

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Penthrox 99,9%, 3 ml vapore per inalazione, liquido

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene 3 ml di metossiflurano 99,9%.
Eccipienti con effetti noti: idrossitoluene butilato (E321) (0,01% p/p)

3. FORMA FARMACEUTICA

Liquido, vapore per inalazione.
Liquido volatile trasparente, quasi incolore, con un odore caratteristico fruttato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di emergenza in caso di dolore da moderato a grave in pazienti adulti coscienti con trauma e dolore associato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Penthrox deve essere auto-somministrato sotto la supervisione di personale esperto nella sua somministrazione, mediante l'inalatore portatile di Penthrox. Il farmaco viene inalato attraverso l'apposito dispositivo per l'inalazione.

Posologia

Adulti

Un primo flacone da 3 ml di Penthrox come singola dose, somministrata utilizzando il dispositivo fornito. Il secondo flacone deve essere utilizzato solo se necessario.

La frequenza con cui Penthrox può essere utilizzato in modo sicuro non è stabilita (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda il seguente schema di somministrazione: non più di 6 ml in un solo giorno, la somministrazione per più giorni consecutivi non è raccomandata, e la dose totale assunta dal paziente in una settimana non deve superare i 15 ml.

Il sollievo dal dolore è rapido e si verifica dopo 6-10 inalazioni. I pazienti devono essere istruiti a respirare in modo intermittente per ottenere un'adeguata analgesia. I pazienti sono in grado di valutare il proprio livello di dolore e dosare la quantità di Penthrox inalato per ottenere un adeguato controllo del dolore. L'inalazione continua di un flacone contenente 3 ml fornisce un sollievo analgesico per un massimo di 25-30 minuti. L'inalazione intermittente può produrre un effetto analgesico più lungo. I pazienti devono essere avvisati di usare la dose più bassa possibile per ottenere sollievo dal dolore (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Si deve usare cautela nei pazienti con condizioni cliniche che potrebbero predisporre ad un danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica

La somministrazione di Pentrox con frequenza superiore ad una volta nell'arco di tre mesi deve essere valutata con cauto giudizio clinico (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

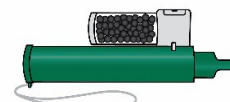
Pentrox non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione

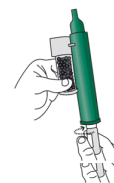
Per uso inalatorio.

Le istruzioni per la preparazione dell'inalatore di Pentrox e la corretta somministrazione sono riportate di seguito.

1. Assicurarsi che il filtro a carbone attivo (AC) sia inserito nel foro diluitor sulla parte superiore dell'inalatore di Pentrox.



2. Rimuovere manualmente il tappo del flacone. In alternativa, utilizzare la base dell'inalatore di Pentrox per allentare il tappo con un mezzo giro. Separare l'inalatore dal flacone e rimuovere il tappo a mano.



3. Inclinare l'inalatore di Pentrox di 45° e versare il contenuto totale del flacone di Pentrox nella base dell'inalatore mentre viene ruotato.



4. Mettere il cinturino al polso del paziente. Il paziente inspira ed espira Pentrox attraverso il bocchaglio per ottenere l'effetto analgesico. All'inizio respirare piano e poi normalmente attraverso l'inalatore.



5. Il paziente espira nell'inalatore di Pentrox. Il vapore esalato passa attraverso il filtro a carbone attivo che assorbe il metossiflurano espirato.



6. Se è necessario un effetto analgesico maggiore, il paziente può coprire il foro diluitoro sulla camera del filtro AC con il dito durante l'uso.

7. Se è necessaria un'ulteriore riduzione del dolore, dopo aver usato il primo flacone, è disponibile un secondo flacone.

In alternativa utilizzare un secondo flacone da una nuova confezione combinata.

Seguire i passaggi 2 e 3 come per il primo flacone.

Non è necessario rimuovere la camera con il filtro AC.

Mettere il flacone utilizzato nel sacchetto di plastica fornito.

8. Il paziente deve essere istruito a respirare in modo intermittente

per ottenere un'adeguata analgesia. L'inalazione continua ridurrà la durata di utilizzo. Deve essere somministrata la minima dose efficace per ottenere l'analgesia.

