

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Penthrox  
99,9%, 3 ml  
Kvapalina na paru na inhaláciu

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá fľaštička obsahuje 3 ml metoxyfluránu 99,9%.

Pomocná látka so známym účinkom: butylhydroxytoluén (E321) (0,01 % w/w)

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Kvapalina na paru na inhaláciu  
Priehľadná, takmer bezfarebná, prchavá kvapalina, s charakteristickou ovocnou vôňou.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Rýchla úľava od stredne silnej až silnej bolesti u dospelých pacientov pri vedomí s poranením a súvisiacou bolesťou.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Penthrox sa má podávať pod dohľadom osoby preškolenej ohľadom podávania tejto látky, lekára, zdravotnej sestry alebo zdravotníka za použitia inhalátora Penthrox s ručnou manipuláciou. Vdychuje sa pomocou vstavaného inhalátora Penthrox.

#### Dávkovanie

##### Dospelí

Jedna fľaštička Penthrox s objemom 3 ml ako jednorazová dávka, podávané za použitia poskytnutého zariadenia. Druhá fľaštička sa má použiť, len ak je to potrebné.

Frekvencia, pri ktorej sa môže Penthrox bezpečne používať, nie je stanovená (pozri časť 4.4). Odporúča sa nasledovný harmonogram podávania: nie viac ako 6 ml za jeden deň, podávanie počas po sebe nasledujúcich dní sa neodporúča a celková dávka pre pacienta za týždeň nemá prekročiť 15 ml.

Nástup úľavy od bolesti je rýchly a nastáva po 6-10 vdýchnutiach. Pacienti majú byť poučení, aby inhalovali prerušovane za účelom dosiahnutia príslušnej analgézie. Pacienti sú schopní vyhodnotiť svoju vlastnú úroveň bolesti a titrovať množstvo vdychovaného Penthroxu pre docelenie príslušnej úrovne potlačenia bolesti. Nepretržitá inhalácia 3 ml fľaštičky poskytuje analgetickú úľavu po dobu 25-30 minút. Prerušovaná inhalácia môže poskytnúť dlhší analgetický účinok. Pacientom sa má odporučiť, aby použili najnižšiu možnú dávku pre dosiahnutie úľavy od bolesti (pozri časť 4.4).

#### Poškodenie obličiek

Pri prekročení odporúčanej dávky môže metoxyflurán spôsobiť zlyhanie obličiek. Zvýšenú pozornosť treba venovať pacientom s diagnostikovaným klinickým stavom, ktorý môže viesť k poškodeniu obličiek (pozri časť 4.4).

### Poškodenie pečene

Starostlivé klinické posúdenie je potrebné v prípade, keď sa má Pentrox použiť častejšie ako raz za 3 mesiace (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

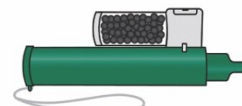
Pentrox sa nemá používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov.

### Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Pokyny na prípravu inhalátora Pentrox a správne podávanie sú uvedené na obrázkoch uvedených nižšie.

- 1 Uistite sa, že zásobník s aktívnym uhlím (AC) je vložený do otvoru v hornej časti inhalátora Pentrox.



- 2 Odstráňte rukou uzáver fľaštičky. Prípadne použite spodnú časť fľaštičky inhalátora Pentrox pre uvoľnenie uzáveru pootočením o polovicu. Oddeľte inhalátor od fľaštičky a odstráňte uzáver rukou.



- 3 Nakloňte inhalátor Pentrox do uhla 45° a vylejte celý obsah jednej fľaštičky Pentrox do spodnej časti inhalátora pri otáčaní.



- 4 Umiestnite zápästnú slučku cez zápästie pacienta. Pacient inhaluje a vydychuje Pentrox cez náustok, aby dosiahol analgéziu. Prvých niekoľko vdychov má byť jemných a potom dýchajte normálne cez inhalátor.



- 5 Pacient vydychuje do inhalátora Pentrox. Vydychovaný vzduch prechádza cez zásobník AC, aby bol adsorbovaný všetok vydychovaný metoxyflurán.



