

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pentrox 99,9%, vloeistof voor inhalatiedamp

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk flesje bevat 3 ml methoxyfluraan 99,9%.
Hulpstof met bekend effect: butylhydroxytolueen (E321) (0,01% w/w)

3 FARMACEUTISCHE VORM

Vloeistof voor inhalatiedamp
Heldere, bijna kleurloze, vluchtige vloeistof met een karakteristieke fruitige geur.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Snelle verlichting van matige tot ernstige pijn bij volwassen patiënten, die bij bewustzijn zijn, met aan trauma gerelateerde pijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Pentrox moet door de patiënt zelf worden toegediend onder toezicht van iemand die opgeleid is in de toediening ervan, met behulp van de draagbare Pentrox inhalator. De inhalatie gebeurt via de daarvoor ontwikkelde Pentrox inhalator.

Dosering

Volwassenen

Dien één flesje met 3 ml Pentrox als een enkelvoudige dosis toe met het bijgeleverde hulpmiddel. Alleen indien nodig mag een tweede flesje worden gebruikt.

De frequentie waarmee Pentrox veilig kan worden gebruikt is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Het volgende toedieningsschema wordt aanbevolen:

- Gebruik niet meer dan 6 ml per dag;
- Dien niet op achtereenvolgende dagen toe;
- De totale dosis die in één week aan een patiënt wordt toegediend, moet niet meer zijn dan 15 ml.

Het begin van de pijnverlichting is snel en treedt op na 6 – 10 inhalaties. De patiënt moet geïnstrueerd worden om met tussenpozen te inhaleren om voldoende pijnverlichting te verkrijgen. Patiënten kunnen hun eigen pijnniveau beoordelen en de hoeveelheid geïnhaleerde Pentrox titreren voor voldoende pijnverlichting. Voortdurende inhalatie van een flesje met 3 ml geeft tot 25-30 minuten pijnverlichting. Inhalatie met tussenpozen kan de pijn langer verlichten. Patiënten moet geadviseerd worden om de laagst mogelijke dosis te gebruiken om de pijn te verlichten (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten bij wie een klinische aandoening is gediagnosticeerd die het risico op nierbeschadiging vergroot (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Wanneer Pentrox vaker dan één keer per 3 maanden moet worden gebruikt, dan is klinische voorzichtigheid geboden bij de afweging hiervan (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er zijn geen specifieke dosisaanpassingen nodig voor ouderen (zie rubriek 4.4, 'nierinsufficiëntie' en 'onderdrukking van het cardiovasculaire systeem' voor waarschuwingen bij ouderen).

Kinderen

Pentrox mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Wijze van toediening

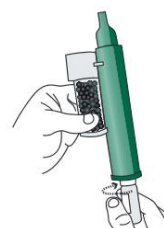
Voor inhalatie

Onderstaande afbeeldingen geven een instructie over het klaarmaken voor gebruik en de correcte toediening van de Pentrox inhalator:

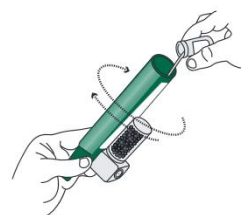
- 1 Schuif de Actieve Kool (AK) kamer in de verdunningsopening bovenaan de Pentrox inhalator.



- 2 Verwijder handmatig de dop van het flesje. Of: gebruik de onderkant van de Pentrox inhalator om de dop met een ½ draai los te draaien, scheid de inhalator van het flesje en verwijder de dop handmatig.



- 3** Kantel de Pentrox inhalator tot een hoek van 45° en schenk de gehele inhoud van één Pentrox flesje in het onderste deel van de inhalator terwijl u hem draait.



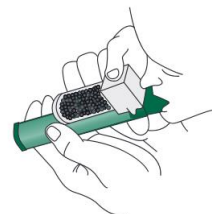
- 4** Plaats de polsband over de pols van de patiënt. De patiënt ademt in en uit via het mondstuk van de Pentrox inhalator om de pijn te verlichten. De eerste paar keer moet er rustig adem worden gehaald. Vervolgens kan de patiënt normaal door de inhalator in en uit ademen.



- 5** De patiënt ademt uit in de Pentrox inhalator. De uitgeademde lucht gaat door de AK-kamer om de uitgeademde methoxyfluraan te binden.

