

23. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Penthrox, væske til inhalationsdamp**

**0. D.SP.NR.**

 30573

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Penthrox

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver flaske indeholder 3 ml methoxyfluran 99,9 %.

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

 Butylhydroxytoluen (E321) (0,01 % w/w)

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Væske til inhalationsdamp

 Klar, næsten farveløs, flygtig væske med en karakteristisk frugtagtig lugt.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Akut lindring af moderate til svære smerter hos bevidste voksne patienter med traumeudløste smerter.

**4.2 Dosering og administration**

 Penthrox bør selvadministreres under overvågning af en læge, sygeplejerske, paramediciner eller en person, der er oplært i administration af dette lægemiddel. Det inhaleres gennem den specialkonstruerede Penthrox-inhalator.

Dosering

Voksne

Én flaske med 3 ml Penthrox som en enkeltdosis, der indgives ved hjælp af den vedlagte inhalator. Endnu en flaske bør kun anvendes, hvis det er nødvendigt.

 Det er ikke klarlagt, hvor hyppigt Penthrox kan anvendes sikkert (se pkt. 4.4). Følgende administrationsplan anbefales: højst 6 ml pr. dag; administration flere dage i træk frarådes. Den samlede dosis for en patient pr. uge bør ikke overstige 15 ml.

 Smertelindringen sker hurtigt efter 6-10 inhalationer. Patienter skal instrueres i at holde pauser fra inhalatoren for at opnå tilstrækkelig lindring. Patienter kan selv vurdere eget smerteniveau og titrere mængden af Penthrox, der skal inhaleres for at opnå tilstrækkelig smertelindring. Kontinuerlig inhalation af en flaske indeholdende 3 ml giver lindring i op til 25-30 minutter. Inhalering med pauser kan give længere smertelindring. Patienter bør rådes til at anvende den lavest mulige dosis til opnåelse af smertelindring (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Methoxyfluran kan forårsage nyresvigt, hvis den anbefalede dosis overskrides. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der er diagnosticeret med kliniske tilstande, som kan prædisponere for nyreskade (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der bør foretages en grundig klinisk vurdering, hvis patienten har brug for at anvende Penthrox hyppigere end én gang hver 3. måned (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Penthrox bør ikke anvendes til behandling af børn og unge under 18 år.

Indgivelsesmåde

Til inhalation.

Vejledning i klargøring af Penthrox-inhalatoren og korrekt administration er vist i tegningerne nedenfor.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Sørg for, at kammeret med aktivt kul er indført i hullet øverst på Penthrox-inhalatoren. |  |
| 2. | Fjern hætten fra flasken med hånden. Alternativt kan hætten løsnes ved at dreje en halv omgang med bunden af Penthrox-inhalatoren. Adskil flasken fra inhalatoren, og tag hætten af med hånden. | 03 |
| 3. | Hold Penthrox-inhalatoren i en vinkel på 45 grader, og hæld hele indholdet af én Penthrox-flaske ned i inhalatoren, mens inhalatoren roteres. | 02 |
| 4. | Før patientens hånd gennem håndledsstroppen. Patienten inhalerer og ekshalerer Penthrox gennem mundstykket for at opnå smertelindring. De første indåndinger bør være forsigtige, og derefter kan patienten trække vejret normalt gennem inhalatoren. | 04 |
| 5. | Patienten ekshalerer i Penthrox-inhalatoren. Den ekshalerede damp passerer gennem kammeret med aktivt kul for at adsorbere eventuelt udåndet methoxyfluran. | 08 |
| 6. | Hvis patienten har behov for en kraftigere smertelindring, kan han/hun dække hullet på kammeret med aktivt kul med en finger under anvendelsen. | 07 |
| 7. | Hvis yderligere smertelindring er nødvendig efter den første flaske, kan en ny flaske anvendes. Alternativt kan der anvendes en anden flaske fra en ny kombinations­pakning. Følg trin 2 og 3 igen (ligesom med den første flaske). Det er ikke nødvendigt at fjerne kammeret med aktivt kul. Kom den brugte flaske i den medfølgende plastikpose. | 06 |
| 8. | Patienten skal have at vide, at han/hun skal holde pauser fra inhalatoren for at opnå tilstrækkelig smertelindring. Kontinuerlig inhalation reducerer virkningsvarigheden. Den mindste dosis, der giver lindring, bør administreres. |  |
| 9. | Sæt hætten på Penthrox-flasken igen. Kom den brugte Penthrox-inhalator og den brugte flaske i den medfølgende plastikpose. Posen lukkes og bortskaffes forsvarligt (se pkt. 6.6). | 05 |

 Lægen, sundhedspersonalet, paramedicineren eller den person, der er oplært i administration af Penthrox, skal udlevere indlægssedlen og gennemgå den med patienten.

**4.3 Kontraindikationer**

 Anvendelse som anæstetikum.

 Overfølsomhed over for methoxyfluran, fluorinerede anæstetika eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

 Malign hypertermi: patienter, der er kendt for at være eller er genetisk disponeret for malign hypertermi.

 Patienter, eller patienter med kendt familieanamnese, med svære bivirkninger efter administration af inhalerede anæstetika.

 Patienter, der tidligere har haft tegn på leverskade efter brug af methoxyfluran eller anæstetika med halogenerede kulbrinter.

 Klinisk signifikant nedsat nyrefunktion.

 Ændret bevidsthedsniveau, uanset årsag, herunder hovedskade, stoffer eller alkohol.

 Klinisk bevist kardiovaskulær ustabilitet.

 Klinisk bevist respirationsdepression.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Nyresygdom

 For sikker anvendelse af Penthrox til smertelindring bør følgende forsigtighedsregler overholdes:

* Brug den laveste effektive dosis til smertelindring.
* Anvendes med forsigtighed hos ældre patienter og patienter med kendte risikofaktorer for nyresygdom.
* Anvendes med forsigtighed hos patienter diagnosticeret med kliniske tilstande, der kan prædisponere for nyreskade.

 Methoxyfluran forårsager betydelig nefrotoksicitet ved høje doser. Nefrotoksicitet menes at være forbundet med uorganiske fluorid-ioner, der er et metabolisk nedbrydningsprodukt. Når lægemidlet administreres mod smerter, som beskrevet i indikationen, medfører en enkeltdosis på 3 ml methoxyfluran serumniveauer af uorganisk fluorid-ioner på under 10 mikromol/l. Da methoxyfluran førhen blev anvendt som anæstetikum, medførte høje doser af stoffet signifikant nefrotoksicitet, og det blev fastslået, at dette skete, når serumniveauet af fluorid-ioner var over 40 mikromol/l. Nefrotoksicitet er også relateret til metaboliseringshastigheden. Faktorer, der øger metaboliseringshastigheden, f.eks. leverenzym-inducerende lægemidler, kan derfor øge risikoen for methoxyfluran-toksicitet, ligesom denne risiko er øget hos undergrupper af patienter med genetiske variationer, der kan medføre hurtig metabolisering (se pkt. 4.5).

 Leversygdom

 Methoxyfluran metaboliseres i leveren; øget eksponering hos patienter med nedsat leverfunktion kan derfor medføre toksicitet. Penthrox må ikke anvendes hos patienter, der tidligere har haft tegn på leverskade efter brug af methoxyfluran eller anæstetika med halogenerede kulbrinter (se pkt. 4.3). Penthrox bør anvendes med forsigtighed hos patienter med underliggende hepatiske tilstande eller med risiko for hepatisk dysfunktion (f.eks. ved brug af enzym-inducere; så også pkt. 4.5).

 Ifølge rapporter kan tidligere eksponering for anæstetika med halogenerede kulbrinter (herunder methoxyfluran, da det førhen blev brugt som anæstetikum) øge risikoen for leverskade, især hvis intervallet mellem doserne er mindre end 3 måneder.

 Der bør foretages en grundig klinisk vurdering, hvis Penthrox skal anvendes hyppigere end én gang hver 3. måned.

Kardiovaskulær depression/brug hos ældre

Potentiel indvirkning på blodtrykket og hjertefrekvensen er kendte klasseeffekter af højdosis-methoxyfluran anvendt som anæstetikum samt af andre anæstetika. Indvirkningen synes ikke at være signifikant ved analgetiske doser. Der er ikke noget specielt mønster i patienters systoliske blodtryk efter administration af methoxyfluran som analgetikum på tværs af aldersgrupper. Da risikoen imidlertid kan være øget hos ældre med hypotension og bradykardi, bør der udvises forsigtighed hos ældre på grund af risikoen for blodtrykssænkning.

 Påvirkning af centralnervesystemet (CNS)

 Sekundær farmakodynamiske effekter, herunder potentielle CNS-påvirkninger som f.eks. sedation, eufori, amnesi, nedsat koncentrationsevne, forstyrret sensormotorisk koordinering og humørsvingninger, er kendte klasseeffekter. Selvadministration af methoxyfluran i analgetiske doser kan begrænses på grund af CNS-påvirkninger som f.eks. sedation. Selvom muligheden for påvirkning af centralnervesystemet kan ses som en risikofaktor for muligt misbrug, er det meget sjældent rapporteret efter markedsføringen.

Respirationsdepression

 Der er indberettet respirationsdepression også fra analgetiske doser (pkt. 4.8). Respirationen skal overvåges på grund af risikoen for respirationsdepression og hypoksi.

 Hyppig gentagen brug

 Som følge af dosisbegrænsningen af Penthrox (se pkt. 4.2) og varigheden af smertelindringen er Penthrox ikke egnet til at lindre gennembrudssmerter/smerteforværring hos patienter med kroniske smertetilstande. Penthrox er heller ikke egnet til lindring af traume-relaterede smerteepisoder, der ligger tæt på hinanden hos samme patient.

Butylhydroxytoluen

Penthrox indeholder hjælpestoffet butylhydroxytoluen (E321), der er en stabilisator.

Butylhydroxytoluen kan forårsage lokale hudreaktioner (f.eks. kontakteksem) eller irritation af øjne og slimhinder. Se pkt. 6.1.

Erhvervsmæssig eksponering

Sundhedspersoner, der regelmæssigt eksponeres for patienter, som bruger Penthrox-inhalatorer, bør være opmærksomme på eventuelle vejledninger vedrørende sundhed og sikkerhed på arbejdspladsen i forbindelse med brug af inhalationsstoffer. Med henblik på at reducere den erhvervsmæssige eksponering for methoxyfluran bør Penthrox-inhalatoren altid bruges med kammeret med aktivt kul, som adsorberer den ekshalerede methoxyfluran. Gentagen anvendelse af Penthrox-inhalatoren uden dette kammer medfører øget risiko.

Forhøjede niveauer af leverenzymer, karbamid i blodet og urinsyre i serum er rapporteret hos eksponeret personale på fødestuer, da methoxyfluran førhen blev anvendt hos fødende med veer.

Der er indberettet ikke-alvorlige og forbigående reaktioner, såsom svimmelhed, hovedpine, kvalme eller utilpashed, og overfølsomhedsreaktioner over for methoxyfluran eller andre indholdsstoffer hos sundhedspersoner, der blev eksponeret for Penthrox. Målinger af eksponeringsniveauer for methoxyfluran hos sundhedspersoner viste niveauer, der var signifikant lavere end de niveauer, der er forbundet med nefrotoksicitet.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Metaboliseringen af methoxyfluran medieres af CYP 450-enzymer, navnlig CYP 2E1, CYP 2B6 og til dels CYP 2A6. Det er sandsynligt, at enzym-inducere (som f.eks. alkohol eller isoniazid for CYP 2E1 og phenobarbital eller rifampicin for CYP 2A6 og carbamazepin, efavirenz, rifampicin eller nevirapin for CYP 2B6), der øger methoxyflurans metaboliseringshastighed, kan øge methoxyflurans potentielle toksicitet, hvorfor disse stoffer bør undgås ved samtidig brug af methoxyfluran. Samtidig brug af methoxyfluran og lægemidler, der er nefrotoksiske (f.eks. kontraststoffer og visse antibiotika), bør undgås, da det kan forstærke den nefrotoksiske effekt. Antibiotika med kendt potentiel nefrotoksicitet omfatter tetracyclin, gentamicin, colistin, polymyxin B og amphotericin B. Det anbefales at undgå brug af sevofluran-anæstesi efter methoxyfluran-analgesi, da sevofluran øger serumfluorid, og da methoxyflurans nefrotoksicitet er forbundet med øget serumfluorid. Samtidig anvendelse af Penthrox og CNS-dæmpende midler, f.eks. opioider, sedativa og hypnotika, midler til fuld bedøvelse, phenothiaziner, beroligende midler, muskelafslappende midler, sederende antihistaminer og alkohol, kan forstærke den depressive effekt. Hvis opioider gives samtidig med Penthrox, skal patienten, som altid ved brug af opioider, holdes under tæt observation.

 Ved brug af methoxyfluran til anæstesi i høje doser på 40-60 ml er der rapporteret om følgende:

1. Lægemiddelinteraktion med leverenzym-inducere (f.eks. barbiturater), der øgede methoxyflurans metabolisering og medførte få indberettede tilfælde af nefrotoksicitet. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at kunne påvise, om enzym-induktion har nogen betydning for eventuel leverskade efter en analgetisk dosis methoxyfluran.
2. En reduktion af nyrernes blodgennemstrømning og dermed en forventet øget nyrepåvirkning ved brug sammen med lægemidler, der reducerer hjertets minutvolumen (f.eks. barbiturater).
3. Hjertedæmpende effekt (klasseeffekt), der kan forstærkes af andre hjertedæmpende midler, f.eks. intravenøst practolol i forbindelse med hjertekirurgi.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om methoxyflurans indvirkning på fertiliteten. Begrænsede data fra dyrestudier tyder ikke på nogen effekt på sædcellers morfologi.

Graviditet

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Når methoxyfluran har været brugt som obstetrisk analgesi hos gravide kvinder, er der rapporteret et enkelt tilfælde af neonatal respirationsdepression forbundet med en høj koncentration af methoxyfluran hos fosteret. Ved indgivelse af lave koncentrationer, eller ved indgivelse af højere koncentrationer i kort tid, jf. doseringsanbefalingerne, havde methoxyfluran kun meget lille indvirkning på fosteret. Der er ikke rapporteret om komplikationer hos fosteret ved brug af methoxyfluran-analgesi hos moderen i nogen af de gennemførte studier med obstetrisk analgesi. Som med al anden medicin skal der udvises forsigtighed ved brug under graviditet, navnlig i det første trimester.

Amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige oplysninger om, hvorvidt methoxyfluran udskilles i human mælk. Der skal udvises forsigtighed, hvis methoxyfluran administreres til ammende kvinder.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Methoxyfluran kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Svimmelhed, søvnighed og døsighed kan forekomme efter administration af methoxyfluran (se pkt. 4.8). Patienterne skal have vide, at de ikke bør føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de føler sig døsige eller svimle.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De almindelige, ikke-alvorlige bivirkninger er CNS-reaktioner som f.eks. svimmelhed og søvnighed, og de fortager sig normalt igen uden problemer.

Oversigt over bivirkninger

*‘Alvorlig dosisrelateret nefrotoksicitet har kun været forbundet med methoxyfluran ved brug i høje doser i længere perioder i forbindelse med fuld bedøvelse. Methoxyfluran anvendes derfor ikke længere til anæstesi. Se pkt. 4.4 under nyresygdom. Den anbefalede maksimaldosis af Penthrox bør derfor ikke overskrides’.*

 Nedenstående tabel viser bivirkninger:

* der er observeret i analgesi-studier med Penthrox
* der er observeret ved analgetisk brug af methoxyfluran efter markedsføringen
* der er forbundet med anvendelse af methoxyfluran i analgetika efter markedsføringen og i den videnskabelige litteratur

Bivirkningernes hyppighed defineres som følger:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| MedDRAs systemorganklasse | Meget almindelig(≥1/10) | Almindelig(≥1/100 til <1/10) | Ikke almindelig(≥1/1.000 til <1/100) | Ikke kendt |
| Immunsystemet |  |  |  | Overfølsomhed |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Øget appetit |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Eufori | AngstDepressionOpmærksomhedsforstyrrelseUpassende adfærdVerbigeration | Affektlabilitet^Agitation^Forvirringstilstand^Dissociering^Rastløshed^ |
| Nervesystemet | Svimmelhed | HovedpineSomnolensDysgeusi | AmnesiDysartriParæstesi Perifer sensorisk neuropati | Nedsat bevidsthedsniveau^Nystagmus^ |
| Øjne |  |  | Nedsat syn |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  | RødmenHypertensionHypotension |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hoste |  | Kvælningsfornemmelse^Hypoksi^Respirationsdepression^ |
| Mave-tarm-kanalen |  | Kvalme | MundtørhedUbehag i mundenOral pruritusØget spytsekretionOpkastning^ |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Leversvigt\*Hepatitis\*Gulsot^Leverskade^ |
| Hud og subkutane væv |  |  | Hyperhidrose |  |
| Nyrer og urinveje |  |  |  | Nyresvigt^ |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Følelse af at være fuld | TræthedFølelse af ikke at være sig selvKulderystelserAfslappet følelse |  |
| Undersøgelser |  |  |  | Forhøjede leverenzymer^Forhøjet karbamid i blodetForhøjet urinsyre i blodet^Forhøjet kreatinin i blodet^ |

*\* Isolerede tilfælde efter markedsføringen, der er observeret ved analgetisk brug af methoxyfluran*

*^ Andre hændelser forbundet med brug af methoxyfluran som analgetikum observeret efter markedsføringen og i den videnskabelige litteratur*

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 I tilfælde af overdosering kan der opstå anæstetiske virkninger med tegn på kraftig døsighed (inklusive bevidsthedstab), blodtryksfald, respirationsdepression, bleghed og muskelslaphed. Efter seponering af Penthrox bedres sådanne virkninger af overdosering som regel hurtigt uden behov for anden intervention, men der kan iværksættes foranstaltninger til understøttelse af hjerte-lungefunktionen, hvis det er nødvendigt.

 Høje doser methoxyfluran forårsager dosisrelateret nefrotoksicitet. Nedsat nyrefunktion med øget elimination (output) er forekommet flere timer og dage efter administration af gentagne høje doser methoxyfluran som analgetikum eller anæstetikum.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetika, andre analgetika og pyretica. ATC-kode: N 02 BG 09.

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for methoxyflurans analgetiske effekt er ikke fuldt ud klarlagt.

Farmakodynamisk virkning

Methoxyfluran, der hører til den gruppe af fluorinerede kulbrinter, som er volatile bedøvelsesmidler, virker smertelindrende ved inhalation i lave koncentrationer hos bevidste patienter. Ved analgetiske terapeutiske doser til smertelindring kan et vist fald i blodtrykket forekomme, og det kan være ledsaget af bradykardi; hjerterytmen er typisk regelmæssig, omend døsighed kan forekomme. Myokardiet sensibiliseres kun i minimal grad over for adrenalin af methoxyfluran.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af og sikkerheden ved Penthrox er påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie på flere centre ved behandling af akut smerte hos patienter med mindre traumer på en skadestue. 300 patienter deltog (151 fik methoxyfluran, og 149 fik placebo i forholdet 1:1). Patienter med en smertescore på ≥ 4 til ≤ 7 på den numeriske skala var egnede til deltagelse i studiet. De gennemsnitlige smertescorer på VAS-skalaen (Visual Analogue Scale) ved *baseline* var næsten de samme i methoxyfluran-gruppen (64,8) og placebogruppen (64). Den primære effektvariabel (estimeret middelændring i VAS-smerte fra *baseline* til efter 5 min., 10 min., 15 min. og 20 min.) var større hos methoxyfluran-gruppen (hhv. ‑23,1, ‑28,9, ‑34,0 og ‑35,0) end hos placebogruppen (hhv. ‑11,3, ‑14,8, ‑15,5 og ‑19,0). Generelt var der en meget signifikant forskel mellem methoxyfluran- og placebogruppen (estimeret behandlingseffekt ‑15,1; 95 %-KI ‑19,2 til ‑11,0; p < 0,0001). Den største behandlingseffekt sås efter 15 min. (estimeret behandlingseffekt på ‑18,5). Der er gennemført en analyse, hvor en responder blev defineret som en patient, der oplevede en forbedring på mindst 30 % ift. VAS-smertescore ved *baseline*. Resultaterne af denne analyse indikerede, at procentdelen af respondere efter 5, 10, 15 og 20 min. var væsentligt større hos methoxyfluran-gruppen (51 %, 57,7 %, 63,8 %, 63,8 %) end hos placebogruppen (23,5 %, 30,9 %, 33,6 %, 37,6 %) med p < 0,0001 ved hvert tidspunkt. I alt 126 patienter (84,6 %) i methoxyfluran-gruppen oplevede deres første smertelindring efter 1-10 inhalationer sammenholdt med 76 patienter (51 %) i placebogruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Methoxyfluran har følgende fordelingskoefficienter:

* en vand/gas-koefficient på 4,5,
* en blod/gas-koefficient på 13 og
* en olie/gas-koefficient på 825.

 Methoxyfluran kommer ind i lungerne i form af damp og transporteres hurtigt over i blodet. Derved opnås en hurtig smertelindring. I et farmakokinetisk studie (PK-studie) hos raske frivillige viste kurverne for gennemsnitlig plasmakoncentration over tid en ekstremt hurtig stigning i plasmakoncentrationer af methoxyfluran. Efter intermitterende inhalation af en enkelt dosis på 3 ml methoxyfluran over 1 time viser den arterielle profil en tmax på 0,25 timer (interval 0,08-0,75 timer), en Cmax på 32,39 µg/ml (SD 13,546 µg/ml, CV 41,8 %) og et AUC på 28,95 t.µg/ml (interval 12,3-52,6 t.µg/ml).

Fordeling

Methoxyfluran har en høj olie/gas-koefficient og er derfor meget lipofilt. Methoxyfluran har stor tilbøjelighed til at trænge ind i fedtvæv, hvor der dannes et reservoir, hvorfra det frigives langsomt over nogle dage.

 Biotransformation

 Biotransformation af methoxyfluran forekommer i mennesker. Methoxyfluran metaboliseres ved deklorination og o-demethylering i leveren medieret af CYP 450-enzymer, navnlig CYP 2E1, CYP 2B6 og CYP 2A6. Methoxyfluran metaboliseres til frit fluorid, oxalsyre, difluoro-methoxyacetatsyre og dichloro-acetatsyre. Både frit fluorid og oxalsyre kan medføre nyreskade ved koncentrationer, der er højere end dem, der ses ved administration af en enkelt analgetisk dosis. Methoxyfluran er mere metaboliserings­følsomt end andre halogenerede methylethylethere og har større tilbøjelighed til at diffundere ind i fedtvæv. Methoxyfluran frigives langsomt fra dette reservoir og bliver tilgængeligt for biotransformation i flere dage.

Elimination

I PK-studiet hos raske frivillige, der inhalerede 3 ml methoxyfluran over 1 time, var der en tidlig top i kurverne for arteriel og venøs gennemsnitlig plasmakoncentration af methoxyfluran over tid efterfulgt af en hurtig elimination fra plasma, hvor de venøse methoxyflurankoncentrationer vendte tilbage til *baseline* inden for 24 timer efter administration. Arterielle og venøse koncentrationer af metabolitten, uorganisk fluorid, steg langsommere end methoxyfluran (median tmax på 1,5 time) og blev gradvist elimineret fra plasma med betydelige koncentrationer målt i venøst plasma 48 timer efter administration af methoxyfluran. Efter intermitterende inhalation af en enkelt dosis på 3 ml methoxyfluran over en time er den venøse mediane halveringstid for methoxyfluran 3,16 timer (interval 1,06-7,89 timer) og 33,30 timer (interval 23,50-51,20 timer) for uorganisk fluorid. PK-profilerne for methoxyfluran og uorganisk fluorid udviste høj variabilitet mellem forsøgspersoner. Ca. 60 % af det optagne methoxyfluran udskilles i urinen som organisk fluorin, fluorid og oxalsyre; resten ekshaleres i uændret form eller som kuldioxid. De højeste niveauer af fluorid i blodet opnås hurtigere hos overvægtige end hos ikke-overvægtige patienter samt hos ældre.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Methoxyfluran anses ikke for at være mutagent, undersøgt ved in vitro-Ames-test og in vivo-mikronukleusanalyse hos rotter. Der er ingen klar evidens for, at methoxyfluran har karcinogene egenskaber. Derudover reduceres den potentielle risiko ved, at Penthrox er beregnet til enkeltadministration eller korttidsbrug med pauser.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Methoxyfluran har ingen indvirkning på sædceller hos mus. I studier med mus og rotter passerede methoxyfluran placenta, men der sås ingen embryotoksisk eller teratogene egenskaber. Der sås dog forsinket fosterudvikling (reduceret fostervægt og nedsat ossifikation) efter gentagen dosering over ni dage. Nuleffekt-niveauet (NOAEL) for embryoføtal udvikling var 0,006 % (104 mg/kg) - 4 t/dag hos mus og tæt på 0,01 % (245 mg/kg) – 8 t/dag hos rotter. Nuleffekt-niveauet (NOAEL) hos mus og rotter svarer til 1-2 gange den mg/kg-baserede margen og 0,1-0,3 gange den mg/m2-baserede margen i forhold til den fastsatte kliniske maksimaldosis. Da Penthrox ikke er beregnet til daglig brug, anses risikoen for forsinket fosterudvikling for at være meget lav.

Publicerede dyreforsøg (inklusive primater) viser at, brugen af anæstetika, ved doser der resulterede i let til moderat anæstesi, under perioden hvor hjernen udvikles hurtigt eller under synaptogenese, resulterer i celletab i den udviklende hjerne, hvilket kan associeres med langvarige kognitive mangler. Den kliniske betydning af disse non-kliniske fund, er ikke kendt.

Indvirkning på nyrerne og leveren

Kontinuerlig administration af høje anæstetiske doser methoxyfluran til rotter har været associeret med renal tubulær nekrose og hævelse af mitokondrier.

Gentagen intermitterende eller kontinuerlig administration af subanæstetiske koncentrationer af methoxyfluran har været forbundet med begrænsede eller sædvanligvis reversible leverændringer (fedtmetamorfose, forhøjet ALAT/ASAT) hos flere arter.

Efter 6 timers kontinuerlig inhalation af methoxyfluran i 14 på hinanden følgende dage i rotter, var nyrefund begrænset til minimal vakuolisering af kortikal tubuli. I leveren var der minimal/mild centrilobulær vakuoliserings-ekspansion af cytoplasma (centrilobulær hepatocytter) der giver cytoplasmaet et skumagtigt udseende.

 Efter 90 minutters kontinuerlig inhalation af methoxyfluran i 14 på hinanden følgende dage hos hunde, var der ikke noteret nogle fremtrædende nyrefund. I leveren var der minimal/mild centrilobulær glykogenakkumulering.

 Nuleffekt-niveauer (NOAEL) på 396 mg/kg og 153 mg/kg blev rapporteret i de ovenstående henholdsvis rotte- og hundeforsøg. NOAEL hos rotterne og hundene svarer til en eksponeringsmargen på 0,3 gange baseret på AUC-data og en eksponeringsmargen på 0,2 gange baseret på Cmax-værdier i forhold til den foreslåede maksimale kliniske dosis på 6 ml daglig. Disse renale og hepatiske indvirkninger blev dog observeret ved forlængede og gentagne administrationer over 14 dage. Den totale eksponering overstiger derfor den eksponering, der forventes ved normal klinisk anvendelse af produktet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Butylhydroxytoluen E321 (stabilisator).

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 36 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Penthrox leveres i følgende pakninger:

* En flaske med afrivelig sikkerhedsforsegling (10-pak)
* Kombinationspakning med én flaske med 3 ml Penthrox, én Penthrox-inhalator og ét kammer med aktivt kul (1- eller 10-pak).

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Når Penthrox-inhalatoren er klargjort, skal hætten sættes på Penthrox-flasken igen. Efter brug skal Penthrox-inhalatoren og den brugte flaske lægges i den medfølgende plasticpose, som lukkes og bortskaffes på ansvarlig vis i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Medical Developments NED B.V.

 Strawinskylaan 1647, Tower 7

 1077 XX Amsterdam

 Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 58788

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 17. januar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 23. december 2024