9. Rimettere il tappo sul flacone di Pentrox. Riporre l'inalatore di Pentrox e il flacone usati nel sacchetto di plastica sigillato e smaltire in modo responsabile (vedere paragrafo 6.6).

Il medico, e/o l'infermiere, e/o il paramedico e/o la persona addestrati per la somministrazione di Pentrox devono spiegare e fornire al paziente il foglietto illustrativo.

4.3 Controindicazioni

Utilizzare come agente anestetico.

Ipersensibilità al metossiflurano, a qualsiasi anestetico fluorurato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipertermia maligna: i pazienti che sono noti per essere o sono geneticamente suscettibili ad ipertermia maligna.

Pazienti con anamnesi di gravi reazioni avverse o pazienti con storia familiare di gravi reazioni avverse a seguito di somministrazione di anestetici inalatori.

Pazienti che hanno una storia di segni evidenti di danni epatici a seguito di un precedente impiego di metossiflurano o idrocarburi alogenati come analgesici.

Insufficienza renale clinicamente significativa.

Alterato livello di coscienza dovuta a qualsiasi causa tra cui trauma cranico, droghe o alcol.

Instabilità cardiovascolare clinicamente evidente.

Depressione respiratoria clinicamente evidente.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Patologia renale

Per garantire l'uso sicuro di Pentrox come analgesico devono essere osservate le seguenti precauzioni.

- Utilizzare la dose minima efficace per controllare il dolore
- Usare con cautela nei pazienti anziani o in altri pazienti con fattori di rischio noti per malattie renali.
- Usare con cautela nei pazienti con diagnosi di condizioni cliniche che possono predisporre al danno renale.

Metossiflurano ad alte dosi causa una significativa nefrotossicità. Si pensa che la nefrotossicità sia associata agli ioni fluoruro inorganici, prodotti dalla metabolizzazione del farmaco. Quando somministrato come suggerito per l'indicazione analgesica, una singola dose di 3 ml di metossiflurano produce livelli sierici di ioni fluoruro inorganici inferiori a 10 micromoli/l. In passato, quando usato come agente anestetico, il metossiflurano a dosi elevate ha causato nefrotossicità significativa, che si è verificata con livelli sierici di ioni fluoruro inorganici maggiori di 40 micromoli/l. La nefrotossicità è anche legata alla velocità di metabolizzazione. Pertanto fattori che accelerano la metabolizzazione quali i farmaci che inducono gli enzimi epatici possono aumentare il rischio di tossicità del metossiflurano e così pure nei sottogruppi di persone con variazioni genetiche che portano ad un rapido metabolismo, cosiddetti metabolizzatori rapidi (vedere paragrafo 4.5).

Patologia epatica

Il metossiflurano viene metabolizzato nel fegato, pertanto l'aumentata esposizione nei pazienti con insufficienza epatica può causare tossicità. Pentrox non deve essere somministrato a pazienti che hanno un'anamnesi di segni di danno epatico dopo un precedente uso di metossiflurano o di idrocarburi alogenati anestetici (vedere paragrafo 4.3). Pentrox deve essere usato con cautela in pazienti con patologie epatiche o che presentano rischi di disfunzione epatica (come induttori enzimatici - vedere anche il paragrafo 4.5).

È stato segnalato che una precedente esposizione ad idrocarburi alogenati anestetici (compreso il metossiflurano quando usato in passato come un agente anestetico), specialmente se l'intervallo trascorso è inferiore a 3 mesi, può aumentare il rischio di danno epatico.

La somministrazione di Pentrox con frequenza superiore ad una volta nell'arco di tre mesi deve essere valutata con cauto giudizio clinico.

Depressione del sistema cardiovascolare/uso negli anziani

Potenziati effetti sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca sono effetti di classe noti a dosi elevate di metossiflurano utilizzate in anestesia e di altri anestetici. Tali effetti non sembrano essere significativi alle dosi analgesiche. Non si registrano variazioni particolari nei livelli di pressione arteriosa sistolica dei pazienti dopo la somministrazione di metossiflurano come analgesico nelle varie fasce di età. Tuttavia, poiché il rischio può potenzialmente aumentare negli anziani con ipotensione e bradicardia, si deve usare cautela nei pazienti anziani a causa di un possibile calo della pressione sanguigna.