6 Pokiaľ je potrebná silnejšia analgézia, môže pacient zakryť prstom otvor na zásobníku aktívneho uhlia počas používania.



7 Pokiaľ sa vyžaduje ďalšia úľava, po použití prvej fľaštičky použijete druhú fľaštičku, pokiaľ je k dispozícii. Prípadne použijete druhú fľaštičku z nového kombinovaného balenia. Použijete rovnakým spôsobom ako prvú fľaštičku podľa kroku 2 a 3. Nie je potrebné odstraňovať zásobník AC. Použitú fľaštičku uložte do priloženého plastového vrečka.



8 Pacienta treba poučiť, aby inhaloval prerušovane pre dosiahnutie zodpovedajúcej analgézie. Nepretržitá inhalácia obmedzí dobu použitia. Pre dosiahnutie analgézie sa má podať minimálna dávka.

9 Vymeňte uzáver na fľaštičke Pentrox. Použitý inhalátor Pentrox a použitú fľaštičku vložte do uzatvárateľného plastového vrečka a odstráňte zodpovedajúcim spôsobom (pozri časť 6.6).



Lekár alebo osoba školená na podávanie lieku Pentrox musia pacientovi vysv z písomnej informácie pre používateľa.

### 4.3 Kontraindikácie

Použitie ako anestetikum.

Precitlivosť na metoxyflurán, akékoľvek fluórované anestetikum alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Malígna hypertermia: pacienti, u ktorých je známe, že trpia malígnou hypertermiou alebo k nej majú genetickú náchylnosť.

Pacienti so známou rodinnou anamnézou vážnych nežiaducich reakcií na podanie inhalačných anestetík.

Pacienti s anamnézou vykazujúcou príznaky poškodenia pečene po predchádzajúcom použití metoxyfluránu alebo anestézii pomocou halogénovaných uhlíkovodíkov.

Klinicky významné poškodenie obličiek.

Zmenená úroveň vedomia v dôsledku akejkoľvek príčiny vrátane poranenia hlavy, použitia drog alebo alkoholu.

Klinicky evidentná kardiovaskulárna nestabilita.

Klinicky evidentná respiračná depresia.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Ochorenie obličiek

Pre zaistenie bezpečného použitia Pentroxu ako analgetika sa majú dodržiavať nasledovné opatrenia.

- Používajte najnižšiu účinnú dávku pre potlačenie bolesti.
- Používajte s opatnosťou u starších osôb alebo u ostatných pacientov so známymi rizikovými faktormi ochorenia obličiek.
- Používajte s opatnosťou u pacientov s diagnózou klinického stavu, ktorý môže viesť k poškodeniu obličiek.

Metoxyflurán spôsobuje pri vysokých dávkach významnú nefrotoxicitu. Uvažuje sa o nefrotoxicite v súvislosti s anorganickými iónmi fluoridu, produktu metabolického rozpadu. Pokiaľ sa metoxyflurán podáva tak, ako je uvedené v pokynoch pre analgetickú indikáciu, jednorazová dávka 3 ml metoxyfluránu produkuje hladiny séra anorganických fluoridových iónov pod úrovňou 10 mikromól/l. Pokiaľ sa v minulosti liek používal ako anestetikum, spôsoboval metoxyflurán pri vysokých dávkach významnú nefrotoxicitu, kedy bolo stanovené, že k nej dochádza pri hladinách séra anorganických fluoridových iónov vyšších ako 40 mikromól/l. Nefrotoxicita sa tiež vzťahuje k rýchlosti metabolizmu. Preto faktory zvyšujúce rýchlosť metabolizmu ako napríklad lieky indukujúce pečenné enzýmy, môžu zvyšovať riziko toxicity u metoxyfluránu rovnako ako podskupiny osôb s genetickými odchýlkami, ktoré vedú k statusu rýchlejšieho metabolizátora (pozri časť 4.5).

### Ochorenie pečene

Metoxyflurán sa metabolizuje v pečeni, preto zvýšené expozície u pacientov s poškodením pečene môžu spôsobovať toxicitu. Pentrox sa nesmie používať u pacientov, ktorí majú v anamnéze poruchy poškodenia pečene po predchádzajúcom použití metoxyfluránu alebo anestézii halogenovanými uhl'ovodíkmi (pozri časť 4.3). Pentrox sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo s rizikom pečenej dysfunkcie (ako sú napríklad enzýmové induktory – pozri napríklad časť 4.5).

