

FACHINFORMATION

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pentrox 99,9% Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Flasche enthält 3 ml Methoxyfluran 99,9%.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Butylhydroxytoluol (E321) (0,01% (w/w))

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation

Klare, nahezu farblose, flüchtige Flüssigkeit mit einem charakteristischen fruchtigen Geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Für die Notfallbehandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen in Folge eines Traumas bei erwachsenen Patienten, die bei Bewusstsein sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Pentrox sollte vom Patienten selbst unter Aufsicht einer in seiner Anwendung geschulten Person (Arzt, medizinisches Fachpersonal, Rettungsfachpersonal) angewendet werden. Pentrox wird durch den speziellen, in der Hand gehaltenen, Pentrox-Inhalator inhaliert.

Dosierung

Erwachsene

Eine 3 ml-Flasche Pentrox als Einzeldosis, inhaliert mit dem mitgelieferten Inhalator. Eine zweite Flasche sollte nur bei Bedarf angewendet werden.

Die Häufigkeit, mit der Pentrox unbedenklich angewendet werden kann, wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 4.4). Folgendes Anwendungsschema wird empfohlen: nicht mehr als 6 ml pro Tag; eine Anwendung an aufeinander folgenden Tagen wird nicht

empfohlen. Die Gesamtdosis für einen Patienten in einer Woche sollte 15 ml nicht überschreiten.

Die Schmerzlinderung erfolgt schnell und tritt nach 6-10 Inhalationen ein. Die Patienten sollten angeleitet werden, möglichst mit Unterbrechungen zu inhalieren, um eine ausreichende Analgesie zu erreichen. Die Patienten können selbst das Ausmaß ihrer Schmerzen einschätzen und die für eine ausreichende Schmerzkontrolle erforderliche Inhalationsmenge von Pentrox titrieren. Eine kontinuierliche Inhalation von 3 ml Methoxyfluran (eine Flasche Pentrox) sorgt für eine Schmerzlinderung von bis zu 25-30 Minuten Dauer. Eine intermittierende Inhalation kann die schmerzlindernde Wirkung verlängern. Die Patienten sollten angewiesen werden, die niedrigstmögliche Dosis zum Erreichen der Schmerzlinderung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit Erkrankungen, die zu Nierenschädigung prädisponieren, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Einschränkung der Leberfunktion

Wenn Pentrox häufiger als einmal alle 3 Monate angewendet werden soll, ist eine sorgfältige Indikationsstellung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

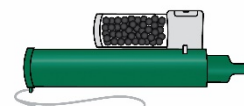
Pentrox sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Art der Anwendung

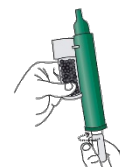
Zur Inhalation.

Anleitungen zur Vorbereitung des Pentrox-Inhalators und zur korrekten Anwendung sind in den nachstehenden Abbildungen dargestellt.

- 1 Stellen Sie sicher, dass die Aktivkohlekammer in das Verdünnungsloch an der Oberseite des Inhalators gesteckt wurde.



- 2 Entfernen Sie den Verschluss der Flasche mit der Hand. Alternativ können Sie den Boden des Inhalators verwenden, um den Verschluss mit einer halben Drehung zu lösen. Trennen Sie den Inhalator von der Flasche und entfernen Sie den Verschluss mit der Hand.



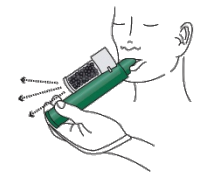
- 3 Neigen Sie den Inhalator etwa 45 Grad und gießen Sie den gesamten Inhalt einer Flasche unter einer Drehbewegung des Inhalators in das Gehäuse des Inhalators.



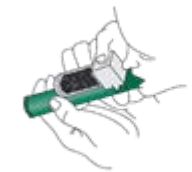
- 4 Legen Sie die Handgelenkschlaufe über das Handgelenk des Patienten. Der Patient atmet Methoxyfluran durch das Mundstück ein und aus, um eine Analgesie zu erzielen. Die ersten Atemzüge sollten behutsam durchgeführt werden, danach kann normal durch den Inhalator geatmet werden.