Effetti del sistema nervoso centrale (SNC)

Gli effetti farmacodinamici secondari, tra cui i potenziali effetti sul SNC come sedazione, euforia, amnesia, abilità nella concentrazione, coordinazione sensitivo-motoria alterata e variazioni di umore sono ulteriori effetti di classe noti. L'auto-somministrazione di metossiflurano a dosi analgesiche sarà limitata dalla comparsa di effetti sul SNC, come la sedazione. Benché la possibilità di effetti sul SNC possa essere considerato come fattore di rischio per potenziali abusi, le segnalazioni dal mercato sono molto rare.

Frequente uso ripetuto

A causa delle limitazioni sulla dose di Pentrox (vedi paragrafo 4.2) e la durata del sollievo dal dolore, Pentrox non è appropriato per fornire sollievo da dolore episodico intenso/esacerbazioni in condizioni di dolore cronico. Inoltre Pentrox non è indicato per alleviare da episodi ripetuti e frequenti di dolore legato a traumi nello stesso paziente.

Idrossitoluene butilato

Pentrox contiene l'eccipiente idrossitoluene butilato (E321), uno stabilizzatore. L'idrossitoluene butilato può causare reazioni cutanee locali (ad esempio dermatite da contatto), o irritazione agli occhi e alle mucose. Vedere il paragrafo 6.1.

Esposizione professionale

Gli operatori sanitari che sono regolarmente esposti a pazienti che usano inalatori Pentrox devono conoscere tutte le linee guida per la salute e sicurezza sul lavoro concernenti l'uso di agenti inalatori. Per ridurre l'esposizione professionale a metossiflurano, l'inalatore Pentrox deve sempre essere utilizzato con il filtro a carbone attivo (AC) che assorbe il metossiflurano espirato. Il molteplice uso di inalatori Pentrox senza il filtro AC crea ulteriori rischi.

Aumento degli enzimi epatici, dell'azotemia e dell'acido urico nel siero sono stati segnalati nel personale del reparto maternità esposto in sala parto quando metossiflurano è stato utilizzato in passato in partorienti al momento del travaglio e del parto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state riportate interazioni farmacologiche quando utilizzato con il dosaggio analgesico (3-6 ml).

Il metabolismo di metossiflurano è mediato dagli enzimi CYP 450, in modo particolare dal CYP 2E1 e in misura minore dal CYP 2A6. È possibile che induttori enzimatici (come alcool o isoniazide per CYP 2E1 e fenobarbital o rifampicina per CYP 2A6) che accelerano la velocità di metabolizzazione del metossiflurano possano aumentare la sua potenziale tossicità e l'uso concomitante con metossiflurano deve essere evitato.

L'uso concomitante di farmaci con metossiflurano (ad es. mezzi di contrasto e alcuni antibiotici), noti per avere un effetto nefrotossico, deve essere evitato in quanto potrebbe verificarsi un effetto additivo sulla nefrotossicità. Gli antibiotici noti per essere potenzialmente nefrotossici includono tetraciclina, gentamicina, colistina, polimixina B e amfotericina B. È consigliabile evitare di utilizzare l'anestesia con sevoflurano dopo analgesia con metossiflurano, poiché il sevoflurano aumenta i livelli di fluoro sierico e la nefrotossicità di metossiflurano è associata a livelli elevati di fluoro nel siero.

L'uso concomitante di Pentrox con farmaci deprimenti del SNC, quali oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, miorilassanti, sedativi, antistaminici e alcol può determinare effetti depressivi aggiuntivi. Se gli oppioidi vengono somministrati in concomitanza con Pentrox, il paziente deve essere strettamente monitorato, come è normale pratica clinica con gli oppioidi.

