

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Penthrox 99,9%, 3 ml inhalaatiohöyry, neste

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 3 ml 99,9% metoksifluraania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Butyylihydroksitolueeni (E321) (0,01% w/w)

3. LÄÄKEMUOTO

Inhalaatiohöyry, neste.

Kirkas, lähes väritön, haihtuva neste, jolla on tunnusomainen hedelmän tuoksu.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean traumaan liittyvän kivun ensihoito, tajuissaan olevilla aikuisilla traumapotilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Penthrox-valmiste on tarkoitettu potilaan itse otettavaksi lääkevalmisteen antamiseen koulutetun henkilön valvonnassa, lääkärin, sairaanhoitajan tai ensihoitajan annettavaksi, käyttämällä kädessä pidettävää Penthrox-inhalaattoria. Valmiste inhaloidaan tarkoitukseen valmistetulla Penthrox-inhalaattorilla.

Annostus

Aikuiset

Yksi 3 ml:n Penthrox-pullo kerta-annoksena annettuna mukana toimitettavalla laitteella. Toinen 3 ml pullo käytetään vain tarvittaessa.

Penthrox-valmisteen turvallista käyttötiheyttä ei ole määritelty (ks. kohta 4.4). Seuraavaa annosteluajataulua suositellaan: korkeintaan 6 ml vuorokaudessa; annostelua peräkkäisinä päivinä ei suositella, eikä potilaan kokonaisannos saa ylittää 15 ml viikossa.

Kivunlievitys alkaa nopeasti 6–10 inhalaation jälkeen. Potilaita tulisi neuvoa inhaloimaan jaksottaisesti riittävän kivunlievityksen saavuttamiseksi. Potilaat kykenevät arvioimaan kivun voimakkuuden itse ja titraamaan inhaloitavan Penthrox-valmisteen määrän riittävän kivunlievityksen saavuttamiseksi. Yhden (3 ml) pullon sisällön inhaloiminen yhtäjaksoisesti antaa analgesian enintään 25–30 minuutiksi. Jaksottainen inhalointi voi antaa pidemmän analgesian. Potilaita tulisi neuvoa käyttämään mahdollisimman pientä annosta kivunlievityksen saavuttamiseksi (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on todettu jokin kliininen tila, joka altistaa munuaisvauriolle (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Huolellista kliinistä harkintaa tulee käyttää, jos Pentrox-valmistetta on tarkoitus käyttää useammin kuin kerran 3 kuukaudessa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

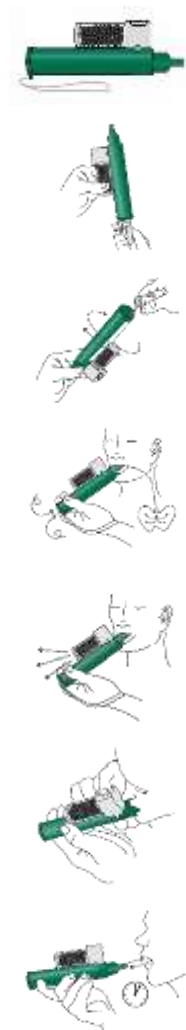
Pentrox-valmistetta ei saa käyttää lapsilla eikä alle 18-vuotiailla nuorilla.

Antotapa

Inhalaatioon.

Seuraavissa kuvissa on ohjeet Pentrox-inhalaattorin valmistelusta ja valmisteen oikeasta antotavasta.