- 5 Der Patient atmet in den Inhalator aus. Der ausgeatmete Dampf strömt durch die Aktivkohlekammer, wodurch das ausgeatmete Methoxyfluran adsorbiert wird.

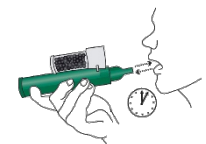


- 6 Falls eine stärkere Analgesie benötigt wird, kann der Patient das Verdünnungsloch auf der Aktivkohlekammer während der Anwendung mit dem Finger abdecken.



- 7 Falls eine weitere Schmerzlinderung benötigt wird, nachdem die erste Flasche aufgebraucht wurde, kann eine zweite Flasche angewendet werden. Diese kann auch aus einer neuen Kombinationspackung entnommen werden. Wenden Sie diese auf dieselbe Weise wie die erste Flasche in Schritt 2 und 3 an. Die Aktivkohlekammer muss nicht erneuert werden. Packen Sie die leere Flasche in den mitgelieferten Plastikbeutel.

- 8 Die Patienten sollten angewiesen werden, mit Unterbrechungen zu inhalieren, um eine ausreichende Analgesie zu erreichen. Eine kontinuierliche Inhalation verkürzt die Anwendungsdauer. Es sollte die niedrigstmögliche Dosis angewendet werden, mit der eine Schmerzlinderung erreicht wird.



- Schrauben Sie den Verschluss wieder auf die Pentrox-Flasche. Packen Sie den gebrauchten
- 9 Inhalator und die leere Flasche in den verschließbaren Plastikbeutel und entsorgen Sie diesen sachgerecht (siehe Abschnitt 6.6).



Der Arzt, das medizinische Fachpersonal, das Rettungsfachpersonal oder die in Anwendung geschulte Person muss dem Patienten die Packungsbeilage aushändigen und erklären.

4.3 Gegenanzeigen

- Anwendung als Anästhetikum.
- Überempfindlichkeit gegen Methoxyfluran, fluorierte Anästhetika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Maligne Hyperthermie: Patienten mit bekannter maligner Hyperthermie oder genetischer Veranlagung zur malignen Hyperthermie,
- Patienten, die selbst oder in der Familienanamnese schwere Nebenwirkungen nach Inhalation von halogenierten Anästhetika hatten,
- Patienten mit Hinweisen auf eine Leberschädigung nach vorangegangener Anwendung von Methoxyfluran oder nach Inhalation von halogenierten Anästhetika in der Vorgeschichte,
- Klinisch relevante Einschränkung der Nierenfunktion,
- Eingeschränkter Bewusstseinsgrad jeglicher Ursache, einschließlich Kopfverletzungen, Drogen oder Alkohol,
- Klinisch manifeste Herz-Kreislauf-Instabilität,
- Klinisch manifeste Atemdepression.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenerkrankungen

Um eine sichere Anwendung von Pentrox als Analgetikum sicherzustellen, sollten die folgenden Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden.

- Es sollte die niedrigste wirksame Dosis für die Schmerzkontrolle angewendet werden.
- Die Anwendung bei älteren Patienten oder anderen Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Nierenerkrankungen sollte mit Vorsicht erfolgen.
- Bei Patienten mit Erkrankungen, die zu einer Nierenschädigung prädisponieren, sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Methoxyfluran verursacht in hohen Dosen eine beträchtliche Nephrotoxizität. Es wird angenommen, dass die Nephrotoxizität mit anorganischen Fluoridionen, einem metabolischen Abbauprodukt, in Verbindung steht. Bei anweisungsgemäßer Anwendung zur Analgesie führt eine Einzeldosis von 3 ml Methoxyfluran zu Serumspiegeln anorganischer Fluoridionen unter 10 $\mu\text{mol/l}$. Bei Anwendung als Anästhetikum in der Vergangenheit, verursachte Methoxyfluran in hohen Dosen eine beträchtliche Nephrotoxizität, deren Auftreten bei Serumspiegeln anorganischer Fluorid-Ionen von über 40 $\mu\text{mol/l}$ nachgewiesen wurde. Die Nephrotoxizität hängt auch mit der Metabolisierungsgeschwindigkeit zusammen. Umstände, die die

Metabolisierungsgeschwindigkeit erhöhen, wie Arzneimittel, die Leberenzyme induzieren, können daher das Risiko der Toxizität unter Methoxyfluran erhöhen. Das Toxizitätsrisiko kann auch in Untergruppen von Personen mit genetischen Variationen erhöht sein, die einen schnellen Metabolisierungsstatus bedingen können (siehe Abschnitt 4.5).

