
Farmaco

PENTHROX 99,9%, 3 ml di vapore per inalazione, liquido

Composizione

Ogni flacone contiene 3 ml di metossiflurano 99,9%.

Eccipienti con effetto noto: idrossitoluene butilato (E321) (0,01% p/p).

Forma farmaceutica

Vapore per inalazione, liquido.

Liquido chiaro, quasi incolore, volatile, con un caratteristico odore fruttato.

Indicazioni cliniche

- **Indicazioni terapeutiche**

- Sollievo d'emergenza del dolore da moderato a grave in pazienti adulti coscienti con traumi e dolore associato.

- **Posologia e modo di somministrazione**

- PENTHROX deve essere autosomministrato sotto la supervisione di una persona addestrata alla sua somministrazione, <e> <o> <medico>, <e> <o> <dottore>, <e> <o> <infermiere>, <e> <o> <paramedico>, utilizzando l'inalatore manuale PENTHROX. Viene inalato attraverso l'inalatore PENTHROX personalizzato.

- **ADULTI**

- Un flacone di PENTHROX da 3 ml come dose singola, somministrato utilizzando il dispositivo fornito. Un secondo flacone deve essere utilizzato solo in caso di necessità.
- La frequenza con cui PENTHROX può essere usato in modo sicuro non è stata stabilita. Si raccomanda il seguente schema di somministrazione: non più di 6 ml in un solo giorno, non si raccomanda la somministrazione in giorni consecutivi e la dose totale per un paziente in una settimana non deve superare i 15 ml.
- L'inizio del sollievo dal dolore è rapido e si verifica dopo 6-10 inalazioni. I pazienti devono essere istruiti a inalare a intermittenza per ottenere un'adeguata analgesia. I pazienti sono in grado di valutare il proprio livello di dolore e di titolare la quantità di PENTHROX inalata per ottenere un adeguato controllo del dolore. L'inalazione continua di un flacone contenente 3 ml fornisce un sollievo analgesico fino a 25-30 minuti. L'inalazione intermittente può fornire un sollievo analgesico più lungo. I pazienti devono essere avvisati di utilizzare la dose più bassa possibile per ottenere un sollievo dal dolore.
- Compromissione renale
- Il metossiflurano può causare insufficienza renale se si supera la dose raccomandata. Occorre prestare attenzione ai pazienti con diagnosi di condizioni cliniche che predispongono al danno renale.
- Compromissione epatica
- Si deve esercitare una cauta valutazione clinica quando PENTHROX deve essere usato più frequentemente di una volta ogni 3 mesi.

- **PEDIATRIA**

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

Metodo di somministrazione

Per uso inalatorio

Le istruzioni per la preparazione dell'inalatore PENTHROX e per la corretta somministrazione sono riportate nelle figure seguenti.

1. Assicurarsi che la camera a carbone attivo (AC) sia inserita nel foro del diluente sulla parte superiore dell'inalatore PENTHROX.
2. Rimuovere il tappo del flacone con le mani. In alternativa, utilizzare la base dell'inalatore PENTHROX per allentare il tappo con un giro e mezzo. Separare l'inalatore dal flacone e rimuovere il tappo a mano.
3. Inclinare l'inalatore PENTHROX ad un angolo di 45° e versare il contenuto totale di un flacone PENTHROX nella base dell'inalatore mentre si ruota.
4. Posizionare il laccio da polso sul polso del paziente. Il paziente inspira ed espira PENTHROX attraverso il boccaglio per ottenere l'analgesia. I primi respiri devono essere delicati, quindi respirare normalmente attraverso l'inalatore.
5. Il paziente espira nell'inalatore di PENTHROX. Il vapore espirato passa attraverso la camera AC per assorbire l'eventuale metossiflurano espirato.
6. Se è necessaria un'analgesia più forte, il paziente può coprire con un dito il foro del diluente sulla camera AC durante l'uso.
7. Se è necessario un ulteriore sollievo dal dolore, dopo aver utilizzato il primo flacone, utilizzare un secondo flacone, se disponibile. In alternativa, utilizzare un secondo flacone da una nuova confezione combinata. Utilizzare come il primo flacone ai punti 2 e 3. Non è necessario rimuovere la camera CA. Mettere il flacone usato nel sacchetto di plastica fornito.
8. Il paziente deve essere istruito a inalare a intermittenza per ottenere un'adeguata analgesia. L'inalazione continua ridurrà la durata dell'uso. Somministrare la dose minima per ottenere l'analgesia.
9. Rimettere il tappo sul flacone di PENTHROX. Mettere l'inalatore PENTHROX usato e il flacone usato in un sacchetto di plastica sigillato e smaltirlo in modo responsabile.

