

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Penthrox 99,9% líquido para inhalación del vapor

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 3 ml de metoxiflurano 99,9%.

Excipientes con efecto conocido

Butilhidroxitolueno (E321) (0,01% p/p)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Líquido para inhalación del vapor.

Líquido volátil, transparente, casi incoloro, con un característico olor afrutado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio urgente del dolor moderado a intenso, en pacientes adultos conscientes con traumatismo y dolor asociado.

4.2. Posología y forma de administración

Penthrox debe autoadministrarse bajo la supervisión de una persona formada en su administración, y/o un médico, y/o un enfermero, utilizando el inhalador manual Penthrox. Se inhala a través del inhalador personalizado Penthrox.

Posología

Adultos

Un frasco de 3 ml de Penthrox en una dosis única, administrada utilizando el dispositivo proporcionado. Solo debe utilizarse un segundo frasco cuando sea necesario.

No se ha establecido con qué frecuencia puede utilizarse Penthrox de forma segura (ver sección 4.4). La forma de administración recomendada es la siguiente: No administrar más de 6 ml diarios; no se recomienda la administración durante días consecutivos y la dosis total semanal administrada a un paciente no debe exceder los 15 ml.

El inicio del alivio del dolor es rápido y se produce tras 6 – 10 inhalaciones. Se debe instruir a los pacientes para que inhalen de forma intermitente, hasta alcanzar una analgesia adecuada. Los pacientes son capaces de evaluar la intensidad de su dolor y determinar la cantidad de Penthrox a inhalar para un control adecuado del dolor. La inhalación continua de un frasco de 3 ml proporciona un alivio del dolor de hasta 25-30 minutos. La inhalación intermitente puede proporcionar un alivio del dolor más prolongado. Se debe indicar a los pacientes que tomen la menor dosis posible para alcanzar el alivio del dolor (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

El metoxiflurano puede provocar insuficiencia renal si se supera la dosis recomendada. Hay que tener precaución con los pacientes que presenten alguna condición clínica que pudiera predisponer a una lesión renal (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Se debe llevar a cabo una cuidadosa evaluación clínica cuando se vaya a utilizar Pentrox con una frecuencia mayor de una vez cada 3 meses (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pentrox no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años.

Método de administración

Vía inhalatoria.

Las instrucciones para la preparación del inhalador Pentrox y su correcta administración se detallan en las figuras que se muestran a continuación:

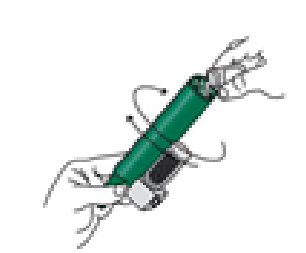
- 1 Asegúrese de que la cámara de carbón activado (CA) está insertada en el orificio de dilución, situado en la parte superior del inhalador Pentrox .



- 2 Retire la tapa del frasco con la mano. Como alternativa, puede utilizar la base del inhalador Pentrox para desenroscar la tapa mediante un medio giro. Separe el inhalador del frasco y retire la tapa con la mano.



- 3 Incline el inhalador Pentrox con un ángulo de 45° y vierta todo el contenido de un frasco de Pentrox en la base del inhalador, mientras lo va girando.



- 4** Coloque la cinta alrededor de la muñeca del paciente. El paciente debe inhalar y exhalar Pentrox a través de la boquilla para obtener analgesia. Las primeras inhalaciones deben ser suaves y después deberá respirar normalmente a través del inhalador.



- 5** El paciente debe exhalar en el inhalador Pentrox. El vapor exhalado pasa a través de la cámara de CA para adsorber cualquier metoxiflurano exhalado.



- 6** Si se requiere una analgesia más intensa, el paciente puede tapar con el dedo el orificio de dilución de la cámara de CA mientras se utiliza.



- 7** Si se requiere un mayor alivio del dolor, después de usar el primer frasco, utilice un segundo frasco si dispone de él.

Alternativamente, utilice un segundo frasco de un pack combinado nuevo.

Utilice este segundo frasco tal y como se indica que se utilice el primero en los pasos 2 y 3.