Lebererkrankungen

Methoxyfluran wird in der Leber metabolisiert; daher kann eine erhöhte Exposition bei Patienten mit Leberinsuffizienz eine Toxizität verursachen. Pentrox darf bei Patienten mit Hinweisen auf eine Leberschädigung nach Anwendung von Methoxyfluran oder Inhalation von halogenierten Anästhetika in der Vorgeschichte, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit bereits vorliegender Lebererkrankung oder mit Risiko für eine Leberfunktionsstörung (wie bei Enzyminduktoren – siehe auch Abschnitt 4.5) sollte Pentrox mit Vorsicht angewendet werden.

Es wurde berichtet, dass vorangegangener Kontakt mit halogenierten Anästhetika (darunter Methoxyfluran bei Anwendung als Anästhetikum in der Vergangenheit), die Wahrscheinlichkeit einer Leberschädigung erhöht, besonders wenn der zeitliche Abstand der Anwendungen kürzer als 3 Monate ist.

Es ist eine strenge Indikationsstellung notwendig und besondere Vorsicht geboten, wenn Pentrox mehr als einmal innerhalb von 3 Monaten angewendet werden soll.

Depression des kardiovaskulären Systems / Anwendung bei älteren Patienten

Mögliche Auswirkungen auf den Blutdruck und die Herzfrequenz sind bekannte Klasseneffekte von hoch dosiertem Methoxyfluran bei der Anwendung in der Anästhesie und von anderen Anästhetika. Bei den analgetischen Dosen scheinen diese Klasseneffekte nicht relevant zu sein. Nach Anwendung von Methoxyfluran als Analgetikum sind bei keiner Altersgruppe Veränderungen des systolischen Blutdrucks in eine einheitliche Richtung bekannt geworden. Da das Risiko bei älteren Patienten mit Hypotonie und Bradykardie möglicherweise jedoch erhöht sein kann, ist bei älteren Patienten wegen eines möglichen Blutdruckabfalls Vorsicht geboten.

Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS)

Sekundäre, pharmakodynamische Wirkungen einschließlich möglicher zentralnervöser Wirkungen, wie Sedierung, Euphorie, Amnesie, Konzentrationsfähigkeit, veränderte sensomotorische Koordination und Stimmungsschwankungen sind ebenfalls als Klasseneffekte bekannt. Die Selbstverabreichung von Methoxyfluran in analgetischen Dosen wird durch das Auftreten von zentralnervösen Wirkungen, wie Sedierung, begrenzt. Obwohl die Möglichkeit zentralnervöser Wirkungen als Risikofaktor für einen möglichen Missbrauch betrachtet werden kann, wurde nach der Markteinführung nur in sehr seltenen Fällen über Missbrauch berichtet.

Häufige wiederholte Anwendung

Aufgrund der Begrenzungen hinsichtlich der Dosis von Pentrox (siehe Abschnitt 4.2) und der Dauer der Schmerzlinderung ist Pentrox nicht für die Behandlung von Durchbruchschmerzen / Schmerzverschlimmerung bei chronischen Schmerzerkrankungen geeignet. Pentrox ist auch nicht zur Linderung von traumabedingten Schmerzen geeignet bei Patienten, bei denen zeitlich eng aufeinander folgende Anwendungen notwendig sind.

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321)

Penthrox enthält den sonstigen Bestandteil Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.) (E321), einen Stabilisator.

Butylhydroxytoluol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen.

