

## 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 боли kod svjesnih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih s traumom i pridruženom боли.

#### **4.2 Doziranje i način primjene**

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

Penthrox inhalator namijenjen je za primjenu analgetika Penthrox (metoksifluran). Lijek Penthrox ulije se u uređaj, pa bolesnik disanjem kroz uređaj udiše pare lijeka Penthrox. Pričvršćena komora s aktivnim ugljenom adsorbira pare koje bolesnik izdiše kroz Penthrox inhalator (vidjeti dio 5.2).

#### Doziranje

#### Odrasli i djeca u dobi od 6 godina i starija

Primjenjuje se jedna doza, tj. jedna bočica lijeka Penthrox od 3 ml, inhalatorom koji dolazi s lijekom. Drugu bočicu od 3 ml treba primjeniti 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.

U odraslih je nastup djelovanja brz pa bi ublažavanje боли trebalo početi već nakon 6 – 10 udisaja. U djece može biti potrebno više udisaja. Bolesnicima treba savjetovati da radi postizanja odgovarajuće analgezije lijek inhaliraju s prekidima. Bolesnici mogu ocijeniti razinu боли koju osjećaju i prilagoditi količinu lijeka Penthrox koju će inhalirati kako bi adekvatno ublažili бол. Kontinuirana inhalacija sadržaja boćice od 3 ml omogućuje analgeziju tijekom najviše 25 – 30 minuta. Intermittentna inhalacija može pružiti dugotrajniju analgeziju. Bolesnicima treba savjetovati da primjene najmanju moguću dozu potrebnu za ublažavanje боли (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

Sigurnost i djelotvornost lijeka Penthrox u djece u dobi od 0 do 6 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

## Način primjene

Za inhalacijsku primjenu.

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

Prije upotrebe provjerite prisutnost stranih tijela, slomljenih ili dotrajalih dijelova. Nemojte koristiti ovaj uređaj ako uočite bilo koji od navedenih nedostataka.

- 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  $45^\circ$  i ulijte sav sadržaj jedne boćice lijeka Penthrox u donji dio inhalatora, koji pritom okrećete.



- 4 Stavite sigurnosnu vrpcu 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. Izdahnuta 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 dilitoru AU komore.



- Ako je potrebno dodatno ublažiti bol, nakon prve boćice može se upotrijebiti još jedna boćica, ako je dostupna.  
Ako nije, drugu boćicu možete uzeti iz novog  
**7** kombiniranog pakiranja. Treba je primijeniti na isti način kao i prvu boćicu, kako je opisano u 2. i 3. koraku. Nije potrebno ukloniti AU komoru. Upotrijebljenu boćicu 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 boćicu lijeka Penthrox. Stavite upotrijebljjen Penthrox inhalator i upotrijebljenu boćicu u plastičnu vrećicu, zatvorite je i zbrinite odgovorno (vidjeti dio 6.6).



Liječnik, medicinska sestra, medicinski tehničar ili osoba obučena za primjenu lijeka Penthrox 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 Penthrox kao analgetika, treba se pridržavati sljedećih mjera opreza:

- primijeniti najmanju učinkovitu dozu potrebnu za kontrolu боли.
- 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 stvara 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 Penthrox 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 Penthrox 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 anesteticima (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 Penthrox 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 dobним skupinama. Međutim, budići 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. Samoprимjenu 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.

### Respiratorna depresija

Respiratorna depresija zabilježena je i uz primjenu analgetskih doza (vidjeti dio 4.8). Zbog rizika od respiratorne depresije i hipoksije potrebno je pratiti disanje.

### Česta opetovana primjena

Zbog ograničenja doze lijeka Penthrox (vidjeti dio 4.2) i trajanja analgezije, lijek Penthrox nije prikladan za ublažavanje boli kod probojne boli ili egzacerbacija kroničnih bolnih stanja. Lijek Penthrox 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 nadraženost očiju i sluznica. Vidjeti dio 6.1.

### Profesionalna izloženost

Zdravstveni radnici koji su redovito izloženi bolesnicima koji koriste Penthrox 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, Penthrox inhalator uvijek treba koristiti s komorom s aktivnim ugljenom (AU), koji adsorbira izdahnuti metoksifluran. Bolesnike treba uputiti da izdišu u Penthrox inhalator kako bi izdahnuta para prolazila kroz AU komoru, u kojoj se adsorbira izdahnuti metoksifluran. Višestruka uporaba Penthrox inhalatora bez AU komore predstavlja dodatan rizik.