1. Varmista, että aktiivihilikammio on asetettu Pentrox-inhalaattorin päällä olevaan laimennusaukkoon.
2. Poista pullon korkki käsin. Vaihtoehtoisesti voit löysätä korkkia puoli kierrosta Pentrox-inhalaattorin pohjan avulla. Irrota inhalaattori pullosta ja poista korkki käsin.
3. Kallista Pentrox-inhalaattori 45° kulmaan, kaada yhden Pentrox-pullon koko sisältö inhalaattorin pohjasta sisään samalla laitetta pyöritellen.
4. Aseta rannelenkki potilaan ranteeseen. Potilas hengittää sisään suukappaleen läpi analgesian saavuttamiseksi. Muutaman ensimmäisen henkäyksen on hyvä olla kevyitä, minkä jälkeen potilas hengittää normaalisti inhalaattorin läpi.
5. Potilas hengittää ulos Pentrox-inhalaattorin läpi. Uloshengitetty höyry kulkeutuu aktiivihilikammion läpi, jolloin mahdollisesti uloshengitetty metoksifluraani adsorboituu.
6. Jos tarvitaan vahvempaa kivunlievitystä, potilas voi peittää aktiivihilikammiossa olevan laimennusaukon sormellaan käytön aikana.
7. Jos ensimmäisen pullon käytön jälkeen tarvitaan lisää kivunlievitystä, käytetään toinen pullo, jos se on saatavilla. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää toinen pullo uudesta yhdistelmäpakkauksesta. Pullo otetaan käyttöön samalla tavalla kuin ensimmäinen pullo (ohjeen vaiheet 2 ja 3). Aktiivihilikammiota ei tarvitse poistaa. Pane käytetty pullo mukana toimitettavaan muovipussiin.
8. Potilaita neuvotaan hengittämään jaksottaisesti inhalaattorin kautta riittävän kivunlievityksen saavuttamiseksi. Yhtäjaksoinen hengittäminen inhalaattorin kautta lyhentää käyttöaikaa. Potilaan tulisi käyttää mahdollisimman pientä annosta, jolla saavutetaan kivunlievitys.



9. Pane Pentrox-pullon korkki takaisin paikoilleen. Pane käytetty Pentrox-inhalaattori ja käytetty pullo sinetöitävään muovipussiin ja hävitä asianmukaisesti (ks. kohta 6.6).



Lääkäriin, sairaanhoitajaan, ensihoitajaan tai Pentrox-valmisteen antamiseen koulutetun henkilön on annettava potilaalle pakkausseloste ja selitettävä se hänelle.

4.3 Vasta-aiheet

Käyttö anestesia-aineena.

Yliherkkyys metoksifluraanille, jollekin fluoripitoiselle anestesia-aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Maligni hypertermia: potilaat, joilla on tiedossa oleva tai geneettinen alttius malignille hypertermialle.

Potilaat, joilla on anamneesissa tai sukuanamneesissa tiedossa olevia vaikeita haittavaikutuksia inhaloitavien anestesia-aineiden annon jälkeen.

Potilaat, joilla on anamneesissa maksavaurion merkkejä aiemman metoksifluraanin käytön tai halogenoidulla hiilivedyllä toteutetun anestesian jälkeen.

Kliinisesti merkittävä munuaisten vajaatoiminta.

Tajunnan tason muutos mistä tahansa syystä, mm. päävamma, huumeet, lääkkeet tai alkoholi.

Kliinisesti todettu epästabili kardiiovaskulaarinen tila.

Kliinisesti todettu hengityslama.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaissairaus

Jotta Pentrox-valmisteen turvallinen käyttö analgeettina voidaan varmistaa, tulee noudattaa seuraavia varotoimia.

- Käytä pienintä tehokkainta annosta kivun hallintaan
- Käytä varoen iäkkäillä potilailla tai muilla potilailla, joilla on tiedossa olevia munuaissairausten riskitekijöitä.
- Käytä varoen potilailla, joilla on todettu jokin kliininen tila, joka voi altistaa munuaisvauriolle.

Metoksifluraani aiheuttaa huomattavaa munuaistoksisuutta suurina annoksina. Munuaistoksisuuden katsotaan liittyvän epäorgaanisiin fluoridi-ioneihin, jotka ovat lääkeaineen aineenvaihduntatuotteita. Kun lääkettä annetaan ohjeiden mukaan, käyttöaiheena analgesia, 3 ml kerta-annos metoksifluraania johtaa epäorgaanisten fluoridi-ionien alle 10 mikromol/l pitoisuuksiin seerumissa. Kun metoksifluraania aiemmin käytettiin anestesia-aineena, se aiheutti suurina annoksina huomattavaa munuaistoksisuutta, jonka pääteltiin esiintyvän silloin, kun epäorgaanisten fluoridi-ionien pitoisuus seerumissa oli yli 40 mikromol/l. Munuaistoksisuus liittyy myös aineenvaihdunnanopeuteen. Tekijät, jotka nopeuttavat aineenvaihduntaa, kuten maksaentsyymejä indusoivat lääkeaineet, voivat siten suurentaa metoksifluraanin toksisuusriskiä. Riski on suurentunut myös niillä ryhmillä, joiden geneettinen variaatio voi johtaa nopeaan metaboliaan (ks. kohta 4.5).

Maksasairaus

Metoksifluraani metaboloituu maksassa, joten suurentunut altistus voi maksan vajaatoimintapotilailla aiheuttaa toksisuutta. Pentrox-valmistetta ei saa käyttää potilailla, joilla on anamneesissa

maksavaurion merkkejä aiemman metoksifluraanin käytön tai halogenoidulla hiilivedyllä toteutetun anestesian jälkeen (ks. kohta 4.3). Pentrox-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on perussairautena jokin maksasairaus tai joilla on maksan vajaatoiminnan riski (kuten entsyymi-indukti – ks. myös kohta 4.5).

On raportoitu, että aiempi altistus halogenoiduille hiilivetyanesteeteille (mukaan lukien metoksifluraanille, kun sitä aiemmin käytettiin anestesia-aineena), varsinkin jos annosväli on alle 3 kk, voi suurentaa maksavaurion todennäköisyyttä.

Huolellista kliinistä harkintaa on käytettävä, jos Pentrox-valmistetta on tarkoitus käyttää useammin kuin kerran kolmessa kuukaudessa.

Sydän- ja verisuonijärjestelmän lamaantuminen / Käyttö iäkkäillä potilailla

Mahdolliset vaikutukset verenpaineeseen ja syketiheYTEEN ovat tunnettuja luokkavaikutuksia, metoksifluraanille (kun sitä on käytetty suurina annoksina anestesiassa) ja muille anestesia-aineille. Ne eivät ilmeisesti ole merkittäviä analgeettisilla annoksilla. Analgeettina annetun metoksifluraanin vaikutus systoliseen verenpaineeseen eri ikäryhmissä ei noudata mitään erityistä kaavaa. Riski voi kuitenkin olla suurempi iäkkäillä potilailla, joilla on hypotensio ja bradykardia, joten varovaisuutta on noudatettava heillä mahdollisen verenpaineen alenemisen vuoksi.

Keskushermostovaikutukset

Tunnettuihin luokkavaikutuksiin kuuluvat myös sekundaariset farmakodynaamiset vaikutukset, mm. mahdolliset keskushermostovaikutukset kuten sedaatio, euforia, muistinmenetykset, vaikutukset keskittymiskykyyn, sensorimotorisen koordinaation muutokset ja mielialan muutokset. Metoksifluraanin ottamista itse analgeettisina annoksina rajoittavat keskushermostovaikutukset kuten sedaatio. Vaikkakin keskushermostovaikutusten mahdollisuutta voidaan pitää väärinkäytön riskitekijänä, tätä koskevat markkinoille tulon jälkeiset raportit ovat hyvin harvinaisia.

Tiheästi toistuva käyttö

Koska Pentrox-valmisteen annokseen (ks. kohta 4.2) ja kivunlievityksen kestoon liittyy rajoituksia, Pentrox ei sovellu käytettäväksi läpilyöntikivun/kivun pahenemisen hoitoon potilailla, joilla on kroonisia kiputiloja. Pentrox ei myöskään sovellu käytettäväksi traumaan liittyvän kivun lievitykseen lähekkäin toistuvina ajankohtina samalla potilaalla.

Butyylihydroksitolueeni

Pentrox sisältää apuaineena butyylihydroksitolueenia (E321), joka on stabilointiaine. Butyylihydroksitolueeni voi aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) tai silmien ja limakalvojen ärsytystä. Ks. kohta 6.1.

Työperäinen altistus

Terveystuoholtohenkilöstölle, jotka altistuvat Pentrox-inhalaattoreita käyttäville potilaille säännöllisesti, on tiedotettava asiaankuuluvista, inhaloitaviin lääkeaineisiin liittyvistä työterveys- ja turvallisuusohjeista. Työperäisen metoksifluraanialtistuksen vähentämiseksi Pentrox-inhalaattoria on aina käytettävä aktiivihilikammion kanssa, joka adsorboi uloshengitysilman metoksifluraania. Jos Pentrox-inhalaattoria käytetään useamman kerran ilman aktiivihilikammiota, riski suurenee.

Lääkeaineelle altistuneella synnytysosaston henkilöstöllä on ilmoitettu maksaentsyymiarvojen, veren ureatypen ja seerumin virtsahappopitoisuuden suurenemista, kun metoksifluraania aiemmin käytettiin obstetrisilla potilailla synnytyksen aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Analgeettisella annostuksella (3–6 ml) käytettynä lääkeaineinteraktioita ei ole ilmoitettu.

Metoksifluraani metaboloituu CYP450 -entsyymien kautta, etenkin CYP2E1:n ja jossakin määrin CYP2A6:n kautta. On mahdollista, että entsyymejä indusoivat aineet (kuten CYP2E1:n tapauksessa alkoholi tai isoniatsidi ja CYP2A6:n tapauksessa fenobarbitaali tai rifampisiini), jotka nopeuttavat

metoksifluraanin metaboliaa, voivat voimistaa sen mahdollista toksisuutta. Näiden aineiden käyttöä samanaikaisesti metoksifluraanin kanssa on vältettävä.

Metoksifluraanin samanaikaista käyttöä tunnetusti munuaistoksisten lääkkeiden (esim. varjoaineet ja jotkin antibiootit) kanssa on vältettävä, sillä additiivinen vaikutus munuaistoksisuuteen on mahdollinen. Antibiootteja, joilla on tunnetusti munuaistoksista potentiaalia, ovat mm. tetrasykliini, gentamisiini, kolistiini, polymyksiini B ja amfoterisiini B. On suositeltavaa välttää sevofluraani-anestesian käyttöä metoksifluraani-analgesian jälkeen, sillä sevofluraani suurentaa seerumin fluoridipitoisuuksia, ja metoksifluraanin munuaistoksisuus liittyy suurentuneeseen seerumin fluoridipitoisuuteen.

Muiden keskushermostoa lamaavien aineiden (esim. opioidit, sedatiivit tai uni- tai nukahtamislääkkeet, yleisanesteeetit, fentiatsiinit, rauhoittavat lääkkeet, luustolihasrelaksantit, sedatiiviset antihistamiinit ja alkoholi) samanaikainen käyttö Penthrox-valmisteen kanssa saattaa aiheuttaa additiivisia keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Jos opioideja käytetään samanaikaisesti Penthrox-valmisteen kanssa, potilasta on seurattava tarkoin, kuten tavallisestikin opioidien käytön yhteydessä.

Kun metoksifluraania käytettiin anestesiaan suuremmilla 40–60 ml annoksilla, on raportoitu seuraavaa:

- a) Lääkeaineinteraktioita maksaentsyymejä indusoivien aineiden (esim. barbituraattien) kanssa, jotka nopeuttivat metoksifluraanin metaboliaa ja johtivat muutamaan raportoituun munuaistoksisuustapaukseen. Ei ole riittävästi tietoa osoittamaan, voiko entsyymien induktio johtaa maksavaurioon analgeettisen metoksifluraaniannoksen jälkeen.
- b) Munuaisten verenkierron hidastumista ja siten odotettavissa olevaa munuaisvaikutusten tehostumista käytettynä yhdessä sydämen minuuttitilavuutta pienentävien lääkkeiden (esim. barbituraattien) kanssa.
- c) Sydämen toimintaa lamaava luokkavaikutus, jota muut sydämen toimintaa lamaavat aineet (esim. laskimoon sydänleikkauksen aikana annettu praktololi) voivat voimistaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Metoksifluraanin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa. Rajalliset tiedot eläintutkimuksista eivät viittaa siihen, että lääkeaine vaikuttaisi siittiöiden morfologiaan.

Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Kun metoksifluraania käytettiin obstetriseen kivunlievitykseen raskaana olevilla naisilla, raportoitiin yksi tapaus, jossa vastasyntyneellä oli suuriin metoksifluraanipitoisuuksiin liittyvä hengityslama. Kun metoksifluraania käytettiin pieninä pitoisuuksina tai suurempien pitoisuuksien kesto pidettiin lyhyenä suositusannostuksen mukaisesti, metoksifluraanin sikiövaikutukset olivat vähäiset. Äidille annetusta metoksifluraanikivunlievityksestä johtuneita sikiökomplikaatioita ei ilmoitettu missään obstetrissa kivunlievitystä koskeneissa tutkimuksissa.

Kuten kaikkien lääkkeiden kanssa, varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta raskauden aikana, erityisesti ensimmäisellä kolmanneksella.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa metoksifluraanin erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta on noudatettava, jos metoksifluraania annetaan imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metoksifluraani voi vaikuttaa vähäisessä määrin ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Metoksifluraanin antamisesta voi seurata huimausta, unisuutta ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8).

Potilaille on kerrottava, että heidän ei pidä ajaa eikä käyttää koneita, jos heillä esiintyy uneliaisuutta tai huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleiset ei-vakavat reaktiot ovat keskushermostoon kohdistuvia reaktioita kuten huimausta ja uneliaisuutta, ja ne korjautuvat yleensä helposti.

Haittavaikutustaulukko

Metoksifluraanin käyttöön on liittynyt vakavaa annokseen liittyvää munuaistoksisuutta vain, kun lääkeainetta on käytetty yleisanestesiassa suurina annoksina pitkiä aikoja. Metoksifluraania ei tästä syystä enää käytetä anestesiassa. Ks. kohta 4.4, munuaissairaus. Pentrox-valmisteen suositeltua enimmäisannosta ei siksi saa ylittää.

Seuraavassa taulukossa on seuraavan tyyppisiä haittavaikutuksia:

- Kliinisissä, kivunlievityskäyttöä selvittäneissä Pentrox-tutkimuksissa havaitut vaikutukset
- markkinoille tulon jälkeen metoksifluraanin kivunlievityskäytössä havaitut vaikutukset
- haittavaikutukset, joita on yhdistetty metoksifluraanin käyttöön kivunlievityksessä markkinoilletulon jälkeen ja tieteellisessä kirjallisuudessa

Haittavaikutusten arviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleinen ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinainen ≥ 1/1 000, < 1/100	Yleisyys tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			Lisääntynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Euforinen mieliala	Ahdistuneisuus Masennus Sopimaton käytös	Affektien labiilius^ Kiihtyneisyys^ Sekavuustila^ Dissosiaatio^ Levottomuus^
Hermosto	Huimaus	Muistinmenetykset Dysartria Makuhäiriö Päänsärky Uneliaisuus	Parestesiat Perifeerinen sensorinen neuropatia	Tajunnan tason muutos^ Nystagmus^
Silmät			Kaksoiskuvat	Näön hämärtyminen^
Verisuonisto		Hypotensio	Punastuminen	Verenpaineen vaihtelu^
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä		Tukehtumisen tunne^ Hypoksia^
Ruoansulatuselimistö		Suun kuivuus Pahoinvointi	Epämukava tunne suussa	Oksentelu^
Maksa ja sappi				Maksan vajaatoiminta* Maksatulehdus* Ikterus^ Maksavaurio^
Iho ja ihonalainen kudokset			Voimakas hikoilu	
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisten vajaatoiminta^
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Päihtynyt olo	Väsymys Poikkeava olo Vilunväristykset Rentoutumisen tunne	
Tutkimukset				Maksaentsyymiarvojen kohoaminen^ Suurentunut veren ureapitoisuus Suurentunut veren virtsahappopitoisuus^ Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus^

*Yksittäisiä markkinoilletulon jälkeisiä raportteja metoksifluraanin kipulääkekäytön yhteydessä
^Muut tapahtumat, joita on yhdistetty metoksifluraanin käyttöön kivunlievityksessä markkinoilletulon jälkeen ja tieteellisessä kirjallisuudessa

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55

4.9 Yliannostus

Metoksifluraanin annostelun jälkeen tulee potilaita tarkkailla uneliaisuuden, kalpeuden ja lihasrelaksaation merkkien varalta.

Suuret metoksifluraaniannokset aiheuttavat annokseen liittyvää munuaistoksisuutta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa virtsaneritys on runsasta, on esiintynyt useita tunteja tai vuorokausia suurten analgeettisten tai anesteettisten metoksifluraani-toistuvaisannosten annon jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, muut analgeetit ja antipyreetit, ATC-koodi: N02BG09.

Vaikutusmekanismi

Metoksifluraanin analgeettisten vaikutusten mekanismia ei ole selvitetty täysin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Metoksifluraani kuuluu fluoripitoisiin hiilivetyihin, jotka ovat anestesiakaasuja. Pieninä pitoisuuksina inhaloituna lääkeaineen vaikutus on tajuissaan olevalla potilaalla analgeettinen. Kun valmistetta käytetään analgeettisina hoitoannoksina kivunlievitykseen, verenpaine voi laskea jonkin verran, minkä yhteydessä voi esiintyä bradykardiaa. Sydämen rytmi pysyy yleensä säännöllisenä, mutta uneliaisuutta voi esiintyä. Metoksifluraani herkistää sydänlihasta adrenaliinille vain minimaalisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Penthrox-valmisteen teho ja turvallisuus osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa akuutin kivun hoidossa päivystykseen saapuvilla potilailla, joilla oli vähäinen trauma. Tutkimukseen rekrytoitiin 300 potilasta (151 sai metoksifluraania ja 149 lumelääkettä, suhde 1:1). Tutkimukseen soveltuivat potilaat, joiden kipupisteet olivat numeerisella NRS-kipumittarilla $\geq 4 - \leq 7$. Lähtötilanteen kipukeskiarvot VAS-janalla (Visual Analogue Scale) olivat metoksifluraani- (64,8) ja lumeryhmissä (64,0) samaa luokkaa. Ensisijainen tehomuuttuja, VAS-kipupistemäärän estimoitu keskimuutos lähtötilanteesta 5 min, 10 min, 15 min ja 20 min kohdalla, oli metoksifluraaniryhmässä suurempi (-23,1, -28,9, -34,0 ja -35,0) kuin lumeryhmässä (-11,3, -14,8, -15,5 ja -19,0). Yleensä ottaen metoksifluraani- ja lumeryhmän välillä oli erittäin merkitsevä ero (estimoitu hoitovaikutus -15,1; 95% CI -19,2, -11,0; $p < 0,0001$). Suurin hoitovaikutus havaittiin 15 minuutin kohdalla (estimoitu hoitovaikutus -18,5). Tehtiin analyysi, jossa vasteen määritelmänä oli vähintään 30% koheneminen lähtötilanteesta VAS-kipujanalla. Tämän analyysin tulosten mukaan vasteen saaneiden potilaiden osuus 5, 10, 15 ja 20 min kohdalla oli metoksifluraaniryhmässä merkitsevästi suurempi (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) kuin lumeryhmässä (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), ja p-arvo oli $< 0,0001$ kunakin ajankohtana. Metoksifluraaniryhmässä yhteensä 126 potilasta (84,6%) koki kivunlievityksen alkavan 1–10 inhalaation jälkeen, kun lumeryhmässä vastaava luku oli 76 potilasta (51%).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Metoksifluraanin jakautumiskertoimet ovat:

- vesi/kaasu- jakautumiskerroin 4,5,
- veri/kaasu- jakautumiskerroin 13 ja
- öljy/kaasu- jakautumiskerroin 825.

Metoksifluraani kulkeutuu keuhkoihin höyrynä ja siirtyy nopeasti vereen, minkä vuoksi analgeettinen vaikutus alkaa nopeasti.

Jakautuminen

Metoksifluraanilla on suuri öljy/kaasu-jakautumiskerroin, joten se on hyvin lipofiilinen. Metoksifluraanilla on suuri taipumus diffundoitua rasvakudokseen, johon se varastoituu ja josta se vapautuu hitaasti vuorokausien ajan.

Biotransformaatio

Metoksifluraani biotransformoituu ihmisellä. Metoksifluraani metaboloituu deklorinaation ja o-demetylaation kautta maksassa CYP450-välitteisesti, etenkin CYP2E1:n ja CYP2A6:n kautta. Metoksifluraani metaboloituu vapaaksi fluoridiksi, oksaalihapoksi, difluorometoksietikkahapoksi ja dikloorietikkahapoksi. Sekä vapaa fluoridi että oksaalihappo voivat aiheuttaa munuaisvaurioita suurempina pitoisuuksina kuin mitä analgeettisen kerta-annoksen käytöllä voidaan saavuttaa. Metoksifluraani on alttiimpi metaboloitumaan kuin muut halogenoidut metyylietyylieetterit ja diffundoituu herkemmin rasvakudokseen. Metoksifluraani vapautuu hitaasti tästä varastostaan ja on saatavilla biotransformaatioon monien vuorokausien ajan.

Eliminaatio

Noin 60% otetusta metoksifluraanista erittyy virtsaan orgaanisena fluorina, fluoridina ja oksaalihappona; loppuosa poistuu uloshengityksessä muuttumattomana tai hiilidioksidina. Korkeampi fluoridin huippupitoisuus veressä saatetaan saavuttaa lihavilla ja iäkkäillä aiemmin kuin muilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Ames-tutkimuksen (*in vitro*) ja rotille tehdyn mikrotuma kokeiden (*in vivo*) perusteella metoksifluraania ei pidetty mutageenisena.

Ei ole selkeää näyttöä siitä, onko metoksifluraanilla karsinogeenista ominaisuuksia. Lisäksi potentiaalista riskiä pienentää se, että Pentrox-valmiste on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten tai lyhytkestoiseen jaksoittaiseen käyttöön.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Metoksifluraani ei vaikuta hiiren siittiöihin. Hiirille ja rotilla toteutetuissa tutkimuksissa metoksifluraani läpäisi istukan, mutta näyttöä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta ei havaittu. Sikiönkehityksen hidastumista (sikiön painon laskua ja luutumisen heikentymistä) havaittiin 9 vrk kestäneen toistuvan annostelun jälkeen. Annostaso, jolla ei havaittu alkion- ja sikiönkehitykseen liittyviä haittavaikutuksia (NOAEL), oli hiirillä 0,006% – 4 h/vrk ja rotilla lähes 0,01% – 8 h/vrk. Hiiren ja rotan NOAEL-arvot vastaavat mg/kg-suhteen perusteella 1–2-kertaista marginaalia ja mg/m²-suhteen perusteella 0,1–0,3-kertaista marginaalia vs. ehdotettu kliininen enimmäisannos. Pentrox-valmistetta ei ole tarkoitettu päivittäiseen käyttöön, joten sikiönkehityksen hidastumisriskin katsotaan olevan hyvin pieni.

Vaikutukset maksaan

Metoksifluraanin toistuvaan jaksoittaiseen tai yhtäjaksoiseen antamiseen subanesteettisilla pitoisuuksilla on liittynyt rajoittuneita, yleisesti korjautuvia maksamuutoksia (rasvametamorfoosi, koholla oleva ALAT/ASAT) useilla lajeilla. NOAEL-arvoa ei ole määritetty. Näitä vaikutuksia havaittiin altistustasoilla, joiden katsottiin olevan riittävästi suuremmat kuin valmisteen normaalista kliinisestä käytöstä odotettavasti aiheutuvat tasot.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Butyylihydroksitolueeni E321 (stabilointiaine).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pentrox toimitetaan seuraavissa pakkauksissa:

- Pullo, jossa avaamattomuuden osoittava repäisyseinä (10 kpl pakkaukset)
- Yhdistelmäpakkaus, jossa yksi 3 ml:n Pentrox-pullo, yksi Pentrox-inhalaattori ja yksi aktiivihilikkammio (1 tai 10 kpl pakkaukset)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kun Pentrox-inhalaattori on ladattu, pane Pentrox-pullon korkki takaisin paikoilleen. Käytön jälkeen pane käytetty Pentrox-inhalaattori ja käytetty pullo mukana toimitettavaan muovipussiin, sinetöi muovipussi ja hävitä asianmukaisesti, paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mundipharma Oy
Rajatorpantie 41 B
01640 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34782

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2018