*Vedi illustrazioni allegate alla fine del documento.

Controindicazioni

- Uso come agente anestetico.
- Ipersensibilità al metossiflurano, a qualsiasi anestetico fluorurato o a uno degli eccipienti elencati in seguito.
- Ipertermia maligna: pazienti noti o geneticamente predisposti all'ipertermia maligna.
- Pazienti o pazienti con un'anamnesi familiare nota di reazioni avverse gravi dopo la somministrazione di anestetici per via inalatoria.
- Pazienti che hanno un'anamnesi di segni di danno epatico dopo un precedente uso di metossiflurano o anestesia con idrocarburi alogenati.
- Compromissione renale clinicamente significativa.
- Alterazione del livello di coscienza dovuta a qualsiasi causa, compresi trauma cranico, farmaci o alcol.
- Instabilità cardiovascolare clinicamente evidente.
- Depressione respiratoria clinicamente evidente.

Avvertenze speciali e precauzioni d'uso

Malattia renale

- Per garantire un uso sicuro di PENTHROX come analgesico, è necessario osservare le seguenti precauzioni.
 - Utilizzare la dose minima efficace per controllare il dolore
 - Usare con cautela negli anziani o in altri pazienti con fattori di rischio noti per la malattia renale
 - Usare con cautela nei pazienti con diagnosi di condizioni cliniche che possono predisporre a lesioni renali.

Il metossiflurano causa una significativa nefrotossicità a dosi elevate. Si ritiene che la nefrotossicità sia associata agli ioni fluoruro inorganici, un prodotto di degradazione metabolica. Quando viene somministrata secondo le istruzioni per l'indicazione analgesica, una singola dose di 3 ml di metossiflurano produce livelli sierici di ioni fluoruro inorganici inferiori a 10 micromol/l. In passato, quando è stato utilizzato come agente anestetico, il metossiflurano ad alte dosi ha causato una significativa nefrotossicità, che è stata determinata in presenza di livelli sierici di ioni fluoruro inorganici superiori a 40 micromol/l. La nefrotossicità è anche correlata alla velocità del metabolismo. Pertanto, i fattori che aumentano la velocità del metabolismo, come i farmaci che inducono gli enzimi epatici, possono aumentare il rischio di tossicità con il metossiflurano, così come i sottogruppi di persone con variazioni genetiche che possono determinare uno stato di metabolizzatore rapido.

Malattie epatiche

Il metossiflurano viene metabolizzato nel fegato, pertanto l'aumento dell'esposizione nei pazienti con compromissione epatica può causare tossicità. PENTHROX non deve essere usato in pazienti che hanno un'anamnesi di segni di danno epatico dopo un precedente uso di metossiflurano o anestesia con idrocarburi alogenati. PENTHROX deve essere usato con cautela in pazienti con condizioni epatiche sottostanti o con rischi di disfunzione epatica (come gli induttori enzimatici).

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

Si deve esercitare una cauta valutazione clinica quando PENTHROX deve essere usato più frequentemente di una volta ogni 3 mesi.