Prijavljene su povisene 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 Penthrox 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 fenobarbital 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 Penthrox s depresorima SŽS-a, kao što su opioidi, sedativi ili hipnotici, opći anestetici, fenotiazini, trankvilizatori, relaksansi skeletnih mišića, sedacijski antihistaminici i alkohol, može dovesti do aditivnih depresijskih učinaka. Ako se istodobno s lijekom Penthrox primjenjuju opioidi, bolesnika treba pomno nadzirati, što je uobičajena klinička praksa kod liječenja opioidima.

Kada se metoksifluran primjenjiva 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 primjenjiva za opstetričku analgeziju u trudnica prijavljen je samo jedan slučaj neonatalne depresije disanja povezane s visokim vrijednostima metoksiflurana kod ploda. Međutim, kada se lijek primjenjiva 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**

Penthrox 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.

*Ozbiljna nefrotoksičnost povezana s dozom metoksiflurana prijavljena je samo kad se on primjenjava 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 Pentrox.*

*Kod analgetičke primjene metoksiflurana može doći do oštećenja jetre (kategorija učestalosti: nepoznato). Vidjeti dio 4.4 pod „Jetrena bolest“.*

### Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj tablici navode se nuspojave:

- opažene u kliničkim ispitivanjima primjene lijeka Pentrox za analgeziju
- opažene kod analgetičke primjene metoksiflurana nakon stavljanja lijeka u promet
- povezane s analgetičkom primjenom metoksiflurana 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 <sup>^</sup>
Poremećaji metabolizma i prehrane			pojačan tek	
Psihijatrijski poremećaji		euforično raspoloženje	tjeskoba depresija poremećaj u pažnji neprimjereni afekt verbigeracija afektivna labilnost agitacija smeteno stanje	disocijacija <sup>^</sup> nemir <sup>^</sup>
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	glavobolja somnolencija disgeuzija	amnezija dizartrija parestezija periferna senzorna neuropatija	promijenjeno stanje svijesti <sup>^</sup> nistagmus <sup>^</sup>
Poremećaji oka			oštećenje vida	
Krvožilni poremećaji			naleti crvenila hipertenzija hipotenzija	

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj	hipoksija	gušenje^ respiratorna depresija^
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	suha usta, nelagoda u ustima, oralni svrbež, hipersekrecija salivarne žljezde, povraćanje	
Poremećaji jetre i žući				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		umor osjećaj opijenosti	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

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lijeka Penthrox u placebom kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika (MEOF-002) u dobi od 6 do <18 godina odgovarao je sigurnosnom profilu opaženom u odraslih. Većina događaja bila je blagog intenziteta i nije bila ozbiljne prirode, a najčešće su se javljali omaglica (41,3 % u skupini lijećenoj metoksifluranom naspram 12,0 % u skupini koja je primala placebo) i euforično raspoloženje (12,0 % u skupini lijećenoj metoksifluranom naspram 0,0 % u skupini koja je primala placebo).

#### 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 Penthrox, 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

Odrasli i djeca u dobi od 6 godina i starija

Djelotvornost i sigurnost lijeka Penthrox dokazane su u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih 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 (MEOF-001). U ispitivanje je bilo uključeno 300 bolesnika (nakon randomizacije u omjeru 1:1, 151 bolesnik primio je metoksifluran, a 149 njih placebo), uključujući i 95 adolescenata u dobi od 12 godina i starijih (47 bolesnika primilo je metoksifluran, a 48 bolesnika placebo). U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici kojima je rezultat za bol na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) iznosio  $\geq 4$  i  $\leq 7$ . 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.

U eksploratornoj analizi u ispitivanju MEOF-001 procijenjena srednja vrijednost promjene početnog VAS rezultata za bol nakon 5 minuta, 10 minuta, 15 minuta i 20 minuta u svakoj vremenskoj točki bila je veća kod adolescenata u skupini koja je primala metoksifluran nego u skupini koja je primala placebo, a ukupni (prosječni) procijenjeni terapijski učinak (-9,9) bio je statistički značajan

( $p = 0,0104$ ), iako niži nego u odraslih (-17,4;  $p < 0,0001$ ).