Bolo hlásené, že predchádzajúca expozícia anestetík vo forme halogénovaných uhl'ovodíkov (vrátane metoxyfluránu, v minulosti používaného ako anestetikum), zvlášť pokiaľ je interval kratší ako 3 mesiace, môže zvýšiť riziko poškodenia pečene.

Musí sa vykonať starostlivé klinické posúdenie, pokiaľ sa má použiť Pentrox častejšie ako raz za 3 mesiace.

### Depresia kardiovaskulárneho systému / použitie u starších osôb

Potenciálne účinky na krvný tlak a srdcovú frekvenciu sú známe skupinové efekty vysokých dávok metoxyfluránu používaných pri anestézii a u ostatných anestetík. Nezdajú sa byť významné pri analgetických dávkach. Nie je k dispozícii zvláštna schéma systolických hladín krvného tlaku pacientov po podaní metoxyfluránu ako analgetika v súvislosti s vekovými skupinami. Keďže sa však riziko môže potenciálne zvýšiť u starších osôb s hypotenziou a bradykardiou, má sa voliť opatrný prístup v dôsledku možného zníženia krvného tlaku.

### Účinky na centrálny nervový systém (CNS)

Sekundárne, farmakodynamické účinky vrátane potenciálnych účinkov na CNS ako je napríklad sedácia, eufória, amnézia, schopnosť sa koncentrovať, zmenená senzomotorická koordinácia a zmena nálady predstavujú tiež známe skupinové účinky. Podávanie metoxyfluránu samotným pacientom v analgetických dávkach bude obmedzené výskytom účinkov na CNS, ako je napríklad sedácia. Napriek tomu, že sa možnosť účinkov na CNS môže zdať ako na rizikový faktor potenciálneho zneužitia, hlásenia po uvedení lieku na trh sú veľmi zriedkavé.

### Respiračný útlm

Respiračný útlm bol hlásený aj pri analgetických dávkach (časť 4.8). Kvôli riziku respiračného útlmu a hypoxie má byť dýchanie monitorované.

### Časté opakované použitie

V dôsledku obmedzenia týkajúceho sa dávky Pentroxu (pozri časť 4.2) a trvania úľavy od bolesti, Pentrox nie je vhodný na poskytovanie úľavy od prelomovej bolesti/zhoršenia bolesti pri chronických bolestivých stavoch. Pentrox tiež nie je vhodný na úľavu od bolesti vzťahujúcej sa k traume v tesne sa opakujúcich epizódach u rovnakého pacienta.

### Butylhydroxytoluén

Pentrox obsahuje pomocnú látku, butylhydroxytoluén (E321), stabilizátor. Butylhydroxytoluén môže spôsobovať lokálne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc. Pozri časť 6.1.

### Expozícia pri výkone zamestnania

Zdravotnícki pracovníci, ktorí sú opakovane vystavovaní styku s pacientmi používajúcimi inhalátory Pentrox, majú byť informovaní o akýchkoľvek príslušných smerniciach z oblasti ochrany zdravia a bezpečnosti pri práci v prípade použitia inhalačných látok. Za účelom obmedzenia expozície metoxyfluránom pri práci sa má inhalátor Pentrox vždy používať so zásobníkom s aktívnym uhlím, ktorý adsorbuje vydechovaný metoxyflurán. Viacnásobné použitie inhalátora Pentrox bez zásobníka s aktívnym uhlím vedie k ďalšiemu riziku.

Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, dusíku močoviny v krvi a kyseliny močovej v sére bolo hlásené u pracovníkov pôrodnických oddelení vystavených lieku na pôrodnických oddeleniach, kde sa metoxyflurán používal v minulosti u gynekologických pacientiek v predpôrodných fázach a počas pôrodu.

U zdravotníckych pracovníkov vystavených Pentroxu boli hlásené nezávažné a prechodné reakcie ako napr. závrat, bolesť hlavy, nevoľnosť alebo malátnosť a reakcie z precitlivenosti na metoxyflurán alebo iné pomocné látky. Stanovenia hladín expozície metoxyfluránu u nemocničného personálu preukázali významne nižšie hladiny ako sú hladiny spojené s nefrotoxicitou.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolizmus metoxyfluránu je sprostredkovaný enzýmami CYP 450, zvlášť CYP 2E1, CYP 2B6 a do určitej miery CYP 2A6. Je možné, že enzymatické induktory (ako napríklad alkohol alebo izoniazid v prípade CYP 2E1 a fenobarbital alebo rifampicín v prípade CYP 2A6 a karbamazepín, efavirenz, rifampicín alebo nevirapín v prípade CYP 2B6), ktoré zvyšujú rýchlosť metabolizmu metoxyfluránu, môžu zvyšovať svoju potenciálnu toxicitu a je vhodné sa im vyhnúť súbežne s podaním metoxyfluránu.

Má sa predchádzať súbežnému použitiu metoxyfluránu s liekmi (napr. kontrastnými látkami a niektorými antibiotikami), o ktorých je známe, že majú nefrotoxický účinok, pretože tu môže byť prítomný ďalší nefrotoxický účinok. K antibiotikám so známym nefrotoxickým potenciálom patria tetracyklín, gentamicín, kolistín, polymyxín B, a amfotericín B. Odporúča sa predchádzať použitiu anestézie pomocou sevofluránu po analgézií pomocou metoxyfluránu, pretože sevoflurán zvyšuje hladiny fluoridov v sére a nefrotoxicita metoxyfluránu je spojená so zvýšenou hladinou fluoridov v sére.

Súbežné použitie Pentroxu s látkami tlmiacimi CNS ako sú napríklad opioidy, sedatíva alebo hypnotiká, celkové anestetiká, fenotiazíny, trankvilizéry, myorelaxanciá kostrových svalov, sedatívne antihistaminiká a alkohol, môže vytvárať ďalšie tlmiace účinky. Pokiaľ sa opioidy podávajú súbežne s Pentroxom, má byť pacient starostlivo sledovaný, čo predstavuje normálnu klinickú prax pri podaní opioidov.

Pri použití metoxyfluránu na anestéziu pri vyšších dávkach 40-60 ml, bolo hlásené:

- a) Interakcia lieku s induktormi pečenej enzýmov (napr. barbituráty) zvyšujúcimi metabolizmus metoxyfluránu a vedúce k niekoľkým hláseným prípadom nefrotoxicity. Nie je dostatok informácií, aby bolo dokázané, či enzymatická indukcia ovplyvňuje poškodenie pečene po analgetickej dávke metoxyfluránu.
- b) Zníženie krvného toku v obličkách a tak očakávaný zvýšený účinok na obličky pri použití v kombinácii s liekmi (napr. barbiturátmi) znižujúcimi srdcový výdaj.
- c) Skupinový účinok na tlmenie srdcovej činnosti, ktorý môže byť zvýšený ostatnými liekmi tlmiacimi srdcovú činnosť, napr. intravenózne praktolol počas operácie srdca.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch metoxyfluránu na fertilitu. Obmedzené údaje zo štúdií na zvieratách neuvádzajú žiadne účinky na morfológiu sperma.

##### Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Tam, kde bol metoxyflurán použitý pri pôrodnickej analgézií u tehotných žien, sa vyskytlo jedno hlásenie neonatálneho respiračného útlmu spojeného s vysokou hladinou metoxyfluránu u plodu. Kde však boli podané nízke koncentrácie alebo trvanie vysokých koncentrácií bolo udržované po krátku dobu, a podľa odporúčaného dávkovania, bol zistený nízky účinok metoxyfluránu na plod. Neboli hlásené žiadne komplikácie plodu, ktoré by boli výsledkom analgézie za použitia metoxyfluránu u matky vo všetkých štúdiách vykonaných pri pôrodnickej analgézií. Rovnako ako v prípade všetkých liekov by sa mala venovať pozornosť pri podávaní počas tehotenstva, zvlášť v prvom trimestri.

##### Dojčenie

Nie je dostatok informácií o vylučovaní metoxyfluránu do ľudského mlieka. Metoxyflurán sa má podávať dojčiacej matke s opatnosťou.

#### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Metoxyflurán môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní metoxyfluránu sa môžu vyskytnúť závrat, somnolencia a ospalosť (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť informovaní, že nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, pokiaľ sa cítia ospalí alebo pociťujú závraty.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Bežné nezávažné reakcie sú CNS reakcie ako napríklad závrat a ospalosť a sú všeobecne ľahko reverzibilné.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

*Závažná nefrotoxicita vzťahujúca sa k dávkam bola spojená s metoxyfluránom len vtedy, pokiaľ bol použitý vo veľkých dávkach počas dlhších období v celkovej anestézii. Metoxyflurán preto nie je naďalej pre anestéziu používaný. Pozri časť 4.4 pre Ochorenie obličiek. Odporúčaná maximálna dávka v prípade lieku Pentrox by preto nemala byť prekročená*

Nasledujúca tabuľka sa skladá z nežiaducich účinkov:

- Pozorovaných v klinických štúdiách u Pentroxu pri analgézii
- Pozorovaných pri analgetickom použití metoxyfluránu počas obdobia po uvedení na trh
- Nežiaduce účinky spojené s použitím metoxyfluránu pri analgézii zistené v období po uvedení na trh a vo vedeckej literatúre

Nasledujúce frekvencie sú základom pre vyhodnotenie nežiaducich účinkov:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ );

Časté ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ );

Menej časté ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ );

Zriedkavé ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ );

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10,000$ );

Neznáme (z dostupných údajov).

| Triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Veľmi časté <1/10 | Časté ≥1/100 až <1/10                 | Menej časté ≥1/1,000 až <1/100   | Neznáme   |
|--|-------------------|---------------------------------------|--|---|
| Poruchy imunitného systému                       |                   |                                       |  | precitlivenosť <sup>^</sup>   |
| Poruchy metabolizmu a výživy                     |                   |                                       | zvýšená chuť do jedla  |   |
| Psychické poruchy                                |                   | euforická nálada                      | úzkosť, depresia, porucha pozornosti, nevhodný afekt, verbigerácia               | afektívna labilita <sup>^</sup> , agitácia <sup>^</sup> , stav zmätenosti <sup>^</sup> , disociácia <sup>^</sup> , nepokoj <sup>^</sup> . |
| Poruchy nervového systému                        | závrat            | bolesť hlavy, somnolencia, dysgeúzia, | amnézia, dysartria, parestézia, periférna senzorická neuropatia,                 | zmenený stav vedomia <sup>^</sup> , nystagmus <sup>^</sup>  |
| Poruchy oka                                      |                   |                                       | porucha zraku  |   |
| Poruchy ciev                                     |                   |                                       | návaly horúčavy, hypertenzia, hypotenzia   |   |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína  |                   | kašeľ                                 |  | dusenie <sup>^</sup> , hypoxia <sup>^</sup> , respiračný útlm <sup>^</sup>  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu              |                   | nevoľnosť                             | sucho v ústach, orálny dyskomfort, orálny pruritus, hypersekrécia slín, vracanie |   |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                  |                   |                                       |  | zlyhanie pečene*, hepatitída*, ikterus <sup>^</sup> , poranenie pečene <sup>^</sup> .   |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                |                   |                                       | hyperhidróza   |   |
| Poruchy obličiek a močových ciest                |                   |                                       |  | renálne zlyhanie <sup>^</sup>   |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania       |                   | pocit opitosti                        | únava, abnormálny pocit, tras, pocit uvoľnenia                                   |   |



|                                  |  |  |   |
|----------------------------------|--|--|---|
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia |  |  | zvýšené pečeňové enzýmy ^, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie kyseliny močovej v krvi ^, zvýšenie kreatinínu v krvi^. |
|----------------------------------|--|--|---|

\* *\*izolované hlásenia po uvedení lieku na trh pri analgetickom použití metoxyfluránu*

*^Ostatné prípady spojené s použitím metoxyfluránu pri analgézií po uvedení lieku na trh a vo vedeckej literatúre*

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania sa môžu vyskytnúť anestetické účinky s prejavmi nadmernej ospalosti (vrátane straty vedomia), zníženého krvného tlaku, respiračnej depresie, bledosti a uvoľnenia svalstva. Tieto účinky predávkovania zvyčajne rýchlo vymiznú po ukončení podávania Pentroxu, často bez potreby ďalšej intervencie, ale v prípade potreby je možné prijať opatrenia na podporu činnosti srdca a dýchania. Vysoké dávky metoxyfluránu spôsobujú nefrotoxicitu vzťahujúcu sa k dávke. Zlyhanie obličiek pri vysokom výdaji sa vyskytol niekoľko hodín alebo dní po podaní opakovaných vysokých analgetických alebo anestetických dávok metoxyfluránu.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká - anodyná

ATC kód: N02BG09

#### Mechanizmus účinku

Mechanizmus, ktorým metoxyflurán vykonáva svoju analgetickú aktivitu, nebol zatiaľ úplne objasnený.

#### Farmakodynamické účinky

Metoxyflurán patrí k skupine fluórovaných uhl'ovodíkov prchavých anestetických látok a poskytuje analgéziu, pokiaľ je inhalovaný pri nízkych koncentráciách u pacientov pri vedomí. Pri analgetických terapeutických dávkach pre účely úľavy od bolesti môže dôjsť k určitému poklesu krvného tlaku, čo môže byť sprevádzané bradykardiou, srdcový rytmus je obvykle pravidelný, aj keď sa môže vyskytnúť ospalosť. Myokard je pomocou metoxyfluránu senzibilizovaný k adrenalínu len minimálne.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Pentroxu bola dokázaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdií na liečbu akútnej bolesti u pacientov s menším poranením, ktorí sa dostavili na oddelenie akútneho príjmu. Bolo zaznamenaných 300 pacientov (151 dostalo metoxyflurán a 149 dostalo placebo v pomere 1:1). Do štúdie boli zahrnutí pacienti s bolesťou  $\geq 4$  až  $\leq 7$  na numerickej stupnici bolesti. Priemerné hodnoty bolesti (vizuálna analogická stupnica (VAS)) pozorovaná ako základný stav boli podobné u skupiny s metoxyfluránom (64,8) a u skupiny s placebom (64,0). Premenná primárneho účinku, odhadovaná priemerná zmena bolesti VAS oproti základnému stavu do 5 minút, 10 minút, 15 minút a 20 minút bola väčšia u skupiny s metoxyfluránom (-23,1, -28,9, -34,0 a -35,0) v porovnaní so skupinou s placebom (-11,3, -14,8, -15,5 a -19,0). Celkovo bol pozorovaný značný rozdiel medzi skupinou s metoxyfluránom a skupinou s placebom (odhadovaný účinok ošetrenia -15,1; 95% CI -19,2 až -11,0;  $p < 0,0001$ ). Najväčší účinok ošetrenia sa pozoroval pri 15 minútach (odhadovaný účinok ošetrenia -18,5). Analýza bola vykonaná tam, kde bol respondent definovaný ako pacient, ktorý pocítil aspoň 30% zlepšenie oproti východzie mu stavu hodnotenia bolesti VAS. Výsledky tejto analýzy ukázali, že percento respondentov po 5, 10, 15 a 20 minútach bolo značne väčšie v prípade skupiny s metoxyfluránom (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) pri porovnaní so skupinou s placebom (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), s  $p < 0,0001$  v každom časovom bode. Celkom 126 pacientov (84,6%) v skupine s metoxyfluránom pocítilo začiatok úľavy od bolesti po 1-10 vdýchnutiach v porovnaní so 76 pacientmi (51%) v skupine s placebom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Metoxyflurán má nasledovné rozdeľovacie koeficienty:

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

Metoxyflurán vstupuje do pľúc vo forme inhalačnej látky a rýchlo sa transportuje do krvi, preto tu existuje rýchly nástup analgetického účinku. Vo farmakokinetickej (FK) štúdií u zdravých dobrovoľníkov vykazovali priemerné krivky plazmatickej koncentrácie v závislosti od času extrémne rýchly vzostup plazmatických koncentrácií metoxyfluránu. Po podaní jednorazovej dávky 3 ml metoxyfluránu inhalovanej prerušovane počas jednej hodiny sa arteriálny profil prejavil  $t_{max}$  pri 0,25 hodinách (rozmedzie 0,08 - 0,75 hodín),  $C_{max}$  32,39  $\mu\text{g/ml}$  (SD 13,546  $\mu\text{g/ml}$ , CV 41,8 %) a AUC 28,95 hod. $\mu\text{g/ml}$  (rozmedzie 12,3 - 52,6 hod. $\mu\text{g/ml}$ ).

### Distribúcia

Metoxyflurán má vysoký koeficient olej/plyn, preto je metoxyflurán vysoko lipofilný. Metoxyflurán má veľkú tendenciu k rozpúšťaniu sa v tukových tkanivách, kde vytvára zásobu, z ktorej sa pomaly uvoľňuje v priebehu dní.

### Biotransformácia

U človeka dochádza k biotransformácii. Metoxyflurán je metabolizovaný dechlorináciou a o-demetyláciou v pečeni za pomoci enzýmov CYP 450, zvlášť CYP 2E1, CYP 2B6 a CYP 2A6. Metoxyflurán je metabolizovaný na voľný fluorid, kyselinu šťaveľovú, kyselinu difluórmetoxyoctovú a kyselinu dichlórooctovú. Voľný fluorid ako aj kyselina šťaveľová môžu spôsobovať poškodenie obličiek pri koncentráciách vyšších ako sú koncentrácie dosiahnuteľné pri použití jednej analgetickej dávky. Metoxyflurán je náchylnejší voči metabolizmu ako ostatné halogénované metyletyletery a má väčšiu tendenciu k rozpúšťaniu sa v tukových tkanivách. Preto je metoxyflurán uvoľňovaný pomaly a biotransformuje sa počas mnohých dní.

### Eliminácia

V FK štúdií u zdravých dobrovoľníkov, ktorí vdychovali 3 ml metoxyfluránu počas 1 hodiny, došlo k skorému dosiahnutiu maximálnej hodnoty v arteriálnych a venózných priemerných krivkách plazmatickej koncentrácie metoxyfluránu v závislosti od času, po ktorom nasledovala rýchla plazmatická eliminácia, pričom venózne koncentrácie metoxyfluránu sa vrátili na východiskovú

hodnotu do 24 hodín po podaní. Arteriálne a venózne koncentrácie metabolitu, anorganického fluoridu, stúpali pomalšie ako hladiny metoxyfluránu (medián  $t_{max}$  1,5 hodiny) a postupne sa vylučovali z plazmy, pričom 48 hodín po podaní metoxyfluránu sa vo venóznej plazme namerali významné koncentrácie. Po podaní jednorazovej dávky 3 ml metoxyfluránu inhalovanej prerušovane počas jednej hodiny je venóznym medián biologického polčasu metoxyfluránu 3,16 hodín (rozmedzie 1,06 - 7,89 hodín) a pri anorganickom fluoride 33,30 hodín (rozmedzie 23,50 - 51,20 hodín). Farmakokinetické profily metoxyfluránu a anorganického fluoridu vykazovali vysokú interindividuálnu variabilitu. Približne 60% absorbovaného metoxyfluránu sa vylučuje do moču ako organický fluór, fluorid a kyselina šťaveľová; zvyšok sa vydychuje v nezmenenej podobe alebo ako oxid uhličitý. Vyššie hladiny fluoridu v krvi sa môžu dosiahnuť u obéznych osôb ako u osôb, ktoré nie sú obézne, a u starších osôb.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Genotoxicita a karcinogenita

Metoxyflurán nie je považovaný za mutagénnu látku na základe štúdie Ames *in vitro* a v štúdií mikrojadier *in vivo* u potkanov.

Neexistuje jasný dôkaz, že metoxyflurán má karcinogénne vlastnosti. Ďalej je potenciálne riziko obmedzené skutočnosťou, že Pentrox je určený pre jedno podanie alebo krátkodobé intermitentné použitie.

#### Reprodukčná a vývojová toxicita

Metoxyflurán nemá vplyv na spermie u myší. V štúdiách u myší a potkanov sa metoxyflurán dostal do placenty, ale neboli preukázané žiadne embryotoxické alebo teratogénne vlastnosti. Bol však pozorovaný oneskorený vývoj plodu (znížená hmotnosť plodu a znížená osifikácia) po opakovaných dávkach počas 9 dní. Úroveň žiadneho pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) v prípade vývoja embrya-plodu bola 0,006% (104 mg/kg) - 4h/deň u myší a blížila sa 0,01% (245 mg/kg) - 8 h/deň u potkanov. NOAEL u myší a potkanov predstavuje 1- až 2 násobný rozdiel na mg/kg oproti základu a 0,1- až 0,3 násobný rozdiel na mg/m<sup>2</sup> oproti základu v porovnaní s navrhovanou maximálnou klinickou dávkou. Keďže Pentrox nie je určený pre každodenné použitie, riziko oneskoreného vývoja plodu je považované za veľmi malé.

Publikované štúdie na zvieratách (vrátane primátov) v dávkach vedúcich k ľahkej až strednej anestézii dokazujú, že použitie anestetík počas obdobia rýchleho rastu mozgu alebo synaptogenézy vedie k strate buniek vo vyvíjajúcom sa mozgu, čo môže byť spojené s dlhodobými kognitívnymi nedostatkami. Klinický význam týchto predklinických nálezov nie je známy.

#### Účinky na obličky a pečeň

Kontinuálne podávanie vyšších anestetických dávok metoxyfluránu potkanom bolo spojené s renálnou tubulárnou nekrózou a mitochondriálnym opuchom. Opakované neprerušované alebo pokračujúce podanie subanestetických koncentrácií metoxyfluránu je spojené s obmedzenými a bežne reverzibilnými zmenami na pečeni (tuková metamorfóza, zvýšené ALT/AST) u niekoľkých druhov.

Po 6 hodinách nepretržitej inhalácie metoxyfluránu po dobu 14 po sebe nasledujúcich dní u potkanov sa nálezy v obličkách obmedzili na minimálnu vakuolizáciu kortikálnych tubulov a v pečeni došlo k minimálnej/miernej centrilobulárnej expanzii vakuolizácie cytoplazmy (centrilobulárne hepatocyty), ktorá poskytla cytoplazme penivý vzhľad.

Po 90 minútach nepretržitej inhalácie metoxyfluránu po dobu 14 po sebe nasledujúcich dní u psov neboli zaznamenané výrazné nálezy v obličkách a v pečeni došlo k minimálnej/miernej centrilobulárnej akumulácii glykogénu.

Pre vyššie uvedené štúdie na potkanoch a psoch boli hlásené hodnoty NOAEL 396 mg/kg a 153 mg/kg. Hodnoty NOAEL u potkanov a psov predstavujú 0,3-násobnú hranicu expozície na základe údajov AUC a 0,2-násobnú hranicu expozície na základe hodnôt  $C_{max}$  oproti navrhovanej maximálnej klinickej dávke

6 ml za jeden deň. Tieto účinky na obličky a pečeň sa však pozorovali pri dlhodobom a opakovanom podávaní po dobu 14 dní, preto sú celkové expozície vyššie ako tie, ktoré sa predpokladajú pri bežnom klinickom použití lieku.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Butylhydroxytoluén E321 (stabilizátor).

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Pentrox je dodávaný v nasledujúcich formách:

- jedna fľaštička s odtrhávacím uzáverom zabezpečeným proti neoprávnenej manipulácii (balenie po 10)
- Kombinované balenie s jednou fľaštičkou Pentrox s objemom 3 ml, jedným inhalátorom Pentrox a jedným zásobníkom s aktívnym uhlím (AC) (balenie po 1 alebo 10).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Po naplnení inhalátora Pentrox vymeňte uzáver na fľaštičke Pentroxu. Po použití vložte inhalátor Pentrox a použitú fľaštičku do priloženého plastového vrečka, uzavrite a zneškodnite zodpovedajúcim spôsobom a v súlade s miestnymi požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

65/0024/18-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. január 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. marec 2023

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023