Depressione del sistema cardiovascolare / uso negli anziani

I potenziali effetti sulla pressione sanguigna e sulla frequenza cardiaca sono effetti di classe noti del metossiflurano ad alte dosi utilizzato in anestesia e in altri anestetici. Non sembrano essere significativi alle dosi analgesiche. Non vi è un modello particolare per i livelli di pressione arteriosa sistolica dei pazienti dopo la somministrazione di metossiflurano come analgesico nei vari gruppi di età. Tuttavia, poiché il rischio può essere potenzialmente aumentato per gli anziani con ipotensione e bradicardia, è necessario esercitare cautela negli anziani a causa della possibile riduzione della pressione sanguigna.

Effetti sul sistema nervoso centrale (SNC)

Gli effetti farmacodinamici secondari, compresi i potenziali effetti sul SNC come sedazione, euforia, amnesia, capacità di concentrazione, alterazione della coordinazione sensomotoria e cambiamento dell'umore, sono anch'essi effetti di classe noti. L'autosomministrazione di metossiflurano a dosi analgesiche sarà limitata dalla comparsa di effetti sul SNC, come la sedazione. Sebbene la possibilità di effetti sul SNC possa essere considerata un fattore di rischio per un potenziale abuso, le segnalazioni sono molto rare nell'uso post-marketing.

Depressione respiratoria

È stata segnalata depressione respiratoria anche a seguito di dosi analgesiche. La respirazione deve essere monitorata a causa del rischio di depressione respiratoria e ipossia.

Uso frequente e ripetuto

A causa delle limitazioni sulla dose di PENTHROX e sulla durata del sollievo dal dolore, PENTHROX non è appropriato per fornire sollievo al dolore dirompente/esacerbazioni in condizioni di dolore cronico. PENTHROX non è inoltre appropriato per alleviare il dolore legato a traumi in episodi strettamente ripetuti nello stesso paziente.

Idrossitoluene butilato

PENTHROX contiene l'eccipiente idrossitoluene butilato (E321), uno stabilizzatore. L'idrossitoluene butilato può causare reazioni cutanee locali (ad es. dermatite da contatto) o irritazioni agli occhi e alle mucose.

Esposizione professionale

Gli operatori sanitari che sono regolarmente esposti a pazienti che utilizzano gli inalatori PENTHROX devono essere a conoscenza di tutte le linee guida pertinenti in materia di salute e sicurezza sul lavoro per l'uso di agenti inalatori. Per ridurre l'esposizione professionale al metossiflurano, l'inalatore PENTHROX deve essere sempre utilizzato con la camera a carbone attivo (AC) che adsorbe il metossiflurano espirato. L'uso multiplo di PENTHROX Inhaler senza la camera AC crea un rischio aggiuntivo. Sono stati segnalati aumenti degli enzimi epatici, dell'azoto ureico nel sangue e dell'acido urico nel siero in personale del reparto maternità esposto nei reparti di parto quando il metossiflurano è stato usato in passato in pazienti ostetriche al momento del travaglio e del parto.

Sono state segnalate reazioni non gravi e transitorie come vertigini, cefalea, nausea o malessere, e segnalazioni di reazioni di ipersensibilità al metossiflurano o ad altri ingredienti in operatori sanitari esposti a Pentrox. Le misurazioni dei livelli di esposizione al metossiflurano nel personale ospedaliero hanno mostrato livelli significativamente inferiori a quelli associati alla nefrotossicità.

Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Il metabolismo del metossiflurano è mediato dagli enzimi CYP 450, in particolare CYP 2E1, CYP 2B6 e in parte CYP 2A6. È possibile che gli induttori enzimatici (come l'alcol o l'isoniazide per il CYP 2E1 e il fenobarbital o la rifampicina per il CYP 2A6 e la carbamazepina, l'efavirenz, la rifampicina o la nevirapina per il CYP 2B6) che aumentano la velocità del metabolismo del metossiflurano ne aumentino la potenziale tossicità e devono essere evitati in concomitanza con il metossiflurano.

L'uso concomitante di metossiflurano con farmaci (ad es. agenti di contrasto e alcuni antibiotici) di cui è noto l'effetto nefrotossico deve essere evitato, poiché potrebbe verificarsi un effetto additivo sulla nefrotossicità. Gli antibiotici con noto potenziale nefrotossico includono la tetraciclina, la gentamicina, la colistina, la polimixina B e l'amfotericina B. È consigliabile evitare l'anestesia con sevoflurano dopo l'analgesia con metossiflurano, poiché il sevoflurano aumenta i livelli sierici di fluoruro e la nefrotossicità del metossiflurano è associata all'aumento del fluoruro sierico.

L'uso concomitante di PENTHROX con depressori del SNC, come oppioidi, sedativi o ipnotici, anestetici generali, fenotiazine, tranquillanti, rilassanti della muscolatura scheletrica, antistaminici sedativi e alcol può produrre effetti depressivi additivi. Se gli oppioidi vengono somministrati in concomitanza con PENTHROX, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione, come è normale prassi clinica con gli oppioidi.

Quando il metossiflurano è stato utilizzato per l'anestesia alle dosi più elevate di 40-60 ml, sono stati segnalati i seguenti casi:

- a. interazione farmacologica con induttori degli enzimi epatici (ad esempio i barbiturici) che aumentano il metabolismo del metossiflurano e provocano alcuni casi di nefrotossicità. Non ci sono informazioni sufficienti per dimostrare se l'induzione enzimatica influisca sul danno epatico dopo una dose analgesica di metossiflurano.
- b. Riduzione del flusso sanguigno renale e quindi effetto renale anticipato se usato in combinazione con farmaci (ad esempio barbiturici) che riducono la gittata cardiaca.
- c. Effetto della classe sulla depressione cardiaca che può essere potenziata da altri farmaci depressori cardiaci, ad esempio il practololo per via endovenosa durante la chirurgia cardiaca.

Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti del metossiflurano sulla fertilità. I dati limitati provenienti da studi sugli animali non indicano effetti sulla morfologia degli spermatozoi.

Gravidanza

Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità per la riproduzione. Nei casi in cui il metossiflurano è stato utilizzato per l'analgesia ostetrica in donne in gravidanza, è stato riportato un unico caso di depressione respiratoria neonatale associata a un elevato livello fetale di metossiflurano. Tuttavia, quando sono state somministrate basse concentrazioni o la durata delle concentrazioni più elevate è stata mantenuta breve, secondo la posologia raccomandata, il metossiflurano è risultato avere un effetto minimo sul feto. In tutti gli studi completati sull'analgesia ostetrica non sono state segnalate complicazioni fetali dovute all'analgesia con metossiflurano nella madre.

Come per tutti i farmaci, occorre prestare attenzione alla somministrazione durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre.

Allattamento

Non ci sono informazioni sufficienti sull'escrezione di metossiflurano nel latte umano. Occorre prestare attenzione quando il metossiflurano viene somministrato a una madre che allatta.

Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Il metossiflurano può avere un'influenza minore sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Dopo la somministrazione di metossiflurano possono verificarsi vertigini, sonnolenza e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvisati di non guidare o utilizzare macchinari in caso di sonnolenza o vertigini.

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni non gravi più comuni sono quelle del sistema nervoso centrale, come vertigini e sonnolenza, e sono generalmente facilmente reversibili.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La nefrotossicità grave correlata alla dose è stata associata al metossiflurano solo quando è stato utilizzato in dosi elevate per periodi prolungati durante l'anestesia generale. Pertanto, il metossiflurano non è più utilizzato in anestesia. La dose massima raccomandata per PENTHROX non deve quindi essere superata".

La seguente tabella contiene le reazioni avverse al farmaco:

- Osservate negli studi clinici di PENTHROX in analgesia
- Osservate con l'uso analgesico di metossiflurano in seguito all'esperienza post-marketing
- Reazioni avverse legate all'uso di metossiflurano in analgesia riscontrate nell'esperienza post-marketing e nella letteratura scientifica

Le seguenti frequenze sono la base per la valutazione degli effetti indesiderati:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$);
- Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);
- Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$);
- Molto raro ($< 1/10.000$); e
- Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

MedDRA System Organ Class	Very common $\geq 1/10$	Common	Uncommon	Not known
Immune system disorders				Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders			Increased appetite	
Psychiatric disorders		Euphoric mood	Anxiety Depression Disturbance in attention Inappropriate affect Verbigeration	Affect lability Agitation Confusional state Dissociation Restlessness
Nervous system disorders	Dizziness	Headache Somnolence Dysgeusia	Amnesia Dysarthria Paraesthesia Peripheral sensory neuropathy	Altered state of consciousness Nystagmus
Eye disorders			Vision impairment	
Vascular disorders			Flushing Hypertension Hypotension	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough		Choking Hypoxia Respiratory depression
Gastrointestinal disorders		Nausea	Dry mouth Oral discomfort Oral pruritus Salivary hypersecretion Vomiting	
Hepatobiliary disorders				Hepatic failure Hepatitis Jaundice Liver injury
Skin and subcutaneous tissue disorders			Hyperhidrosis	
Renal and urinary disorders				Renal failure

General disorders and administration site conditions	Feeling drunk	Fatigue Feeling abnormal Chills Feeling of relaxation
Investigations		Hepatic enzyme ↑ Blood urea ↑ Blood uric acid ↑ Blood creatinine ↑

Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, possono verificarsi effetti anestetici con segni di eccessiva sonnolenza (inclusa la perdita di coscienza), abbassamento della pressione sanguigna, depressione respiratoria, pallore e rilassamento muscolare. Dopo l'interruzione di Pentrox questi effetti da sovradosaggio si risolvono di solito rapidamente, spesso senza bisogno di altri interventi, ma se necessario si possono attuare misure di supporto cardiorespiratorio.

Dosi elevate di metossiflurano causano nefrotossicità correlata alla dose. L'insufficienza renale ad alto rendimento si è verificata diverse ore o giorni dopo la somministrazione di dosi elevate e ripetute di metossiflurano a scopo analgesico o anestetico.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Analgesici, altri analgesici e antipiretici

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Il metossiflurano appartiene al gruppo degli idrocarburi fluorurati degli agenti anestetici volatili e fornisce analgesia quando viene inalato a basse concentrazioni in pazienti coscienti. Alle dosi terapeutiche analgesiche si ha sollievo dal dolore, può verificarsi una certa diminuzione della pressione arteriosa, che può essere accompagnata da bradicardia; il ritmo cardiaco è solitamente regolare, anche se può verificarsi sonnolenza. Il miocardio è solo minimamente sensibilizzato all'adrenalina dal metossiflurano.

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia e la sicurezza di PENTHROX sono state dimostrate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo nel trattamento del dolore acuto in pazienti con traumi minori che si presentano in un Dipartimento di Emergenza. Sono stati reclutati 300 pazienti (151 hanno ricevuto metossiflurano e 149 placebo in rapporto 1:1). I pazienti con un punteggio di dolore da ≥ 4 a ≤ 7 sulla scala di valutazione numerica erano eleggibili per lo studio. I punteggi medi del dolore (Visual Analogue Scale (VAS)) osservati al basale erano simili nei gruppi metossiflurano (64,8) e placebo (64,0). La variabile di efficacia primaria, la variazione media stimata del dolore VAS dal basale a 5 minuti, 10 minuti, 15 minuti e 20 minuti, è stata maggiore per il gruppo metossiflurano (rispettivamente -23,1, -28,9, -34,0 e -35,0) rispetto al gruppo placebo (rispettivamente -11,3, -14,8, -15,5 e -19,0). Complessivamente, è stata riscontrata una differenza altamente significativa tra il gruppo metossiflurano e il gruppo placebo (effetto di trattamento stimato -15,1; 95% CI -19,2 a -11,0; $p < 0,0001$). L'effetto di trattamento maggiore è stato osservato a 15 minuti (effetto di trattamento stimato di -18,5). È stata condotta un'analisi in cui un responder è stato definito come un paziente che ha registrato un miglioramento di almeno il 30% rispetto al punteggio VAS del dolore al basale. I risultati di questa analisi hanno indicato che la percentuale di responder 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 a 76 pazienti (51%) nel gruppo placebo.

Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il metossiflurano presenta i seguenti coefficienti di ripartizione:

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

Il metossiflurano entra nei polmoni sotto forma di vapore e viene rapidamente trasportato nel sangue, per cui l'azione analgesica si manifesta rapidamente. In uno studio di farmacocinetica (PK) su volontari sani, le curve medie concentrazione plasmatica-tempo hanno mostrato un aumento estremamente rapido delle concentrazioni plasmatiche di metossiflurano. In seguito a una singola dose di 3 mL di metossiflurano inalato a intermittenza nell'arco di un'ora, il profilo arterioso è dimostrato da un tmax di 0,25 ore (intervallo 0,08-0,75 ore), una Cmax di 32,39 ug/mL (SD 13,546 ug/mL, CV 41,8%) e un'AUC di 28,95 h.ug/mL (intervallo 12,3-52,6 h.ug/mL).

Distribuzione

Il metossiflurano ha un elevato coefficiente olio/gas, pertanto il metossiflurano è altamente lipofilo. Il metossiflurano ha una grande propensione a diffondersi nei tessuti grassi dove forma un serbatoio da cui viene rilasciato lentamente nel corso dei giorni.

Biotrasformazione

La biotrasformazione del metossiflurano avviene nell'uomo. Il metossiflurano viene metabolizzato per declorazione e o-demetilazione nel fegato, mediata dagli enzimi CYP 450, in particolare CYP 2E1, CYP 2B6 e CYP 2A6. Il metossiflurano viene metabolizzato in fluoruro libero, acido ossalico, acido difluorometossiacetico e acido dicloroacetico. Sia il fluoruro libero che l'acido ossalico possono causare danni renali a concentrazioni superiori a quelle ottenibili con l'uso di una singola dose di analgesico. Il metossiflurano è più suscettibile al metabolismo rispetto agli altri metileteri alogenati e ha una maggiore propensione a diffondersi nei tessuti grassi. Pertanto, il metossiflurano viene rilasciato lentamente da questo serbatoio e rimane disponibile per la biotrasformazione per molti giorni.

Eliminazione

Nello studio PK condotto su volontari sani che hanno inalato 3 ml di metossiflurano nell'arco di un'ora, si è verificato un picco iniziale nelle curve dei tempi di concentrazione plasmatica media arteriosa e venosa del metossiflurano, seguito da una rapida eliminazione dal plasma, con le concentrazioni venose di metossiflurano che sono tornate ai valori di base entro 24 ore dalla somministrazione. Le concentrazioni arteriose e venose del metabolita, il fluoruro inorganico, sono aumentate meno rapidamente del metossiflurano (tmax mediano di 1,5 ore) e sono state eliminate gradualmente dal plasma, con concentrazioni significative misurate nel plasma venoso 48 ore dopo la somministrazione di metossiflurano. Dopo una singola dose di 3 mL di metossiflurano inalato a intermittenza nell'arco di un'ora, l'emivita venosa mediana per il metossiflurano è di 3,16 ore (intervallo 1,06-7,89 ore) e quella per il fluoruro inorganico è di 33,30 ore (intervallo 23,50-51,20 ore). I profili di PK per il metossiflurano e il fluoruro inorganico hanno mostrato un'elevata variabilità tra i soggetti. Circa il 60% dell'assorbimento di metossiflurano viene escreto nelle urine come fluoro organico, fluoruro e acido ossalico; il resto viene espirato inalterato o come anidride carbonica. I livelli di picco di fluoruro nel sangue possono essere più elevati nelle persone obese rispetto a quelle non obese e negli anziani.

Dati preclinici sulla sicurezza

Genotossicità e cancerogenicità

Il metossiflurano non è considerato mutageno, come indicato in uno studio Ames in vitro e in uno studio sul micronucleo in vivo nei ratti. Non ci sono prove evidenti che il metossiflurano abbia proprietà cancerogene. Inoltre, il rischio potenziale è ridotto dal fatto che PENTHROX è destinato alla somministrazione singola o all'uso intermittente a breve termine.

Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo

Il metossiflurano non ha effetti sulle cellule spermatiche dei topi. In studi condotti su topi e ratti, il metossiflurano ha attraversato la placenta ma non ha mostrato alcuna evidenza di proprietà embriotossiche o teratogene. Tuttavia, è stato osservato un ritardo nello sviluppo fetale (riduzione del peso corporeo fetale e diminuzione dell'ossificazione) in seguito a somministrazione ripetuta per 9 giorni. Il livello di non effetto avverso osservato (NOAEL) per lo sviluppo embrio-fetale è stato dello 0,006% (104 mg/kg)- 4 ore/giorno nel topo e vicino allo 0,01% (245 mg/kg)- 8 ore/giorno nel ratto. I NOAEL nel topo e nel ratto rappresentano un margine da 1 a 2 volte su base mg/kg e un margine da 0,1 a 0,3 volte su base mg/m² rispetto alla dose clinica massima proposta. Poiché PENTHROX non è destinato all'uso quotidiano, il rischio di ritardo dello sviluppo fetale è considerato molto basso.

Studi pubblicati su animali (compresi i primati) a dosi che provocano un'anestesia da leggera a moderata dimostrano che l'uso di agenti anestetici durante il periodo di rapida crescita cerebrale o di sinaptogenesi provoca una perdita di cellule nel cervello in via di sviluppo, che può essere associata a deficit cognitivi prolungati. Il significato clinico di questi risultati non clinici non è noto.

Effetti renali ed epatici

La somministrazione continua di dosi anestetiche più elevate di metossiflurano ai ratti è stata associata a necrosi tubulare renale e ingrossamento mitocondriale. La somministrazione ripetuta, intermittente o continua, di concentrazioni subanestetiche di metossiflurano è stata associata ad alterazioni epatiche limitate e comunemente reversibili (metamorfosi grassa, ALT/AST elevate) in diverse specie.

Dopo 6 ore di inalazione continua di metossiflurano per 14 giorni consecutivi nei ratti, i reperti renali erano limitati a una minima vacuolizzazione dei tubuli corticali e nel fegato si osservava una minima/leggera vacuolizzazione centrilobulare con espansione del citoplasma (epatociti centrilobulari) che conferiva al citoplasma un aspetto schiumoso.

Dopo 90 minuti di inalazione continua di metossiflurano per 14 giorni consecutivi nei cani, non sono stati notati reperti renali salienti e nel fegato è stato riscontrato un minimo/lieve accumulo di glicogeno centrilobulare.

Per i suddetti studi sul ratto e sul cane sono stati riportati NOAEL pari a 396 mg/kg e 153 mg/kg. I NOAEL nel ratto e nel cane rappresentano un margine di esposizione di 0,3 volte basato sui dati di AUC e un margine di esposizione di 0,2 volte basato sui valori di C_{max} rispetto alla dose clinica massima proposta di 6 ml in un giorno.

Contatto azienda farmaceutica

Galen Limited

Address: Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5UA, UK
Telephone: +44 (0)28 3833 4974
Medical Information e-mail: customer.services@galen-pharma.com

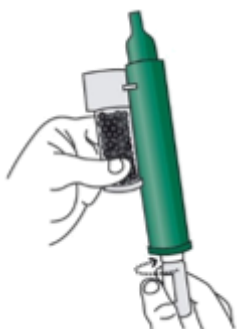
Illustrazioni sull'utilizzo

Vedi pagina "metodo di somministrazione".

1.



2.



3.



4.



5.



6.



7.



8.



9.