Djelotvornost i sigurnost lijeka Penthrox također su ispitane u pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 6 do  $<18$  godina u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, placebom kontroliranom ispitivanju liječenja akutne boli u bolesnika koji su se javili na odjel hitne pomoći zbog manje traume (MEOF-002). 249 bolesnika randomizirano je u omjeru 1:1 te su liječena njih 192 (92 bolesnika primila su metoksifluran, a 100 bolesnika placebo). U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici kojima je rezultat za bol iznosio 55 do 85 mm na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) ili 6 do 8 na Wong-Bakerovoj ljestvici izraza lica (engl. *Wong-Baker FACES®*, WBF). Srednje vrijednosti rezultata za bol na početku ispitivanja bile su slične u skupini liječenoj metoksifluranom (71,8 mm) i u onoj koja je primala placebo (69,4 mm). Promjena VAS rezultata za bol nakon 15 minuta u dobroj skupini od 9 do  $<18$  godina bila je veća u skupini koja je primala metoksifluran (20,0 mm) nego u onoj koja je primala placebo (13,2 mm), (95 % CI: -12,5; -1,22) mm;  $p = 0,018$ . Promjena VAS rezultata za bol nakon 15 minuta u cijelokupnoj populaciji u dobi od 6 do  $<18$  godina također je bila veća u skupini liječenoj metoksifluranom (21,9 mm) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (14,9 mm), (95 % CI: -12,5; -1,5) mm;  $p = 0,013$ . Sveukupno je najveći terapijski učinak opažen nakon 20 minuta (procijenjeni terapijski učinak bio je -10,8 [95 % CI: -16,7; -4,9] mm;  $p < 0,001$ ). U cijelokupnoj populaciji manji je udio bolesnika zatražio lijek za hitno ublažavanje simptoma u skupini liječenoj metoksifluranom (3,3 %) u odnosu na skupinu koja je primala placebo (21,0 %) ( $p < 0,001$ ) unutar 20 minuta, a i u bilo kojem drugom trenutku od početka liječenja (metoksifluran: 9,8 %, placebo 30,0 %,  $p < 0,001$ ).

Djeca mlađa od 6 godina:

Dostupni su ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti lijeka Penthrox u djece mlađe od 6 godina (vidjeti dio 4.2). U jednu prospективnu, opservacijsku seriju slučajeva bilo je uključeno 105 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 15 mjeseci do 17 godina (od kojih je 15 bilo mlađe od 5 godina) koji su primili metoksifluran dok ih je hitna pomoć prevozila do bolnice. Rezultati djelotvornosti prijavljeni su za cijelu skupinu, ali nije izvršena posebna analiza za podskupinu bolesnika mlađih od 5 godina. Za cijelu skupinu nisu prijavljene ozbiljne nuspojave. Najčešće prijavljena nuspojava koja nije bila ozbiljna bila je omamljenost (27/105 (26 %)), a češće je prijavljena u podskupini bolesnika mlađih od 5 godina (6/15 (40 %)).

## 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 zdravim 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  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (SD 13,546  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , CV 41,8%) i AUC od 28,95  $\text{h} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$  (raspon 12,3 – 52,6  $\text{h} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ ).

### 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, difluorometoksiocetu 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-etyl-esteri 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 odraslih 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 brzom 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 ispitnicima. 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 pretilim bolesnika u odnosu na one koji nisu pretili i starijih osoba.

Nisu dostupna farmakokinetička ispitivanja za primjenu analgetičkih doza u djece. U jednom ispitivanju u kojem su uspoređene razine fluora u serumu kod djece (prosječna dob 10,2 godina; SD 0,7) i odraslih (prosječna dob 47,5 godina; SD 3,5) koji su bili izloženi niskim anestetičkim dozama metoksiflurana tijekom 3 sata, koncentracija fluora u serumu kod djece bila je ispod 62 % one u odraslih u svim vremenskim točkama do 48 sati nakon početka izloženosti i taj se omjer koncentracija fluorida u serumu kod djece/odraslih s vremenom smanjivao.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Genotoksičnost i kancerogenost

Metoksifluran se ne smatra mutagenom, 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 Penthrox 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 iznosi 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/m<sup>2</sup>. Budući da lijek Penthrox nije namijenjen za svakodnevnu primjenu, rizik od zastoja u razvoju ploda smatra se vrlo malim.

Objavljene studije na životinjama (uključujući primate) 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 viših anestetičkih doza metoksiflurana 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 primjećeni 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 posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Lijek Penthrox 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 Penthrox, jedan Penthrox 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 Penthrox u inhalator, vratite zatvarač na bočicu. Nakon primjene stavite upotrijebljeni Penthrox 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., Strawinskyalaan 1647, Tower 7, 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./ 09. prosinca 2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09/2025.