Berufsbedingte Exposition

Medizinisches Fachpersonal, das regelmäßig mit Patienten Kontakt hat, die Pentrox anwenden, sollte alle relevanten Arbeitsschutzregeln zur Anwendung von Inhalativa kennen. Um eine berufsbedingte Exposition mit Methoxyfluran zu reduzieren, sollte der Pentrox-Inhalator immer zusammen mit der Aktivkohlekammer angewendet werden, die das ausgeatmete Methoxyfluran adsorbiert. Eine wiederholte Anwendung von Pentrox-Inhalatoren ohne die Aktivkohlekammer stellt ein zusätzliches Risiko dar.

Bei exponiertem Personal in Entbindungsstationen wurde über einen Anstieg von Leberenzymen, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Serum-Harnsäure berichtet, wenn Methoxyfluran in der Vergangenheit bei gynäkologischen Patientinnen während der Wehen und der Entbindung angewendet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Meldungen über Arzneimittelwechselwirkungen bei Anwendung in der analgetischen Dosierung (3-6 ml) vor.

Die Metabolisierung von Methoxyfluran wird durch die CYP 450-Enzyme, insbesondere durch CYP 2E1 und zum Teil durch CYP 2A6 vermittelt. Es ist möglich, dass Enzyminduktoren (wie Alkohol oder Isoniazid bei CYP 2E1 und Phenobarbital oder Rifampicin bei CYP 2A6) die die Metabolisierungsrate von Methoxyflurans erhöhen, dessen potenzielle Toxizität erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Methoxyfluran ist zu vermeiden.

Die gleichzeitige Anwendung von Methoxyfluran und Arzneimitteln, die bekanntermaßen nephrotoxische Wirkungen haben (z.B. Kontrastmittel und einige Antibiotika), ist zu vermeiden, da es zu einem additiven Effekt hinsichtlich der Nephrotoxizität kommen kann. Antibiotika mit bekanntem nephrotoxischem Potenzial sind u.a. Tetracyclin, Gentamicin, Colistin, Polymyxin B und Amphotericin B. Es empfiehlt sich, die Durchführung einer Sevofluran-Anästhesie nach einer Methoxyfluran-Analgesie zu vermeiden, da Sevofluran die Serum-Fluoridspiegel erhöht und die Nephrotoxizität von Methoxyfluran mit erhöhtem Serum-Fluorid assoziiert ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Pentrox und zentral-dämpfenden Arzneimitteln, wie Opioiden, Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika, Phenothiazinen, Tranquillizern, Skelettmuskelrelaxantien, sedierenden Antihistaminika und Alkohol, kann additive dämpfende Wirkungen hervorrufen. Wenn Opiode gleichzeitig mit Pentrox angewendet werden, ist der Patient engmaschig zu überwachen, wie es bei Opioiden übliche klinische Praxis ist.

Bei Anwendung von Methoxyfluran zur Anästhesie in den höheren Dosen von 40-60 ml gab es Berichte über:

- a) Arzneimittelwechselwirkungen mit hepatischen Enzyminduktoren (z.B. Barbiturate), die den Metabolismus von Methoxyfluran erhöhen und zu einigen gemeldeten Fällen von Nephrotoxizität führten. Die vorliegenden Informationen

- reichen nicht aus, um nachweisen zu können, ob eine Enzyminduktion nach einer analgetischen Dosis von Methoxyfluran zu einer Leberschädigung führt.
- b) Reduktion der Nierendurchblutung und somit zu erwartende verstärkte Einschränkung der Nierenfunktion bei Anwendung in Kombination mit Arzneimitteln (z.B. Barbiturate), die das Herzzeitvolumen reduzieren.
 - c) Klasseneffekt auf das Herzzeitvolumen, das durch andere kardiodepressive Arzneimittel, wie z.B. intravenös angewendetes Practolol während Herzoperationen verstärkt werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Methoxyfluran auf die Fertilität vor. Begrenzte Daten aus tierexperimentellen Studien ergeben keine Hinweise auf Effekte auf die Morphologie der Spermien.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Bezüglich der Anwendung von Methoxyfluran bei Schwangeren zur geburtshilflichen Analgesie liegt ein einziger Bericht über eine neonatale Atemdepression im Zusammenhang mit einem hohen fetalen Methoxyfluran-Spiegel vor. Wenn jedoch niedrige Konzentrationen angewendet wurden oder die Anwendungsdauer höherer Konzentrationen gemäß der empfohlenen Dosierung kurzgehalten wurde, wurden nur geringe Auswirkungen von Methoxyfluran auf den Fetus gefunden. In sämtlichen Studien, die in der geburtshilflichen Analgesie durchgeführt wurden, wurden keine fetalen Komplikationen als Folge einer Methoxyfluran-Analgesie bei der Mutter berichtet.