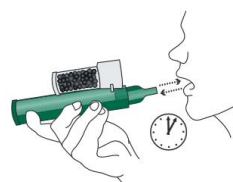


- 6** Als er meer pijnverlichting nodig is, kan de patiënt tijdens gebruik de verdunningsopening op de AK-kamer met de vinger afsluiten.



- 7** Is er na gebruik van het eerste flesje verdere pijnverlichting nodig? Gebruik dan indien beschikbaar een tweede flesje. U kunt ook een tweede flesje uit een nieuwe combinatieverpakking gebruiken. Gebruik dit op dezelfde manier als het eerste flesje volgens stappen 2 en 3. U hoeft de AK-kamer niet te verwijderen. Stop het gebruikte flesje in het bijgeleverde plastic zakje.

- 8** De patiënt moet geïnstrueerd worden om met tussenpozen te inhaleren voor voldoende pijnverlichting. Onafgebroken inhalatie verkort de duur van de pijnverlichting. Dien de minimale dosis toe die nodig is om de pijn te verlichten.



9

Doe de dop weer op het Pentrox flesje. Stop de gebruikte Pentrox inhalator en het gebruikte flesje in het plastic zakje met druksluiting. Gooi het op een verantwoorde wijze weg bij het medisch afval (zie rubriek 6.6).



De arts, apotheker of verpleegkundige die opgeleid is om Pentrox toe te dienen, moet de bijsluiters aan de patiënt verstrekken en uitleggen.

4.3 Contra-indicaties

- Gebruik als anesthesiemiddel.
- Overgevoeligheid voor methoxyfluraan, een gefluoreerd anestheticum of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- Maligne hyperthermie: patiënten waarvan bekend is dat zij maligne hyperthermie hebben of die genetisch vatbaar zijn voor maligne hyperthermie
- Patiënten die zelf, of van wie familieleden, in het verleden ernstige bijwerkingen hebben ondervonden na toediening van anesthetica voor inhalatie.
- Patiënten die in het verleden tekenen van leverschade hadden na gebruik van methoxyfluraan of gehalogeneerde koolwaterstof anesthetica.
- Klinisch significante nierinsufficiëntie.
- Veranderde mate van bewustzijn door welke reden dan ook, bijvoorbeeld hoofdletsel, medicijnen of alcohol.
- Klinisch manifeste cardiovasculaire instabiliteit.
- Klinisch manifeste respiratoire depressie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nieraandoening

Wanneer de aanbevolen dosis wordt overschreden kan methoxyfluraan nierfalen veroorzaken.

Neem de volgende voorzorgsmaatregelen om een veilig gebruik van Pentrox als analgeticum te waarborgen:

- Gebruik de laagste effectieve dosis om de pijn onder controle te houden
- Gebruik met voorzichtigheid bij ouderen of andere patiënten met bekende risicofactoren voor nierziekte
- Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten bij wie een klinische aandoening is gediagnosticeerd die het risico op nierbeschadiging vergroot.

Methoxyfluraan veroorzaakt significante nefrotoxiciteit bij hoge doseringen. Er wordt gedacht dat de nefrotoxiciteit van invloed is op anorganische fluoride-ionen, een metabolisch afbraakproduct. Bij toediening zoals aangegeven voor pijnverlichting, levert een eenmalige dosis van 3 ml methoxyfluraan een serumspiegel van anorganische fluoride-ionen op die lager is dan 10 micromol/l. In het verleden, toen het gebruikt werd als een anestheticum, veroorzaakte methoxyfluraan bij hoge doseringen significante nefrotoxiciteit. Het is vastgesteld dat dit optrad met serumspiegels van meer dan 40 $\mu\text{mol/l}$ anorganische fluoride-ionen. Nefrotoxiciteit

houdt ook verband met de snelheid van het metabolisme. Daarom kunnen factoren die de snelheid van het metabolisme verhogen, zoals medicijnen die leverenzymen induceren, het risico op toxiciteit met methoxyfluraan verhogen. Dit kan ook gebeuren bij subgroepen mensen met genetische variaties die kunnen leiden tot een profiel met een verhoogde metabole capaciteit (zie rubriek 4.5).

Leveraandoeningen

Methoxyfluraan wordt in de lever gemetaboliseerd en daarom kan een verhoogde blootstelling bij patiënten met een leverfunctiestoornis toxiciteit veroorzaken. Pentrox mag niet gebruikt worden door patiënten die in het verleden tekenen van leverschade hebben laten zien na gebruik van methoxyfluraan of gehalogeneerde koolwaterstof anesthetica (zie rubriek 4.3). Pentrox moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met onderliggende leveraandoeningen, of patiënten die risico lopen op leverdisfunctie (zoals enzyminductoren - zie ook rubriek 4.5).

Het is gemeld dat eerdere blootstelling aan gehalogeneerde koolwaterstof anesthetica (zoals methoxyfluraan bij gebruik als anesthesiemiddel in het verleden), de kans op leverschade kan vergroten, met name als het interval korter dan 3 maanden is.

Wanneer Pentrox vaker dan één keer per 3 maanden moet worden gebruikt, moet dit zorgvuldig klinisch beoordeeld worden.

Onderdrukking van het cardiovasculaire systeem / Gebruik bij ouderen

Mogelijke effecten op de bloeddruk en de hartslag zijn bekende klasse-effecten van hoog-gedoseerd methoxyfluraan als anaestheticum en van andere anaesthetica. Deze effecten blijken bij analgetische doseringen niet significant te zijn. Er is bij verschillende leeftijdsgroepen geen specifiek patroon te onderscheiden voor wat betreft de systolische bloeddruk na de toediening van methoxyfluraan als analgeticum. Bij ouderen met hypotensie en bradycardie is echter voorzichtigheid geboden vanwege een mogelijke verlaging van de bloeddruk, omdat het risico hierop bij hen verhoogd kan zijn.

Effecten op het centrale zenuwstelsel (CZS)

Secundaire farmacodynamische effecten, waaronder potentiële CZS-effecten zoals sedatie, euforie, geheugenverlies, concentratievermogen, veranderde sensorimotorische coördinatie en stemmingsverandering zijn ook bekende klasse-effecten. Wanneer CZS-effecten, zoals sedatie, optreden zal het beperkt mogelijk zijn methoxyfluraan in analgetische doseringen zelf toe te dienen. Hoewel de mogelijkheid van CZS-effecten als risicofactor van potentieel misbruik kan worden beschouwd, is dit zeer zelden gemeld sinds het product in de handel werd gebracht.

Frequent herhaald gebruik

Vanwege de beperkingen van de dosering van Pentrox (zie rubriek 4.2) en de duur van de pijnverlichting is Pentrox niet geschikt voor verlichting van doorbraakpijn/exacerbaties van chronische pijn. Pentrox is ook niet geschikt voor het verlichten van trauma-gerelateerde pijn bij snel op elkaar volgende voorvallen bij dezelfde patiënt.

Butylhydroxytolueen

Pentrox bevat de hulpstof butylhydroxytolueen (E321), een stabilisator. Butylhydroxytolueen kan plaatselijk huidreacties (bijv. contact dermatitis), of oogirritatie en irritatie van de slijmvliezen veroorzaken. Zie rubriek 6.1.

Beroepsmatige blootstelling

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die regelmatig worden blootgesteld aan patiënten die Pentrox inhalatoren gebruiken, moeten zich bewust zijn van de relevante arbo wet- en regelgeving voor het gebruik van inhalatiemiddelen. Om beroepsmatige blootstelling aan methoxyfluraan te beperken, moet de Pentrox inhalator altijd met de Actieve Kool (AK) kamer worden gebruikt. Deze adsorbeert de uitgeademde methoxyfluraan. Veelvuldig gebruik van de Pentrox inhalator zonder de AK-kamer brengt extra risico met zich mee. Verhoging van de lever enzymen, bloedureumstikstof en serumurinezuur werden gemeld bij/door personeel van de verloskamers die werden blootgesteld aan methoxyfluraan toen dit gebruikt werd tijdens de bevalling door obstetrische patiënten.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen geneesmiddelinteracties gemeld bij gebruik in een analgetische dosering (3 – 6 ml).

Het metabolisme van methoxyfluraan wordt gemedieerd door de CYP450-enzymen, met name CYP2E1, CYP2B6 en in enige mate CYP2A6. Het is mogelijk dat enzyminductoren die de snelheid van het metabolisme van methoxyfluraan verhogen (zoals alcohol of isoniazide voor CYP2E1 en fenobarbital of rifampicine voor CYP2A6 en carbamazepine, efavirenz, rifampicine of nevirapine voor CYP2B6) de potentiële toxiciteit ervan vergroten. Gelijktijdig gebruik hiervan met methoxyfluraan moet dan ook worden vermeden.

Gelijktijdig gebruik van methoxyfluraan met geneesmiddelen (bijv. contrastmiddelen en bepaalde antibiotica) waarvan bekend is dat ze een nefrotoxisch effect hebben moet worden vermeden, omdat dit een extra effect op de nefrotoxiciteit kan hebben. Antibiotica met bekend mogelijk nefrotoxisch effect zijn onder meer tetracycline, gentamicine, colistine, polymyxine B en amfotericine B.

Het is raadzaam om het gebruik van anesthesie met sevofluraan te vermijden na pijnstilling met methoxyfluraan, aangezien sevofluraan de fluorideconcentratie in het serum verhoogt en nefrotoxiciteit als gevolg van methoxyfluraan gepaard gaat met een verhoogde fluorideconcentratie in het serum.

Gelijktijdig gebruik van Pentrox en geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, zoals opioïden, kalmeringsmiddelen of hypnotica, algemene anesthetica, fenothiazines, skeletspierslappers, sederende antihistamines en alcohol kan leiden tot extra onderdrukkende effecten van het CZS. Indien opioïden gelijktijdig met Pentrox worden gegeven, moet de patiënt nauwkeurig geobserveerd worden, volgens de gebruikelijke klinische praktijk bij opioïden.

Bij gebruik van methoxyfluraan voor anesthesie in de *hogere* doseringen van 40 – 60 ml, zijn er meldingen geweest van:

- a) Geneesmiddelinteractie met hepatische enzyminductoren (bijv. barbituraten) die het metabolisme van methoxyfluraan versnellen, resulterend in een aantal gemelde gevallen van nefrotoxiciteit. Er is onvoldoende informatie om te laten zien of enzyminductie leverbeschadiging beïnvloedt na een analgetische dosis methoxyfluraan.

- b) Vermindering van renale doorbloeding en daardoor een verwacht versterkt renaal effect bij gebruik in combinatie met geneesmiddelen (bijv. barbituraten) die het hartminuutvolume reduceren.
- c) Klasse-effect op cardiale depressie dat versterkt kan worden door andere geneesmiddelen met een hartslagvertragend effect, bijv. intraveneuze practolol tijdens hartoperaties.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar van de effecten van methoxyfluraan op de vruchtbaarheid. Beperkte gegevens van dierproeven geven geen effecten aan op de spermamorfologie.

Zwangerschap

Studies bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Bij gebruik van methoxyfluraan voor obstetrische analgesie bij zwangere vrouwen, is er één melding geweest van neonatale respiratoire depressie in verband met een hoog gehalte methoxyfluraan bij de foetus. Toen lage concentraties werden toegediend, of de duur van hogere concentraties kort werd gehouden volgens de aanbevolen dosering, bleek methoxyfluraan echter weinig effect op de foetus te hebben. Er zijn geen foetale complicaties gemeld als gevolg van analgesie met methoxyfluraan voor de moeder in alle afgeronde studies naar obstetrische analgesie. Zoals bij alle geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden bij de toediening tijdens de zwangerschap, vooral in de eerste drie maanden.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van methoxyfluraan in moedermelk bij de mens. U moet voorzichtig zijn bij het toedienen van methoxyfluraan aan een moeder die borstvoeding geeft.

- 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**
Methoxyfluraan heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Na toediening van methoxyfluraan kunnen zich duizeligheid en slaperigheid voordoen (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden geadviseerd om niet auto te rijden of machines te bedienen als ze zich slaperig of duizelig voelen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende niet ernstige bijwerkingen zijn bijwerkingen van het CZS, zoals duizeligheid en slaperigheid, die in het algemeen gemakkelijk reversibel zijn.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Ernstige, aan de dosering gerelateerde nefrotoxiciteit is alleen met methoxyfluraan in verband gebracht bij gebruik in hoge doseringen gedurende langere periodes tijdens algehele anesthesie. Daarom wordt methoxyfluraan niet meer voor anesthesie gebruikt. Zie rubriek 4.4 onder nieraandoening. De aanbevolen maximum dosering voor Penthrox mag daarom niet worden overschreden.

De volgende tabel bevat bijwerkingen die:

- zijn waargenomen in klinisch onderzoek naar pijnstilling met Penthrox

- zijn waargenomen met het gebruik van methoxyfluraan als pijnstiller nadat het in de handel was gebracht
- in verband zijn gebracht met het gebruik van methoxyfluraan als pijnstiller nadat het in de handel was gebracht en/of beschreven zijn in de wetenschappelijke literatuur

De volgende frequenties vormen de basis voor het beoordelen van ongewenste effecten:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1 / 1.000$);

Zeer zelden ($< 1/10.000$); en

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem- /Orgaanklassen van MedDRA	Zeer vaak >1/10	Vaak $\geq 1/100$ tot <1/10	Soms $\geq 1/1.000$ tot <1/100	Niet bekend
Stofwisselings- en voedingsstoornissen			Toegenomen eetlust	
Psychische stoornissen			Angst Depressie Aandachts- stoornis Euforie Ongepast gedrag [^] Verbigeratie	Emotionele labiliteit [^] , Onrust [^] , Verwarde toestand [^] , Dissociatie [^] , Rusteloosheid [^] .
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Duizeligheid	Hoofdpijn Slaperigheid	Geheugen- verlies Dysartrie Dysgeusie Paresthesie Perifere sensorische neuropathie	Veranderde bewustzijns- toestands [^] , Nystagmus [^]
Oogstoornissen			Diplopie	Wazig zicht [^]
Vasculaire aandoeningen			Blozen Hypertensie Hypotensie	
Ademhalings-, thorax-, en mediastinale stoornissen			Hoesten	Zich verslikken [^] , Hypoxie [^]
Gastrointestinale aandoeningen		Droge mond Misselijkheid	Mondklachte n Orale pruritus Speksel- hypersecretie Braken	
Lever-en galaandoeningen				Leverfalen* [^] , Hepatitis* [^] ,

				Geelzucht [^] , Leveraandoening [^]
Huid- en onderhuidaandoeningen			Transpireren	
Nier- en urinewegaandoeningen				Nierfalen [^]
Algemene stoornissen en omstandigheden toedieningsplaats			Vermoeidheid Zich anders dan normaal voelen Gevoel dronken te zijn Rillingen Ontspannen gevoel	
Onderzoeken				Verhoogde leverenzymen [^] , Verhoogde serum urinezuur [^] , Verhoogde serum ureumstikstof [^] , Verhoogde serum creatinine [^]

* geïsoleerde meldingen die zijn waargenomen met het gebruik van methoxyfluraan als pijnstiller nadat het in de handel is gebracht

[^]Andere bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van methoxyfluraan als pijnstiller geobserveerd nadat het in de handel is gebracht en/of beschreven in wetenschappelijke literatuur

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Na toediening van methoxyfluraan moet er worden gelet op tekenen van slaperigheid, bleekheid en spierverslapping. De cardiorespiratoire depressieve effecten van methoxyfluraan zijn bekende klasse-effecten van hoge doseringen methoxyfluraan die eerder in de anesthesie werden gebruikt. Ze zijn niet significant bij analgetische doseringen. Hoge doseringen methoxyfluraan kunnen dosisgerelateerde nefrotoxiciteit veroorzaken. High-output nierfalen is opgetreden verscheidene uren of dagen na toediening van meerdere hoge analgetische of anesthesische doseringen methoxyfluraan.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Pijnstillers, andere analgetica en antipyretica

ATC-code: N02BG09

Werkingsmechanisme

Het mechanisme achter de pijnstillende werking van methoxyfluraan is niet volledig opgehelderd.

Farmacodynamische effecten

Methoxyfluraan behoort tot de groep van vluchtige gefluoreerde koolwaterstof anesthetica. Het geeft analgesie bij inhalatie van lage concentraties door patiënten die bij bewustzijn zijn. Bij analgetische therapeutische doseringen voor pijnverlichting kan enige verlaging van de bloeddruk optreden. Dit kan gepaard gaan met bradycardie. Het hartritme is meestal regelmatig, hoewel slaperigheid kan optreden. Het myocardium is slechts in minimale mate gesensibiliseerd voor adrenaline door methoxyfluraan.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Penthrox is aangetoond in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in meerdere centra naar de behandeling van acute pijn bij patiënten met een gering trauma, die bij de spoedeisende hulp werden gebracht. Driehonderd patiënten zijn geïncludeerd (151 kregen methoxyfluraan en 149 kregen een placebo volgens een verhouding van 1:1). Patiënten met een pijnscore van ≥ 4 tot ≤ 7 op de Numerical Rating Scale (NRS) kwamen in aanmerking voor de studie. De gemiddelde pijnscores (Visual Analogue Scale (VAS)) die op de nullijn werden waargenomen waren vergelijkbaar in de methoxyfluraangroep (64,8) en de placebogroep (64,0).

De primaire effectiviteitsparameter, de geschatte gemiddelde verandering in VAS pijn van nullijn tot 5 minuten, 10 minuten, 15 minuten en 20 minuten, was groter in de methoxyfluraan groep (respectievelijk -23,1, -28,9, -34,0 en -35,0) vergeleken met de placebo groep (respectievelijk -11,3, -14,8, -15,5 en -19,0). Over het geheel genomen was er een groot significant verschil tussen de methoxyfluraangroep en de placebogroep (geschatte effectiviteit van de behandeling -15,1; 95% BI -19,2 tot -11,0; $p < 0,0001$). De grootste effectiviteit van de behandeling werd waargenomen bij 15 minuten (geschatte effectiviteit van de behandeling van -18,5). Er is een analyse uitgevoerd waarbij een responder werd gedefinieerd als een patiënt die minimaal 30% verbetering ervaarde vanaf de nullijn VAS pijnscore. Resultaten van deze analyse gaven aan dat het percentage responders op 5, 10, 15 en 20 minuten significant groter was voor de methoxyfluraangroep (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) in vergelijking met de placebogroep (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), waarbij $p < 0,0001$ op elk tijdstip. Een totaal aantal van 126 patiënten (84,6%) in de methoxyfluraangroep voelde de eerste pijnverlichting na 1-10 inhalaties in vergelijking met 76 patiënten (51%) in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Methoxyfluraan heeft de volgende verdelingscoëfficiënten:

- een water-/gascoëfficiënt van 4,5,
- een bloed-/gascoëfficiënt van 13 en
- een olie-/gascoëfficiënt van 825.

Methoxyfluraan komt de longen binnen in de vorm van een damp en wordt snel in het bloed opgenomen. Hierdoor start de analgetische werking snel.

Distributie

Methoxyfluraan heeft een hoge olie-/gascoëfficiënt en daarom is methoxyfluraan zeer lipofiel. Methoxyfluraan heeft een grote neiging om zich te verspreiden in vetweefsel, waar het een reservoir vormt van waaruit het gedurende dagen langzaam vrijkomt.

Biotransformatie

Biotransformatie van methoxyfluraan treedt op in de mens. Methoxyfluraan wordt gemetaboliseerd door dechlorinatie en o-demethylatie in de lever, via CYP450-enzymen, met name CYP2E1, CYP2B6 en CYP2A6. Methoxyfluraan wordt gemetaboliseerd tot vrije fluoride, oxaalzuur, difluoromethoxyacetic zuur en dichloroacetic zuur. Zowel het vrije fluoride als oxaalzuur kunnen nierschade veroorzaken bij concentraties van hoger dan die door een enkele analgetische dosis worden bereikt. Methoxyfluraan is gevoeliger voor metabolisme dan andere gehalogeneerde methylethylethers en heeft grotere neiging om zich in vetweefsel te verspreiden. Vandaar dat methoxyfluraan langzaam uit dit reservoir vrijkomt en beschikbaar is voor biotransformatie gedurende een groot aantal dagen.

Eliminatie

Ongeveer 60% van de methoxyfluraanopname wordt uitgescheiden in de urine als organische fluorine, fluoride en oxaalzuur; de rest wordt ongewijzigd of als koolstofdioxide uitgeademd. Hogere piekbloed fluorideniveaus kunnen eerder worden verkregen in obese dan in niet-obese mensen en bij ouderen.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Methoxyfluraan wordt als niet mutageen beschouwd, zoals bleek uit een *in vitro* Ames-onderzoek en een *in vivo* micronucleus-onderzoek bij ratten. Er is geen duidelijk bewijs dat methoxyfluraan carcinogene eigenschappen heeft. Bovendien is het risico mogelijk verlaagd door het feit dat Pentrox bestemd is voor eenmalige toediening of kortstondig, intermitterend gebruik.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Methoxyfluraan heeft geen invloed op de spermacellen bij muizen. In studies met muizen en ratten passeerde methoxyfluraan de placenta, maar liet geen bewijs zien van embryotoxische of teratogene eigenschappen. Echter, vertraagde foetale ontwikkeling (minder foetaal lichaamsgewicht en verminderde verbening) werd waargenomen na herhaalde doses gedurende 9 dagen. Het 'no observed adverse effect level' (NOAEL) voor de embryonale en foetale ontwikkeling was 0,006% (104 mg/kg) - 4 uur/dag bij muizen en bijna 0,01% (245 mg/kg) - 8 uur/dag bij ratten. De NOAELs bij muizen en ratten geven een 1- tot 2-voudige marge op basis van mg/kg en een 0,1- tot 0,3-voudige marge op basis van mg/m² versus de voorgestelde

maximum klinische dosering weer. Omdat Pentrox niet bedoeld is voor dagelijks gebruik, wordt het risico op een vertraagde foetale ontwikkeling zeer laag geacht.

Gepubliceerde studies bij dieren (inclusief primaten) bij doseringen die resulteren in lichte tot matige anesthesie tonen aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese resulteert in celverlies in de zich ontwikkelende hersenen, wat kan worden geassocieerd met langdurige cognitieve tekortkomingen. De klinische betekenis van deze preklinische bevindingen is niet bekend.

Effecten op de nieren en lever

Voortdurende toediening van hogere anesthesiedoseringen methoxyfluraan aan ratten is in verband gebracht met renale tubulaire necrose en mitochondriale zwelling. Herhaalde onderbroken of voortdurende toediening van subanesthetische concentraties methoxyfluraan zijn in verband gebracht met beperkte en gewoonlijk terug te draaien veranderingen in de lever (vetweefselverandering, verhoogde ALT/AST) in verscheidene diersoorten.

Na 6 uur continue inhalatie van methoxyfluraan gedurende 14 opeenvolgende dagen bij ratten, waren de nierbevindingen beperkt tot minimale vacuolatie van corticale tubuli en in de lever was er een minimale / milde centrilobulaire vacuolisatie van cytoplasma (centrilobulaire hepatocyten) waardoor het cytoplasma een schuimig uiterlijk kreeg.

Na 90 minuten continue inhalatie van methoxyfluraan gedurende 14 opeenvolgende dagen bij honden werden geen opvallende nierbevindingen waargenomen en in de lever was er een minimale / milde centrilobulaire glycogeenaccumulatie.

NOAEL's van respectievelijk 396 mg / kg en 153 mg / kg werden gerapporteerd voor de bovengenoemde onderzoeken bij ratten en honden. De NOAEL's bij de rat en de hond vertegenwoordigen een 0,2-voudige marge op mg/kg-basis en een 0,3-voudige marge op mg/m²-basis ten opzichte van de voorgestelde maximale klinische dosis van 6 ml in één dag. Deze nier- en levereffecten werden echter waargenomen bij langdurige en herhaalde toedieningen gedurende 14 dagen, zodat de totale blootstelling hoger is dan bij normaal klinisch gebruik van het product wordt verwacht.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Butylhydroxytolueen E321 (stabilisator).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Penthrox is verkrijgbaar in de volgende verpakkingen:

- Een flesje met een afneembare, verzegelde afsluiting (verpakking van 10 stuks)
- Combinatieverpakking met een flesje met 3 ml Penthrox, een Penthrox inhalator en een Actieve Kool (AK) kamer (verpakking van 1 of 10 stuks).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Doe na het vullen van de Penthrox inhalator de dop weer op het Penthrox flesje. Plaats na gebruik de gebruikte Penthrox inhalator en het gebruikte flesje in de verstrekte plastic tas, sluit deze af en gooi het op verantwoorde wijze weg.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 124386

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 6 april 2020

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.2 en 5.3:
5 maart 2021