No es necesario quitar la cámara de CA.

Ponga el frasco usado en la bolsa de plástico que se proporciona.



- 8** Se debe indicar al paciente cómo inhalar de forma intermitente hasta alcanzar una analgesia adecuada. La inhalación continua reduce el tiempo de utilización. Se debe administrar la dosis mínima para alcanzar analgesia.

- 9 Tape de nuevo el frasco de Pentrox. Introduzca el inhalador Pentrox y el frasco utilizado en la bolsa de plástico, ciérrala y deséchela de forma responsable (ver sección 6.6).



El médico, y/o el enfermero, y/o la persona entrenada en la administración de Pentrox, debe proporcionar y explicar el prospecto al paciente

4.3. Contraindicaciones

Uso como un agente anestésico.

Hipersensibilidad al metoxiflurano, a algún anestésico fluorado o a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1.

Hipertermia maligna: pacientes con hipertermia maligna conocida o con predisposición genética a ella.

Antecedentes de reacciones adversas graves, ya sea en el propio paciente o en sus familiares, tras la administración de anestésicos inhalados.

Pacientes con antecedentes de signos de daño hepático tras el uso previo de metoxiflurano o de anestesia con hidrocarburos halogenados.

Insuficiencia renal clínicamente relevante.

Alteración del nivel de consciencia por cualquier causa, incluyendo lesiones en la cabeza, drogas o alcohol.

Inestabilidad cardiovascular clínicamente evidente.

Depresión respiratoria clínicamente evidente.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfermedad renal

Para garantizar el uso seguro de Pentrox como analgésico, hay que tener en cuenta las siguientes precauciones.

- Debe administrarse la dosis efectiva más baja para controlar el dolor .
- Administrarse con precaución en ancianos o pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal conocidos.
- Utilícelo con precaución en pacientes con condiciones clínicas conocidas que pueden predisponer a una lesión renal.

Metoxiflurano causa nefrotoxicidad significativa a altas dosis. Se cree que la nefrotoxicidad está asociada con los iones fluoruro inorgánicos, un producto de su metabolización. Cuando se administra una dosis única de 3 ml siguiendo las indicaciones para conseguir analgesia, los niveles séricos de los iones fluoruro inorgánicos son inferiores a 10 micromoles/l. En el pasado, cuando el metoxiflurano se usaba como agente anestésico a altas dosis producía nefrotoxicidad significativa, y se determinó que esta estaba asociada con niveles séricos de iones fluoruro inorgánicos superiores a 40 micromoles/l. La nefrotoxicidad también está relacionada con la tasa de metabolismo. Por tanto, los factores que aumentan la tasa de metabolismo, como los fármacos que inducen la actividad de las enzimas hepáticas, pueden aumentar el riesgo de toxicidad con metoxiflurano, así como subgrupos de población con variantes genéticas que puedan dar lugar a metabolizadores rápidos (ver sección 4.5).

Enfermedad hepática

El metoxiflurano se metaboliza en el hígado, por lo que el aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática puede producir toxicidad. No utilice Pentrox en pacientes que tengan antecedentes de daño hepático tras el uso previo de metoxiflurano o de anestesia con hidrocarburos halogenados (ver sección 4.3). Pentrox debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas subyacentes o con riesgo de disfunción hepática (como inductores enzimáticos – ver también la sección 4.5). Se ha visto que la exposición previa a anestésicos derivados de hidrocarburos halogenados (incluyendo el metoxiflurano cuando se usaba anteriormente como agente anestésico) puede aumentar la posibilidad de daño hepático, especialmente cuando el intervalo de uso es inferior a 3 meses.

Debe realizarse una cuidadosa evaluación clínica cuando vaya a utilizarse Pentrox con una frecuencia mayor de una vez cada 3 meses.

Depresión del sistema cardiovascular / uso en ancianos

Los potenciales efectos sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca son efectos de clase conocidos del metoxiflurano a altas dosis utilizado en anestesia y de otros anestésicos. Estos no parecen ser significativos a dosis analgésicas. No hay un patrón concreto para la presión sanguínea sistólica en los pacientes tras la administración de metoxiflurano como analgésico, en los distintos grupos de edad. Sin embargo, como el riesgo puede verse potencialmente aumentado en personas mayores con hipotensión y bradicardia, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada, debido a una posible bajada de la presión sanguínea.

Efectos en el sistema nervioso central (SNC)

Los efectos farmacodinámicos secundarios de clase, también conocidos, incluyen efectos potenciales en el SNC como sedación, euforia, amnesia, capacidad de concentración, alteración de la coordinación sensoriomotriz y cambios de humor. La autoadministración de metoxiflurano en dosis analgésicas estará limitada en caso de aparición de efectos en el SNC, como la sedación. Si bien la posibilidad de efectos en el SNC podría considerarse un factor de riesgo para un posible abuso, las notificaciones tras la comercialización son muy escasas.

Depresión respiratoria

Se ha notificado depresión respiratoria también con dosis analgésicas (sección 4.8). Se debe vigilar la respiración debido al riesgo de depresión respiratoria y de hipoxia.

Uso repetido frecuente

Debido a las limitaciones de dosificación de Pentrox (ver sección 4.2) y a la duración del alivio del dolor, Pentrox no se considera apropiado para el alivio del dolor irruptivo/exacerbaciones en enfermedades con

dolor crónico. Tampoco se recomienda el uso de Pentrox para aliviar el dolor relacionado con traumatismos, en el caso de episodios repetidos próximos en el tiempo, en un mismo paciente.

Butilhidroxitolueno

Pentrox contiene el excipiente_butilhidroxitolueno (E321), un estabilizador.

El butilhidroxitolueno puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas. Ver sección 6.1.

Exposición profesional

Los profesionales sanitarios que están regularmente expuestos a pacientes que usan inhaladores Pentrox deben tener en cuenta cualquier directriz relevante de seguridad y salud ocupacional sobre el uso de agentes inhalatorios. Para disminuir la exposición profesional al metoxiflurano, el inhalador Pentrox debe utilizarse siempre con la cámara de Carbón Activado (CA) que adsorbe el metoxiflurano exhalado. Múltiples usos del inhalador Pentrox sin la cámara de CA genera un riesgo adicional.

Antiguamente, cuando se usaba el metoxiflurano en pacientes obstétricas durante el parto y en el momento del nacimiento, se observó elevación de las enzimas hepáticas, el nitrógeno ureico en sangre y el ácido úrico sérico, en el personal expuesto de las salas de partos en el área de maternidad.

Se han notificado casos de reacciones transitorias y no graves, tales como mareos, cefalea, náuseas o malestar, y también reacciones de hipersensibilidad al metoxiflurano o a otros componentes en los profesionales sanitarios expuestos a Pentrox. Las mediciones de los niveles de exposición al metoxiflurano en el personal hospitalario mostraron niveles significativamente menores que los asociados a nefrotoxicidad.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo del metoxiflurano está mediado por las enzimas del sistema CYP 450, en concreto por CYP 2E1, CYP 2B6 y en cierta medida por CYP 2A6. Es posible que inductores enzimáticos (como el alcohol o la isozianida para CYP 2E1, el fenobarbital o la rifampicina para CYP 2A6 y carbamazepina, efavirenz, rifampicina o nevirapina para CYP 2B6), que aumentan el metabolismo del metoxiflurano, puedan aumentar su toxicidad potencial, por lo que se debe evitar usarlos de forma concomitante con metoxiflurano.

Se debe evitar el uso concomitante de metoxiflurano con medicamentos con un efecto nefrotóxico conocido (por ejemplo, agentes de contraste y algunos antibióticos), ya que puede producirse un efecto aditivo en la nefrotoxicidad. Entre los antibióticos con potencial nefrotóxico conocido se incluyen tetraciclina, gentamicina, colistina, polimixina B y anfotericina B. Se recomienda evitar la anestesia con sevoflurano después de la analgesia con metoxiflurano, ya que el sevoflurano aumenta los niveles de séricos de fluoruro y la nefrotoxicidad del metoxiflurano está asociada con niveles séricos elevados de fluoruro..

El uso concomitante de Pentrox con depresores del SNC, como opioides, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes del músculo esquelético, antihistamínicos sedantes y alcohol, puede producir efectos depresores aditivos. Si se administran opioides de forma concomitante con Pentrox, el paciente debe ser cuidadosamente supervisado, como es habitual en la práctica clínica con opioides.

Cuando el metoxiflurano fue usado para anestesia a las dosis más altas, de 40 – 60 ml, se informó de:

- a) Interacción farmacológica con inductores de enzimas hepáticas (p.e. barbitúricos) aumentando el metabolismo de metoxiflurano y dando lugar a algunas notificaciones de casos de nefrotoxicidad. No hay información suficiente para saber si la inducción enzimática afecta al daño hepático tras una dosis analgésica de metoxiflurano.
- b) Reducción del flujo sanguíneo renal y por lo tanto un efecto renal potenciado anticipado, cuando se usa en combinación con medicamentos que reducen el gasto cardíaco (p.e. barbitúricos).

Efecto de clase en depresión cardíaca que puede verse aumentado por otros medicamentos depresores cardíacos, p.e. practolol intravenoso durante una cirugía cardíaca.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre los efectos de metoxiflurano en la fertilidad. Los datos limitados de estudios en animales no indican ningún efecto sobre la morfología de los espermatozoides.

Embarazo

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Donde se ha utilizado metoxiflurano para analgesia obstétrica en mujeres embarazadas, se ha notificado un único caso de depresión respiratoria neonatal asociada con un alto nivel fetal de metoxiflurano. Sin embargo, cuando se administraron concentraciones bajas, o concentraciones altas durante un periodo de tiempo corto, por recomendación posológica, se constató que el metoxiflurano tiene poco efecto sobre el feto. En ninguno de los estudios completados de analgesia obstétrica se observaron complicaciones fetales por el uso de analgesia con metoxiflurano en la madre..

Como con todos los medicamentos, se debe tener cuidado en caso de administración durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre.

Lactancia

No hay suficiente información sobre la excreción de metoxiflurano en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administre metoxiflurano a madres lactantes.

.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metoxiflurano puede tener un pequeño efecto en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Después de la administración de metoxiflurano pueden sufrirse mareos, somnolencia y sopor (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia o mareo.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones no graves más frecuentes son reacciones del SNC como mareos y somnolencia, y en general son fácilmente reversibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La nefrotoxicidad grave dosis dependiente, sólo se ha asociado con metoxiflurano cuando se utilizaron grandes dosis en períodos prolongados, durante la anestesia general. Por ello, el metoxiflurano ya no se utiliza para la anestesia. Ver sección 4.4 sobre enfermedad renal. Por lo tanto, no se debe superar la dosis máxima recomendada de *Penthrox*.

En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas:

- observadas en estudios clínicos de analgesia con *Penthrox*
- observadas con el uso de metoxiflurano como analgésico durante la experiencia post-comercialización

- reacciones adversas relacionadas con el uso de metoxiflurano como analgesia, encontradas en la experiencia post-comercialización y en la literatura científica.

Las siguientes frecuencias sirven de base para evaluar los efectos adversos:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

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

Muy raras ($< 1/10.000$); y

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ | Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ | Frecuencia no conocida |
|---|--|--|---|--|
| Trastornos del sistema inmunitario | | | | Hipersensibilidad [^] |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | | Apetito aumentado | |
| Trastornos psiquiátricos | | Comportamiento eufórico | Ansiedad, Depresión, Alteración de la atención, Afecto inadecuado, Parloteo incesante | Labilidad afectiva [^] , Agitación [^] , Estado confusional [^] , Disociación [^] , Inquietud [^] , |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareos | Cefalea, Somnolencia, Disgeusia, | Amnesia, Disartria, Parestesia, Neuropatía periférica sensitiva | Estado de la consciencia alterado [^] , Nistagmo [^] |
| Trastornos oculares | | | Deficiencia visual | |
| Trastornos vasculares | | | Rubefacción, Hipotensión, Hipertensión | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Tos | | Ahogo [^] , Hipoxia [^] , Depresión |

| | | | | |
|---|--|-------------------------|---|--|
| | | | | respiratoria^. |
| Trastornos gastrointestinales | | Náuseas | Boca seca, Molestias en la boca Prurito oral Hipersecreción salival Vómitos | |
| Trastornos hepatobiliares | | | | Insuficiencia hepática*, Hepatitis*, Ictericia^, Daño hepático^. |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | Hiperhidrosis | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Fallo renal^ |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Sensación de embriaguez | Cansancio, Sensación anormal, Escalofríos Sensación de relajación | |
| Exploraciones complementarias | | | | Enzimas hepáticas aumentadas^, Urea elevada en sangre, Ácido úrico elevado en sangre^, Creatinina elevada en sangre^. |

* Observados con el uso analgésico de metoxiflurano, según informes post-comercialización aislados.

^ Otros efectos vinculados al uso analgésico de metoxiflurano, encontrados durante la experiencia post-comercialización y en la literatura científica

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, los efectos anestésicos pueden producirse con signos de somnolencia excesiva (incluida pérdida de conciencia), disminución en la presión sanguínea, depresión respiratoria, palidez y relajación muscular. Tras interrumpir la administración de Pentrox, estos efectos de la sobredosis suelen desaparecer rápidamente, con frecuencia sin que se necesite ninguna otra intervención; pero, de ser necesario, pueden aplicarse medidas complementarias cardiorrespiratorias. Dosis altas de metoxiflurano producen nefrotoxicidad dosis-dependiente. Han ocurrido casos de insuficiencia renal aguda varias horas o días después de la administración de dosis altas repetidas de metoxiflurano, analgésicas o anestésicas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Analgésicos, otros analgésicos y antipiréticos
Código ATC: N02BG09.

Mecanismo de acción

El mecanismo por el cual el metoxiflurano ejerce su actividad analgésica no ha sido completamente dilucidado.

Efectos farmacodinámicos

El metoxiflurano pertenece al grupo de los hidrocarburos fluorados de los agentes anestésicos volátiles y proporciona analgesia cuando es inhalado a bajas concentraciones por pacientes conscientes. A dosis analgésicas terapéuticas para obtener alivio del dolor, puede producirse cierta disminución en la presión sanguínea. Esta puede venir acompañada de bradicardia, el ritmo cardíaco normalmente es regular, aunque se puede producir somnolencia. El miocardio sólo está mínimamente sensibilizado a la adrenalina por el metoxiflurano.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado la seguridad y eficacia de Pentrox en un estudio aleatorio, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, en el tratamiento del dolor agudo en pacientes con traumas menores que acudían a un servicio de urgencias. Se reclutaron 300 pacientes (151 recibieron metoxiflurano y 149 recibieron placebo, en un ratio de 1:1). Para el estudio se eligieron pacientes con una puntuación en la Escala Numérica del dolor ≥ 4 y ≤ 7 . Las puntuaciones medias iniciales del dolor (Escala Visual Analógica – EVA-) observadas fueron similares en el grupo de metoxiflurano (64,8) y en el placebo (64,0). La variable de eficacia primaria, el cambio medio estimado en la EVA del dolor desde el inicio hasta los 5 min, 10 min, 15 min y 20 min, fue mayor para el grupo de metoxiflurano (-23,1; -28,9; -34,0 y -35,0, respectivamente) en comparación con el grupo placebo (-11,3; -14,8; -15,5 y -19,0 respectivamente). En general, hubo una gran diferencia significativa entre el grupo de metoxiflurano y el grupo placebo (efecto estimado del tratamiento -15,1; 95% CI -19,2 a -11,0; $p < 0,0001$).

El mayor efecto del tratamiento se observó a los 15 minutos (efecto estimado del tratamiento de -18,5). Se llevó a cabo un análisis en el que se definió como un respondedor al paciente que experimentaba al menos un 30% de mejoría respecto a la puntuación EVA del dolor inicial. Los resultados de este análisis indicaron que el porcentaje de respondedores a los 5, 10, 15 y 20 minutos fue significativamente mayor en el grupo de metoxiflurano (51,0%, 57,7%, 63,8%, 63,8%) en comparación con el grupo placebo (23,5%, 30,9%, 33,6%, 37,6%), con $p < 0,0001$ en cada punto. En el grupo de metoxiflurano, un total de 126 pacientes

(84,6%) experimentaron su primer alivio del dolor tras 1-10 inhalaciones, frente a 76 pacientes (51%) en el grupo placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El metoxiflurano tiene los siguientes coeficientes de reparto::

- coeficiente agua/gas de 4,5
- coeficiente sangre/gas de 13
- coeficiente aceite/gas de 825

El metoxiflurano penetra en los pulmones en forma de vapor y es rápidamente transportado a la sangre, por lo que hay un rápido inicio de la acción analgésica. En un estudio farmacocinético (FC) en voluntarios sanos, las curvas de concentración plasmática media en función del tiempo mostraron un aumento extremadamente rápido en las concentraciones plasmáticas de metoxiflurano, Tras la administración de una sola dosis de 3 ml de metoxiflurano inhalado de forma intermitente durante una hora, se demuestra el perfil arterial mediante un $t_{m\acute{a}x}$ de 0,25 horas (intervalo: 0,08-0,75 horas), una $C_{m\acute{a}x}$ de 32,39 $\mu\text{g/ml}$ (DE: 13,546 $\mu\text{g/ml}$, CV: 41,8 %) y un AUC de 28,95 h. $\mu\text{g/ml}$ (intervalo: 12,3-52,6 h. $\mu\text{g/ml}$).

Distribución

El metoxiflurano tiene un alto coeficiente aceite/gas, así que es altamente lipófilo. El metoxiflurano tiene una alta propensión a difundirse en el tejido graso donde forma un reservorio desde el cual se libera lentamente durante días.

Biotransformación

En el hombre, el metoxiflurano sufre biotransformación. El metoxiflurano se metaboliza por dechloración y o-desmetilación en el hígado, mediada por enzimas CYP 450, concretamente la CYP 2E1 y la CYP 2A6. El metoxiflurano es metabolizado a fluoruro libre, ácido oxálico, ácido difluorometoxiacético y ácido dicloroacético. El fluoruro libre y el ácido oxálico pueden producir daño renal a concentraciones más altas que las que se alcanzan con el uso de una única dosis analgésica. El metoxiflurano es más propenso al metabolismo que otros metiletiléteres halogenados y tiene mayor propensión a difundirse en tejidos grasos. Por ello, el metoxiflurano se libera lentamente de estos reservorios y queda libre para su biotransformación durante varios días.

Eliminación

En el estudio FC en voluntarios sanos que inhalaban 3 ml de metoxiflurano durante 1 hora, se observó un pico inicial en las curvas de concentración plasmática media arterial y venosa de metoxiflurano en función del tiempo, y luego una rápida eliminación del plasma. Las concentraciones venosas de metoxiflurano volvieron a los niveles iniciales una vez transcurridas 24 horas desde la administración. Las concentraciones arteriales y venosas del metabolito (fluoruro inorgánico) aumentaron menos rápidamente que las del metoxiflurano (mediana de $t_{m\acute{a}x}$ de 1,5 horas) y se eliminaron del plasma de forma gradual, con concentraciones significativas medidas en el plasma venoso 48 horas después de la administración de metoxiflurano. Tras la administración de una sola dosis de 3 ml de metoxiflurano, inhalado de forma intermitente durante una hora, la mediana de la vida media venosa del metoxiflurano es de 3,16 horas (intervalo: 1,06-7,89 horas) y la del fluoruro inorgánico es de 33,30 horas (intervalo: 23,50-51,20 horas). Los perfiles FC del metoxiflurano y del fluoruro inorgánico evidenciaron una variabilidad elevada entre los sujetos. Aproximadamente el 60% del metoxiflurano absorbido se excreta en la orina como flúor orgánico, fluoruro y ácido oxálico; el resto se exhala inalterado o como dióxido de carbono. Los picos más altos en

los niveles de fluoruro en sangre se pueden observar antes en personas obesas que en personas no obesas, y en las personas mayores.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad y carcinogenicidad

El metoxiflurano no se considera mutagénico, como mostraron un test de Ames *in vitro* y un estudio de micronúcleos *in vivo* en ratas.

No existe una clara evidencia de que el metoxiflurano tenga propiedades carcinógenas. Además, el posible riesgo se reduce por el hecho de que Pentrox deba utilizarse en una administración única o con un uso intermitente durante un corto periodo de tiempo.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

El metoxiflurano no afecta a las células espermáticas de los ratones. En estudios con ratones y ratas, el metoxiflurano atravesó la placenta pero no mostró evidencia de propiedades embriotóxicas o teratogénicas. Sin embargo, se observó un retraso en el desarrollo fetal (peso corporal fetal reducido y osificación disminuida) tras la administración de dosis repetidas durante 9 días. El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) sobre el desarrollo embrio-fetal fue 0,006% (104 mg/kg)- 4h/día en ratones y cerca del 0,01% (245 mg/kg)- 8h/día en ratas. Los NOAELs en ratón y rata representan un margen de 1 a 2 veces superior calculado en mg/kg y de 0,1 a 0,3 superior calculado en mg/m², frente a la máxima dosis clínica propuesta. Como Pentrox no está destinado para el uso diario, se considera que el riesgo de retraso en el desarrollo fetal es muy bajo.

Los estudios publicados en animales (incluidos los primates) a dosis que producen una anestesia ligera o moderada demuestran que el uso de agentes anestésicos durante el período de desarrollo rápido del cerebro o sinaptogénesis da lugar a la pérdida de células en el cerebro durante su desarrollo, lo que puede estar asociado a deficiencias cognitivas prolongadas. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos no clínicos.

Efectos renales y hepáticos

La administración continua de dosis anestésicas más altas de metoxiflurano a ratas se ha asociado con la necrosis tubular renal y edema mitocondrial.

La administración repetida intermitente o continua, de concentraciones subanestésicas de metoxiflurano se ha asociado en algunas especies con cambios hepáticos limitados y habitualmente reversibles (metamorfosis grasa, ALT/AST elevada).

Después de 6 horas de inhalación continua de metoxiflurano durante 14 días consecutivos en ratas, los hallazgos renales se limitaron a una mínima vacuolación de los túbulos corticales y en el hígado, hubo una mínima/ligera expansión de vacuolación centrilobular del citoplasma (hepatocitos centrilobulares), lo que dio al citoplasma un aspecto espumoso.

Tras 90 minutos de inhalación continua de metoxiflurano durante 14 días consecutivos en perros, no se observaron resultados renales destacables y en el hígado hubo una acumulación mínima/ligera de glucógeno centrilobular.

Se notificaron niveles sin efecto adverso observado (NOAEL) de 396 mg/kg y 153 mg/kg en los mencionados estudios con ratas y perros, respectivamente. Los NOAEL en rata y perro representan un margen de exposición de 0,3 veces en función de los datos del AUC y un margen de exposición de 0,2 veces en función de los valores de $C_{m\acute{a}x}$, frente a la dosis clínica máxima propuesta de 6 mL en un día. Sin embargo, estos efectos renales y hepáticos se observaron con administraciones prolongadas y repetidas a lo largo de 14 días, por lo que las exposiciones totales son superiores a las previstas mediante el uso clínico normal del producto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Butilhidroxitolueno E321 (estabilizador).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Penthrox se presenta en los siguientes formatos:

- Un frasco con un precinto de seguridad (envase de 10)
- Pack combinado con un frasco de 3 ml de Penthrox, un inhalador Penthrox y una cámara de Carbón Activado (CA) (envase de 1 o 10).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tras cargar el inhalador Penthrox, volver a colocar la tapa en el frasco de Penthrox. Después de su uso, meter el inhalador Penthrox y el frasco utilizado en la bolsa de plástico facilitada, cerrarla y desecharla de forma responsable, siguiendo los requerimientos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82827

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 Julio 2018

Fecha de la última renovación: 11 Diciembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023