Quando metossiflurano è stato utilizzato per l'anestesia alle dosi più elevate di 40-60 ml, sono state segnalate:

- a) interazione farmacologica con induttori degli enzimi epatici (ad esempio barbiturici) che aumenta il metabolismo del metossiflurano, in questo caso sono stati riportati pochi casi di nefrotossicità. Non esistono informazioni sufficienti per dimostrare se l'induzione enzimatica causa danni al fegato dopo una dose analgesica di metossiflurano.
- b) Riduzione del flusso sanguigno renale e quindi effetto renale maggiore anticipato quando usato in combinazione con farmaci (ad esempio barbiturici) che riducono la gittata cardiaca.
- c) Effetto di classe sulla depressione cardiaca che può essere aumentata da altri farmaci antiaritmici, per esempio practololo per via endovenosa durante la chirurgia cardiaca.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici relativi agli effetti del metossiflurano sulla fertilità. Dati limitati provenienti da studi su animali non hanno evidenziato effetti sulla morfologia degli spermatozoi.

Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Quando il metossiflurano è stato utilizzato per l'analgesia ostetrica nelle donne in gravidanza, è stato riportato un singolo caso di depressione respiratoria neonatale associata ad un elevato livello fetale di metossiflurano. Tuttavia, quando somministrato a basse concentrazioni, o la durata delle concentrazioni più elevate è stata mantenuta per breve tempo, per la posologia consigliata, il metossiflurano ha prodotto scarsi effetti sul feto. Nessuna complicazione fetale è stata segnalata in seguito ad analgesia con metossiflurano nella madre in tutti gli studi completati in analgesia ostetrica.

Come con tutti i farmaci è necessario prestare attenzione se somministrato durante la gravidanza soprattutto nel primo trimestre.

Allattamento

Non è noto se metossiflurano venga escreto nel latte materno. Si deve usare cautela quando metossiflurano è somministrato ad una donna che allatta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il metossiflurano può avere un'influenza minima sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri e sonnolenza possono verificarsi dopo la somministrazione di metossiflurano (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari se avvertono sonnolenza o capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni non gravi più comuni, come capogiri e sonnolenza, coinvolgono il sistema nervoso centrale e sono generalmente facilmente reversibili.

Tabella delle reazioni avverse

Grave nefrotossicità dose-correlata è stata associata al metossiflurano solo quando usato in elevate dosi per un tempo prolungato durante l'anestesia. Pertanto il metossiflurano non è più usato in anestesia prolungata. Vedere paragrafo 4.4 sotto patologia renale. La dose massima raccomandata per Pentrox dovrebbe non essere superata.

Nella tabella che segue sono riportate reazioni avverse al farmaco:

- osservate in studi clinici di Pentrox in analgesia
- osservate con l'uso analgesico di metossiflurano durante l'esperienza post-marketing
- reazioni avverse al farmaco legate all'uso del metossiflurano in analgesia riportate nell'esperienza post-marketing e nella letteratura scientifica

La valutazione degli effetti indesiderati si basa sulle seguenti frequenze:

Molto comune ($\geq 1/10$);

Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Non comuni ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

Rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);

Molto raro ($< 1/10.000$);

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Molto comune ≥1/10	Comune ≥1/100 a <1/10	Non comune ≥1/1.000 a < 1/100	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento dell'appetito	
Disturbi psichiatrici		Euforia	Ansia, Depressione, Disturbi affettivi	Instabilità affettiva ^, Agitazione ^, Stato confusionale^, Dissociazione ^, Irrequietezza ^.
Disturbi del sistema nervoso	Capogiri	Amnesia, Disartria, Disgeusia, Mal di testa, Sonnolenza	Parestesia, Neuropatia sensoriale periferica	Alterazione dello stato di coscienza^, Nistagmo ^
Patologie dell'occhio			Diplopia	Visione offuscata ^
Patologie vascolari		Ipotensione	Rossore	Fluttuazione della pressione arteriosa^
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse		Soffocamento ^, Ipossia^.
Patologie gastrointestinali		Bocca secca, nausea	fastidio alla bocca	Vomito^
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica*, Epatiti*, Ittero ^, Danno epatico ^.
Patologie della cute e del tessuto connettivo			Iperidrosi	
Patologie renali e urinarie				Insufficienza renale^
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Ubriachezza	Fatica, Malessere, Brividi, Sensazione di rilassamento	
Esami diagnostici				Aumento degli enzimi epatici^, Aumento dell'urea nel sangue Aumento dell'acido urico nel sangue^ Aumento della creatinina nel sangue ^.

* *Segnalazioni post-marketing isolate osservate con l'uso analgesico di metossiflurano*

^ *Altri eventi legati all'uso di metossiflurano in analgesia riscontrati nell'esperienza post-marketing e nella letteratura scientifica*

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

I pazienti devono essere osservati in caso di comparsa di sonnolenza, pallore e rilassamento muscolare in seguito alla somministrazione di metossiflurano.

Dosi elevate di metossiflurano causano nefrotossicità correlata alla dose. Insufficienza renale grave si è verificata diverse ore o giorni dopo la somministrazione ripetuta di dosi elevate analgesiche o anestetiche di metossiflurano.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, altri analgesici e antipiretici

Codice ATC: N02BG09

Meccanismo di azione

Il meccanismo con cui metossiflurano esercita la sua attività analgesica non è stato completamente chiarito.

Effetti farmacodinamici

Il metossiflurano appartiene al gruppo di idrocarburi fluorurati degli anestetici volatili e fornisce analgesia per inalazione a basse concentrazioni nei pazienti coscienti. Alle dosi terapeutiche analgesiche per alleviare il dolore, può verificarsi una certa diminuzione della pressione arteriosa, che può essere accompagnata da bradicardia, il ritmo cardiaco è generalmente regolare, anche se può verificarsi sonnolenza. Il metossiflurano sensibilizza il miocardio all'adrenalina solo in minima parte.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Pentrox sono state dimostrate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo per il trattamento del dolore acuto in pazienti con traumi minori che si presentano in pronto soccorso. Sono stati reclutati 300 pazienti (151 hanno ricevuto metossiflurano e 149 placebo in un rapporto 1: 1). I pazienti con un punteggio del dolore da ≥ 4 a ≤ 7 della scala numerica del dolore erano eleggibili per lo studio. I punteggi del dolore medi (Visual Analogue Scale (VAS)) osservati al basale erano simili nel

gruppo metossiflurano (64,8) e placebo (64,0). Per quanto riguarda la variabile primaria di efficacia, la variazione media del dolore (VAS) dal basale a 5 min, 10 min, 15 min e 20 min è stata maggiore nel gruppo metossiflurano (-23,1, -28,9, -34,0 e -35,0 rispettivamente) rispetto al gruppo trattato con placebo (-11,3, -14,8, -15,5 e -19,0 rispettivamente). Nel complesso, vi è stata una differenza altamente significativa tra il gruppo metossiflurano e il gruppo placebo (stima dell'effetto del trattamento -15,1; 95% IC -19,2 a -11,0; $p < 0,0001$). Il maggiore effetto del trattamento è stato osservato a 15 minuti (stima dell'effetto del trattamento -18,5). È stata effettuata un'analisi considerando rispondenti i pazienti con un miglioramento accertato di almeno il 30% rispetto al punteggio del dolore (VAS) al basale. I risultati di questa analisi hanno indicato che la percentuale di pazienti rispondenti a 5, 10, 15 e 20 minuti era significativamente maggiore per il gruppo metossiflurano (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) rispetto al gruppo placebo (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), con $p < 0,0001$ ad ogni time-point. Un totale di 126 pazienti (84,6%) nel gruppo metossiflurano ha sperimentato il primo sollievo dal dolore dopo 1-10 inalazioni rispetto ai 76 pazienti (51%) del gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Metossiflurano ha i seguenti coefficienti di ripartizione:

- un coefficiente acqua/gas di 4,5,
- un coefficiente sangue/gas di 13 e
- un coefficiente olio/gas di 825.

Il metossiflurano entra nei polmoni sottoforma di vapore ed è trasportato rapidamente nel sangue, quindi l'azione analgesica insorge velocemente.

Distribuzione

Il metossiflurano ha un elevato coefficiente olio/gas quindi è altamente lipofilo. Il metossiflurano diffonde facilmente nei tessuti grassi dove si deposita e viene rilasciato lentamente nei giorni successivi.

Biotrasformazione

Il metossiflurano nell'uomo subisce una biotrasformazione. Viene metabolizzato mediante dechlorurazione e o-demetilazione nel fegato, mediata dagli enzimi CYP 450, in particolare dal CYP 2E1 e CYP 2A6. Il metossiflurano viene metabolizzato in fluoro libero, acido ossalico, acido difluorometossiacetico e acido dicloroacetico. Sia il fluoro libero sia l'acido ossalico possono causare danno renale a concentrazioni superiori a quelle ottenibili con l'impiego di una singola dose analgesica. Il metossiflurano è più suscettibile al metabolismo di altri metil-etil-eteri alogenati e ha una maggiore propensione a diffondersi nei tessuti grassi. Quindi il metossiflurano viene rilasciato lentamente da questi depositi e diventa disponibile per la biotrasformazione per molti giorni.

Eliminazione

Circa il 60% del metossiflurano somministrato viene escreto nelle urine come fluoro organico, fluoruro e acido ossalico; il resto viene espirato inalterato o come anidride carbonica. Livelli più alti del picco di fluoruro nel sangue possono essere raggiunti prima in pazienti obesi rispetto a non obesi, e negli anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Genotossicità e cancerogenicità

Il metossiflurano non è considerato mutageno come indicato in uno studio in vitro Ames e in uno studio del micronucleo in vivo nei ratti.

Non vi è alcuna prova evidente che il metossiflurano abbia proprietà cancerogene. Inoltre, il rischio potenziale è ridotto dal fatto che l'uso di Pentrox è indicato per una singola somministrazione o per un uso intermittente di breve durata.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo

Il metossiflurano non influisce sugli spermatozoi nei topi. In studi su topi e ratti, il metossiflurano ha attraversato la placenta, ma non ha dato evidenza di proprietà embriotossiche o teratogene. Tuttavia, è stato osservato un ritardo nello sviluppo fetale (riduzione del peso corporeo fetale e ossificazione ridotta) dopo somministrazioni ripetute nell'arco di 9 giorni. Il livello di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) per lo sviluppo embrio-fetale è stato 0,006% - 4h/giorno nei topi e vicino allo 0,01% - 8 h/giorno nei ratti. I valori di NOAEL nei topi e nei ratti rappresentano un margine da 1 a 2 volte in riferimento ai mg/kg e un margine da 0,1 a 0,3 volte in riferimento ai mg/m² rispetto alla dose clinica massima proposta. Poiché Pentrox non è inteso per l'uso quotidiano, il rischio di ritardo nello sviluppo fetale è considerato molto basso.

Effetti epatici

La somministrazione ripetuta intermittente o continua di dosi subanestetiche di metossiflurano è stata associata ad alterazioni epatiche limitate e comunemente reversibili (metamorfosi dei grassi, livelli elevati di ALT/AST) in diverse specie. Un valore di NOAEL non è stato stabilito. Questi effetti sono stati osservati a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto a quelle previste nel normale uso clinico del farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossitoluene butilato E321 (stabilizzatore).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Pentrox viene fornito nelle seguenti confezioni:

Un flacone con chiusura a strappo a prova di manomissioni (confezioni da 10)

Confezione combinata contenente un flacone da 3 ml di Pentrox, un inalatore di Pentrox e una camera con filtro a carbone attivo (AC) (confezioni da 1 o 10).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Dopo aver caricato l'inalatore di Pentrox, sostituire il tappo sul flacone di Pentrox. Dopo l'uso, riporre l'inalatore usato di Pentrox ed il flacone utilizzato nella busta di plastica fornita nella confezione, sigillare e smaltire in modo responsabile e in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS SRL
via G. Serbelloni n° 4, 20122 Milano, Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045520018 "99,9%, 3 ml vapore per inalazione, liquido" 1 flacone in vetro da 3 ml con inalatore
045520020 "99,9%, 3 ml vapore per inalazione, liquido" 10 flaconi in vetro da 3 ml con inalatore
045520032 "99,9%, 3 ml vapore per inalazione, liquido" 10 flaconi in vetro da 3 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Giugno 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO