupinou s placebem pozorována ve všech časových bodech větší odhadovaná průměrná změna bolesti VAS oproti výchozímu stavu do 5 minut, 10 minut, 15 minut a 20 minut; celkový (průměrný) odhadovaný terapeutický účinek (-9,9) byl statisticky významný ($p = 0,0104$), i když nižší než u dospělých (-17,4; $p < 0,0001$).

Účinnost a bezpečnost přípravku Pentrox byla rovněž hodnocena u pediatrických pacientů ve věku 6 až < 18 let v randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii léčby akutní bolesti u pacientů s menším traumatem, kteří se dostavili na pohotovostní oddělení (MEOF-002). Randomizováno bylo 249 pacientů v poměru 1 : 1, z tohoto počtu léčbu absolvovalo 192 pacientů

(92 byl podán methoxyfluran a 100 placebo). K účasti ve studii byli způsobilí pacienti se skóre bolesti 55 až 85 mm (měřeno stupnicí VAS) nebo 6 až 8 (měřeno stupnicí *Wong-Baker FACES®*, WBF). Průměrná skóre bolesti pozorovaná ve výchozím stavu byla ve skupině s methoxyfluranem (71,0 mm) a placebem (69,4 mm) podobná. Změna na skóre VAS do 15 minut ve věkové skupině 9 až < 18 let byla větší ve skupině s methoxyfluranem (20,0 mm) než ve skupině s placebem (13,2 mm) (95% CI: -12,5; -1,2) mm; $p = 0,018$. Změna na skóre VAS do 15 minut byla rovněž celkově větší u věkové populace 6 až < 18 let ve skupině s methoxyfluranem (21,9 mm) než ve skupině s placebem (14,9 mm) (95% CI: -12,5; -1,5) mm; $p = 0,013$. Celkově byl největší terapeutický účinek pozorován do 20 minut (odhadovaný terapeutický účinek -10,8 [95% CI: -16,7; -4,9] mm; $p < 0,001$). V celkové populaci bylo nutné podat v době do 20 minut záchrannou medikaci nižšímu podílu pacientů ze skupiny s methoxyfluranem (3,3 %) než ze skupiny s placebem (21,0 %) ($p < 0,001$); to také platilo pro celé období po zahájení léčby (methoxyfluran 9,8 %, placebo 30,0 %, $p < 0,001$).

Děti ve věku < 6 let:

Údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Pentrox u dětí ve věku < 6 let jsou omezené (viz bod 4.2). Jedna prospektivní, observační případová studie s jedním ramenem zařadila 105 pediatrických pacientů ve věku 15 měsíců až 17 let (z nichž 15 bylo ve věku < 5 let), jimž byl při převozu do nemocnice sanitkou podáván methoxyfluran. Výsledky účinnosti byly hlášeny celkově pro kohortu, nebyla však provedena podskupinová analýza u kohorty s věkem < 5 let. V celé kohortě nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody. Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou byla ospalost (27/105 [26 %]), jež byla uváděna častěji v podskupině s věkem < 5 let (6/15 [40 %]).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Methoxyfluran má následující rozdělovací koeficienty:

- koeficient voda/plyn 4,5,
- koeficient krev/plyn 13 a
- koeficient olej/plyn 825

Methoxyfluran vstupuje do plic ve formě páry a je rychle transportován do krve, proto je zde rychlý nástup analgetického účinku. Ve studii farmakokinetiky (FK) provedené u zdravých dobrovolníků prokázaly průměrné hodnoty křivky závislosti plazmatické koncentrace na čase extrémně rychlý nárůst koncentrace methoxyfluranu v plazmě. Po podání jedné dávky 3 ml methoxyfluranu inhalované intermitentně po dobu jedné hodiny byl arteriální profil charakterizován hodnotou t_{max} 0,25 hodin (rozmezí 0,08-0,75 hodiny), C_{max} 32,39 $\mu\text{g/ml}$ (SD 13,546 $\mu\text{g/ml}$, CV 41,8 %) a AUC 28,95 h. $\mu\text{g/ml}$ (rozmezí 12,3-52,6 h. $\mu\text{g/ml}$).

Distribuce

Methoxyfluran má vysoký koeficient olej/plyn, proto je methoxyfluran vysoce lipofilní. Methoxyfluran má velkou tendenci k difuzi do tukových tkání, kde vytváří rezervoár, ze kterého se pomalu uvolňuje v průběhu dní.

Biotransformace

U člověka dochází k biotransformaci. Methoxyfluran je metabolizován dechlorací a o-demethylací v játrech zprostředkovaných enzymy CYP 450, zejména CYP 2E1, CYP 2B6 a CYP 2A6. Methoxyfluran je metabolizován na volné fluoridové ionty, kyselinu šťavelovou, kyselinu difluormethoxyoctovou a kyselinu dichloroctovou. Jak volné fluoridové ionty, tak kyselina šťavelová mohou způsobovat poškození ledvin při koncentracích vyšších než koncentrace dosažitelné při použití jednorázové analgetické dávky. Methoxyfluran je náchylnější k metabolismu než ostatní halogenované

methyletylestery a má větší tendenci k difuzi do tukových tkání. Proto je methoxyfluran z tohoto rezervoáru uvolňován pomalu a biotransformuje se po mnoho dní.

Eliminace

Ve studii FK provedené u zdravých dospělých dobrovolníků, kteří inhalovali 3 ml methoxyfluranu po dobu 1 hodiny, byla zaznamenána časná maximální hodnota křivky plazmatické koncentrace methoxyfluranu v tepnách a žilách v závislosti na čase, následovaná rychlou eliminací z plazmy, přičemž koncentrace methoxyfluranu v žilách se dostala zpět na výchozí hodnotu 24 hodin po podání. Koncentrace metabolitu, anorganického fluoridu v tepnách a žilách, rostla pomaleji než koncentrace methoxyfluranu (medián t_{max} 1,5 hodiny) a látka byla z plazmy eliminována postupně, s významnými hodnotami koncentrace v žilní plazmě naměřenými 48 hodin po podání methoxyfluranu. Po podání jedné dávky 3 ml methoxyfluranu inhalované intermitentně po dobu jedné hodiny byl medián poločasu methoxyfluranu ve venózní plazmě 3,16 hodiny (rozmezí 1,06-7,89 hodiny) a anorganického fluoridu 33,30 hodiny (rozmezí 23,50-51,20 hodiny). FK profil methoxyfluranu i anorganického fluoridu vykazoval vysokou variabilitu mezi subjekty. Přibližně 60 % absorbovaného methoxyfluranu je vyloučeno do moči jako organický fluor, fluorid a kyselina šťavelová; zbytek je vydechnut v nezměněné podobě nebo jako oxid uhličitý. Vyšší hladiny fluoridu v krvi mohou být dosaženy časněji u obézních osob než u osob, které nejsou obézní, a u starších osob.

Ve vztahu k analgetickým dávkám u dětí nejsou k dispozici žádné studie farmakokinetiky. Ve studii srovnávající hladinu fluoridů v séru u dětí (průměrný věk 10,2 roku, SD 0,7) a dospělých (průměrný věk 47,5 roku, SD 3,5) vystavených nízké anestetické dávce methoxyfluranu po dobu 3 hodin činila ve všech časových bodech koncentrace fluoridů v séru u dětí méně než 62 % této hodnoty u dospělých, a to až do 48 hodin po zahájení expozice; poměr koncentrace fluoridů v séru u dětí/dospělých měl tendenci se během času snižovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita and kancerogenita

Methoxyfluran není považován za mutagenní látku na základě Amesova testu *in vitro* a v mikronukleárním testu *in vivo* u potkanů.

Neexistuje jasný důkaz, že methoxyfluran má kancerogenní vlastnosti. Dále je potenciální riziko omezeno skutečností, že Pentrox je určen pro jednorázové podání nebo krátkodobé intermitentní použití.

Reprodukční a vývojová toxicita

Methoxyfluran nepůsobí na spermatické buňky myši. Ve studiích u myši a potkanů se methoxyfluran dostal do placenty, ale nebyly prokázány embryotoxické nebo teratogenní vlastnosti. Byl však pozorován opožděný vývoj plodu (snížená hmotnost plodu a snížená osifikace) po opakovaných dávkách během 9 dní. Úroveň žádného pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) v případě vývoje embrya/plodu byla 0,006% (104 mg/kg) - 4h/den u myši a blížila se 0,01% (245 mg/kg) - 8 h/den u potkanů. NOAEL u myši a potkanů představuje 1-2násobný rozdíl na základě mg/kg a 0,1-0,3násobný rozdíl na základě mg/m² ve srovnání s navrhovanou maximální klinickou dávkou. Jelikož Pentrox není určen pro každodenní použití, riziko opožděného vývoje plodu je považováno za velmi malé.

Publikované studie na zvířatech (včetně primátů) v dávkách vedoucích k mírné až střední anestezii ukazují, že použití anestetik během období rychlého růstu mozku nebo synaptogeneze vede ke ztrátě buněk ve vyvíjejícím se mozku, což může být spojeno s prodloužením trvání kognitivních nedostatků. Klinický význam těchto neklinických nálezů není znám.

Účinky na ledviny a játra

Kontinuální podávání vyšších anestetických dávek methoxyfluranu potkanům bylo spojeno s renální tubulární nekrózou a mitochondriálním otokem. Opakované intermitentní nebo kontinuální podání subanestetických koncentrací methoxyfluranu je spojováno s omezenými a běžně reverzibilními změnami jater (tuková metamorfóza, zvýšené ALT/AST) u několika druhů.

Po 6 hodinách nepřetržité inhalace methoxyfluranu po dobu 14 po sobě jdoucích dní u potkanů byly nálezy v ledvinách omezeny na minimální vakuolizaci kortikálních tubulů a v játrech došlo k minimální / mírné centrilobulární vakuolační expanzi cytoplazmy (centrilobulární hepatocyty), která propůjčila cytoplazmě pěnivý vzhled.

Po 90 minutách nepřetržité inhalace methoxyfluranu po dobu 14 po sobě jdoucích dnů u psů nebyly zaznamenány žádné významné nálezy v ledvinách a v játrech došlo k minimální / mírné akumulaci centrilobulárního glykogenu.

Pro výše uvedené studie na potkanech a psech byly hlášeny hodnoty NOAEL 396 mg/kg a 153 mg/kg. Hodnoty NOAEL u potkanů a psů představují 0,3násobné rozpětí expozice na bázi hodnot AUC a 0,2násobné rozpětí expozice na bázi hodnot C_{max} oproti navrhované maximální klinické dávce 6 ml za jeden den. Tyto renální a jaterní účinky však byly pozorovány při dlouhodobém a opakovaném podávání po dobu 14 dnů, proto jsou celkové expozice vyšší než expozice očekávané při běžném klinickém použití přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Butylhydroxytoluen (E 321) (stabilizátor).

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pentrox je dodáván v následujících formách:

- Jedna lahvička s odtrhovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu (balení po 10)
- Kombinované balení s jednou lahvičkou s 3 ml přípravku Pentrox, jedním inhalátorem Pentrox a jedním zásobníkem s aktivním uhlím (AC) (balení po 1 nebo 10).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Po naplnění inhalátoru Pentrox vraťte víčko na lahvičku Pentrox. Po použití vložte inhalátor Pentrox a použitou lahvičku do přiloženého plastového sáčku, uzavřete a zlikvidujte odpovídajícím způsobem a v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

07/968/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 6. 2018
Datum prodloužení: 7. 11. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2025