Wie bei allen Arzneimitteln ist bei der Anwendung in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester, Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Informationen zur Ausscheidung von Methoxyfluran in die Muttermilch beim Menschen vor. Bei der Anwendung von Methoxyfluran bei stillenden Müttern ist Vorsicht geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Methoxyfluran kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Anwendung von Methoxyfluran können Schwindelgefühl, Schläfrigkeit und Benommenheit auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten angewiesen werden, keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie sich benommen oder schwindlig fühlen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigen nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen sind zentralnervöser Art, wie Schwindelgefühl und Schläfrigkeit. Diese klingen im Allgemeinen rasch ab.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Eine beträchtliche dosisabhängige Nephrotoxizität war nur dann mit Methoxyfluran verbunden, wenn es in hohen Dosen über längere Zeiträume während Allgemeinanästhesie angewendet wurde. Methoxyfluran wird daher für die Anästhesie nicht mehr verwendet. Siehe Abschnitt 4.4 unter Nierenerkrankungen. Die empfohlene Höchstdosis für Pentrox sollte daher nicht überschritten werden‘.

Die nachstehende Tabelle enthält unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet unter:

- Pentrox in klinischen Studien zur Analgesie,
- analgetischer Anwendung von Methoxyfluran nach der Markteinführung,
- analgetischer Anwendung von Methoxyfluran nach Markteinführung und in der wissenschaftlichen Fachliteratur.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Vermehrter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		euphorische Stimmung	Angstzustände, Depression, unangemessener Affekt	Affektlabilität**, Agitation**, Verwirrtheitszustand**, Dissoziation**, Unruhe**
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Amnesie, Dysarthrie, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit	Parästhesien, periphere sensorische Neuropathie	Veränderter Bewusstseinszustand**, Nystagmus**
Augenerkrankungen			Diplopie	Verschwommenes Sehen**
Gefäßerkrankungen		Hypotonie	Hitzegefühl	Blutdruckschwankungen**

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten		Atemnot**, Hypoxie**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Mundtrockenheit, Übelkeit	Orale Beschwerden	Erbrechen**
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen*, Hepatitis*, Ikterus**, Leberschädigung**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hyperhidrose	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Nierenversagen**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gefühl des Betrunkenseins	Müdigkeit, Krankheitsgefühl, Schüttelfrost, Gefühl der Entspannung	
Untersuchungen				Erhöhte Leberenzyme**, Harnstoff-Anstieg im Blut Erhöhte Harnsäure im Blut**, Erhöhtes Kreatinin im Blut**

* nach Markteinführung wurden Einzelfälle bei analgetischer Anwendung von Methoxyfluran beobachtet.

** Andere Ereignisse nach Markteinführung und der wissenschaftlichen Literatur, die mit der Anwendung von Methoxyfluran in der Analgesie in Verbindung gebracht wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Anwendung von Methoxyfluran sind die Patienten auf Anzeichen von Benommenheit, Blässe und Muskeler schlaffung zu beobachten.

Hohe Dosen von Methoxyfluran verursachen eine dosisabhängige Nephrotoxizität. Mehrere Stunden oder Tage nach der Anwendung von wiederholten hohen analgetischen oder anästhetischen Dosen von Methoxyfluran trat ein polyurisches Nierenversagen auf.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Analgetika und Antipyretika

ATC-Code: N02BG09

Wirkmechanismus

Der Mechanismus, über den Methoxyfluran seine analgetische Wirkung entfaltet, ist nicht vollständig aufgeklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Methoxyfluran gehört zur Gruppe der fluorierten Kohlenwasserstoffe der volatilen Anästhetika. Es wirkt bei Patienten, die bei Bewusstsein sind, nach Inhalation in niedrigen Konzentrationen als Analgetikum. Bei analgetischen Dosen, die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden, kann es zu einem gewissen Blutdruckabfall kommen, der mit Bradykardie einhergehen kann; der Herzrhythmus ist gewöhnlich regelmäßig; es kann jedoch Benommenheit auftreten. Das Myokard wird durch Methoxyfluran nur geringfügig für Adrenalin sensibilisiert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pentrox wurden in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Studie in der Behandlung von akuten Schmerzen bei Patienten mit leichten Traumata nachgewiesen, die eine Notfallambulanz aufsuchten. Es wurden 300 Patienten rekrutiert (151 erhielten Methoxyfluran und 149 erhielten Placebo im Verhältnis 1:1). In die Studie konnten Patienten mit einem Schmerzskaletwert von ≥ 4 bis ≤ 7 auf der numerischen Bewertungsskala eingeschlossen werden. Die zu Beginn der Studie ermittelten mittleren Schmerzskaletwerte (visuelle Analogskala, VAS) waren in der Methoxyfluran-Gruppe (64,8) und der Placebogruppe (64,0) ähnlich. Die primäre Wirksamkeitsvariable, d.h. die geschätzte mittlere Änderung der Schmerzen anhand der VAS-Skala im Vergleich zum Beginn der Studie nach 5 Min., 10 Min., 15 Min. und 20 Min. war in der Methoxyfluran-Gruppe (-23,1, -28,9, -34,0 bzw. -35,0) größer als in der Placebogruppe (-11,3, -14,8, -15,5 bzw. -19,0). Insgesamt zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen der Methoxyfluran-Gruppe und der Placebogruppe (geschätzter Behandlungseffekt -15,1; 95%-KI -19,2 bis -11,0; $p < 0,0001$). Der größte Behandlungseffekt war nach 15 Minuten zu beobachten (geschätzter Behandlungseffekt von -18,5). Es wurde eine Analyse durchgeführt, bei der Patienten als Therapieansprecher definiert wurden, wenn es zu einer mindestens 30%igen Verbesserung gegenüber dem Ausgangs-VAS-Schmerzskaletwert kam. Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten, dass der Prozentsatz der Responder nach 5, 10, 15 und 20 Minuten in der Methoxyfluran-Gruppe signifikant größer war (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) als in der Placebogruppe (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), mit $p < 0,0001$ zu jedem Zeitpunkt. Bei insgesamt 126 Patienten (84,6%) in der Methoxyfluran-Gruppe trat die erste Schmerzlinderung nach 1-10 Inhalationen ein, verglichen mit 76 Patienten (51%) in der Placebogruppe.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Methoxyfluran besitzt die folgenden Verteilungskoeffizienten:

- Verteilungskoeffizient Wasser/Gas: 4,5,
- Verteilungskoeffizient Blut/Gas: 13 und
- Verteilungskoeffizient Öl/Gas: 825

Methoxyfluran tritt in Form eines Dampfes in die Lungen ein und wird schnell ins Blut transportiert; aus diesem Grund tritt die analgetische Wirkung rasch ein.

Verteilung

Methoxyfluran besitzt einen hohen Öl-/Gas-Verteilungskoeffizienten und ist daher hoch lipophil. Methoxyfluran besitzt eine hohe Tendenz zur Diffusion in Fettgewebe, wo es ein Reservoir bildet, aus dem es im Lauf von Tagen langsam freigesetzt wird.

Biotransformation

Beim Menschen erfolgt eine Biotransformation von Methoxyfluran. Methoxyfluran wird durch Dechlorierung und O-Demethylierung in der Leber unter Vermittlung von CYP 450-Enzymen, insbesondere von CYP 2E1 und CYP 2A6, metabolisiert. Methoxyfluran wird zu freiem Fluorid, Oxalsäure, Difluoromethoxyessigsäure und Dichloressigsäure metabolisiert. Sowohl freies Fluorid als auch Oxalsäure können in Konzentrationen, die höher sind als diejenigen, die bei Anwendung einer einzelnen analgetischen Dosis erreicht werden, eine Nierenschädigung verursachen. Methoxyfluran unterliegt stärker der Metabolisierung als andere halogenierte Methylethylether und besitzt eine größere Tendenz zur Diffusion in Fettgewebe. Methoxyfluran wird daher aus diesem Reservoir langsam freigesetzt und wird über viele Tage abgebaut.

Elimination

Etwa 60% des aufgenommenen Methoxyflurans werden als organisches Fluor, Fluorid und Oxalsäure in den Urin ausgeschieden; der Rest wird unverändert oder als Kohlendioxid ausgeatmet. Höhere Spitzenblutspiegel von Fluorid können bei adipösen im Vergleich zu nicht adipösen Patienten und bei älteren Patienten früher erreicht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Genotoxizität und kanzerogenes Potenzial

Gemäß einer *In-vitro*-Ames-Studie und einer *In-vivo*-Mikronukleus-Studie an Ratten wird Methoxyfluran nicht als mutagen angesehen.

Es gibt keine eindeutigen Hinweise, dass Methoxyfluran kanzerogene Eigenschaften aufweist. Außerdem wird das mögliche Risiko durch die Tatsache verringert, dass Pentrox zur einmaligen Verabreichung oder zur kurzzeitigen intermittierenden Anwendung bestimmt ist.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Methoxyfluran beeinträchtigt nicht die Spermienzellen bei Mäusen. In Studien an Mäusen und Ratten passierte Methoxyfluran die Plazentaschranke, zeigte jedoch keine Hinweise auf embryotoxische oder teratogene Eigenschaften. Eine verzögerte fetale Entwicklung (vermindertes fetales Körpergewicht und verminderte Ossifikation) wurde jedoch nach wiederholter Gabe über 9 Tage beobachtet. Die Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung (no observed adverse effect level, NOAEL) für die embryofetale Entwicklung betrug 0,006% - 4 h/Tag bei Mäusen und annähernd 0,01% - 8 h/Tag bei

Ratten. Die NOAELs in Maus und Ratte stellen einen 1- bis 2-fachen Abstand zur vorgeschlagenen maximalen klinischen Dosis auf mg/kg-Basis und einen 0,1- bis 0,3-fachen Abstand auf mg/m²-Basis dar. Da Pentrox nicht zur täglichen Anwendung bestimmt ist, wird das Risiko einer verzögerten fetalen Entwicklung als sehr niedrig eingeschätzt.

Wirkungen auf die Leber

Eine wiederholte intermittierende oder kontinuierliche Verabreichung von subanästhetischen Konzentrationen von Methoxyfluran war bei einigen Spezies mit begrenzten und gewöhnlich reversiblen Leberveränderungen (Leberverfettung, ALT-/AST-Anstieg) verbunden. Ein NOAEL wurde nicht etabliert. Diese Effekte wurden bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend über den bei normaler klinischer Anwendung des Präparats zu erwartenden Expositionen liegend erachtet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Butylhydroxytoluol (E321)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Flaschen (Typ I Glas) mit Schraubverschluss (Polyoxymethylen) mit Einlage (PET) mit 3 ml Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation.

Pentrox ist in den folgenden Handelsformen erhältlich:

- Packungen mit 10 Flaschen zu je 3 ml Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation
- Kombinationspackungen mit einer 3 ml Flasche Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfes zur Inhalation, einem Pentrox-Inhalator und einer Aktivkohlekammer Packungen mit 1 oder 10 Kombinationspackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach dem Befüllen des Inhalators den Verschluss auf die Flasche schrauben. Nach der Anwendung den gebrauchten Inhalator und die leere Flasche, im mitgelieferten Plastikbeutel verschlossen, entsprechend den nationalen Anforderungen entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mundipharma GmbH
Mundipharmastraße 2
65549 Limburg
Telefon: (0 64 31) 701-0
Telefax: (0 64 31) 7 42 72

8. ZULASSUNGSNUMMER

99137.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig