



# Koncernkontoret

## Läkemedelsrådet

### REGIONAL LÄKEMEDELSRIKTLINJE

Process 3.3.9  
 Skapad av LAG läkemedel akut vård,  
 VO Ambulans,  
 LPO PIVoT

Godkänd av Läkemedelsrådet  
 Gäller för Utförare av hälso- och sjukvård i  
 Region Skåne

Version 1  
 Dokument id L1SM3-02  
 Godkänt datum 2025-02-25  
 Gäller t.o.m. 2027-02-24

## Penthrox - metoxifluran 99,9%

Penthrox bedöms vara ett effektivt behandlingsalternativ vid kortvarig akut smärta, inklusive procedursmärta, som är säkert för användning på medverkande patient från 5 års ålder.

### 1 Dosering

En flaska (3 ml) självadministreras med den medföljande inhalatorn. Patienten ska om möjligt inhalera intermittent efter behov för att uppnå adekvat smärtlindring med lägsta effektiva dos. Vid kontinuerlig inhalation ger en flaska smärtlindring i cirka 25–30 minuter, vid intermittent användning kan det utsträckas till upp till cirka 1 timme. Vid behov kan ytterligare en flaska användas vid samma tillfälle. Maximal dos vid ett tillfälle är två flaskor/6 ml. Penthrox bör inte användas två på varandra följande dagar, och maximal dos under en vecka är 15 ml.

# Innehåll

Penthrox - metoxifluran 99,9%.....	1
1 Dosering.....	1
1.1 Absoluta kontraindikationer .....	3
1.2 Relativa kontraindikationer.....	3
1.3 Sövning med sevofluran .....	3
1.4 Dokumentation.....	3
2 Bakgrundsmaterial.....	4
2.1 Inledning.....	4
2.2 Indikationer .....	4
2.3 Risk för njur- och leverskada.....	5
2.4 Sövning med sevofluran.....	6
2.5 Användning på barn .....	7
2.6 Användning på gravida .....	8
2.7 Arbetsmiljö .....	8
3 Referenslista.....	9

## 1.1 Absoluta kontraindikationer

- Malign hypertermi.
- Överkänslighet mot metoxifluran eller andra fluorerade anestetika.
- Känd svår njursvikt (eGFR <45)
- Känd muskulär eller neuromuskulär sjukdom, till exempel myasteni, dystrofi med mera.

## 1.2 Relativa kontraindikationer

- Leversvikt (framför allt vid upprepade doser)
- Graviditet, särskilt i första trimestern
- Medvetandepåverkan
- Cirkulatorisk/respiratorisk svikt
- Samtidig användning med läkemedel/antibiotika som är kända för att ha en nefrotoxisk effekt.

## 1.3 Sövning med sevofluran

Vår bedömning är att patienter som erhållit Pentrox enligt gällande riktlinjer också kan sövas med sevofluran, utan ökad risk för njur- eller andra skador.

## 1.4 Dokumentation

Interaktionsrisker finns för alla läkemedel, här anser vi inte att Pentrox har en särställning. Given dos Pentrox ska ordineras och dokumenteras som vanligt på Retts-blad/i journal. Armbanden som för närvarande används för att markera given dos anser vi bör tas bort.

## 2 Bakgrundsmaterial

Nedan följer en genomgång av relevant vetenskaplig litteratur och nutida praxis gällande användandet av Pentrox.

### 2.1 Inledning

Metoxifluran är en anestesigas med analgetiska egenskaper som tillhör gruppen fluorerade anestetika. Substansen utvecklades kring mitten på 50-talet och användes därefter fram till mitten av 70-talet som anestesigas (Penthrane). Användningen av metoxifluran som anestesigas upphörde på 70-talet efter rapporter om dosrelaterad njurtubulär skada. Levertoxicitet till följd av höga anestesidoser av metoxifluran finns också beskrivet.

Den analgetiska effekten av metoxifluran i låg dos är väldokumenterad och det har använts extensivt som analgetika i Australien och Nya Zeeland sedan 1975, med i dagsläget cirka 9 miljoner givna doser. Det godkändes som analgetika under namnet Pentrox i EU 2015 och i Sverige 2018.

### 2.2 Indikationer

I Europa är Pentrox godkänt för akut lindring av måttlig till svår smärta vid trauma hos vuxna patienter. I Australien och Nya Zeeland är Pentrox även godkänt för barn från och med 5 års ålder och behandlingsindikation finns även för procedursmärta. Det finns studier som påvisar goda resultat vid användning av Pentrox som smärtlindring vid bland annat sårrevision, prostatabiopsi, koloskopi, benmärgsbiopsi och smärtlindring förlossningssmärta (Porter et al 2018).

## 2.3 Risk för njur- och leverskada

Som nämnts ovan vet man att metoxifluran i anestesidos kan ge njur- och leverskador. Det metaboliseras bland annat till fria fluoridjoner och risken för njurskada tros bero på ackumulation av dessa i njurtubuli. Risken att utveckla njurskada är dosberoende. Som anestesimedel orsakade metoxifluran i de då avsevärt högre använda doserna (40–60 ml) signifikant nefrotoxicitet, som fastställdes uppkomma vid serumnivåer av fluoridjoner över 40  $\mu\text{M}$ . En engångsdos om 3 ml metoxifluran producerar serumnivåer av fluoridjoner <10  $\mu\text{M}$ .

Leverskada efter användning av metoxifluran finns beskrivet men är mycket ovanligt efter administration i smärtstillande syfte. I de fall som finns beskrivna hade upprepade doser administrerats.

Det kan noteras att det i Storbritannien 2016–2018 genomfördes en PASS (Post Authorization Safety Study) där man konkluderade att risken för lever- och njurskada inte är större för patienter som behandlats med Pentrox än för de som erhållit konventionell smärtlindring (Qizilbash *et al* 2023).

## 2.4 Sövning med sevofloran

I samband med det europeiska godkännandet av Pentrox lyftes från anesthesiologiskt håll farhågor kring risken för njurskada vid sövning med sevofluran om patienten erhållit Pentrox i närtid. Det bakomliggande teoretiska resonemanget var:

1. Den renala toxicitet som observerades när metoxifluran användes som anestesimedel ansågs vara kopplad till bildningen av fluoridjoner vid metabolisering.
2. Även vid metabolisering av sevofluran bildas fluoridjoner.
3. Fluoridjonbildningen från metoxifluran och sevofluran är additiv och risken finns att kombinationen medför att en njurtoxisk koncentration uppnås, trots att metoxiflurandosen är väsentligt lägre än den som gavs vid anestesi.

Eftersom tillverkaren Galen Pharma inte hade data som motbevisade dessa farhågor tvingades man i produktresumén införa den rekommendation som fortfarande finns:

*”Det är tillrådligt att undvika användning av anestesi med sevofluran efter smärtlindring med metoxifluran, eftersom sevofluran ökar fluoridjonerna i serum och nefrotoxiciteten av metoxifluran är associerad med ökning av fluoridjoner i serum”*

Det finns alltså inga studier som tittat på risken för nefrotoxicitet vid administration av sevofloran i nära anslutning till administration av metoxifluran.

I Australien och Nya Zeeland, där man har lång erfarenhet av att använda Pentrox och även en tradition av att använda sevofluran för induktion och underhåll av generell anestesi, finns varken denna eller någon annan rekommendation kring kombinationen metoxifluran + sevofluran. I dessa länder används alltså sevofluran för anestesi utan förbehåll även om patienten erhållit Pentrox.

Vid granskning av litteraturen framkommer att nuvarande kunskapsläge kring fluoridjonkoncentrationer i detta sammanhang är mycket oklart – det saknas helt enkelt data. Någon tydlig koppling mellan fluoridjonkoncentrationen i serum och risken för njurskada tycks inte finnas. Gränsvärden som anges i samband med metoxifluran är 40–50  $\mu\text{M}$ . Men långa eller upprepade sövningar med sevofluran kan medföra att dessa gränsvärden överskrids flerfaldigt, över 200  $\mu\text{M}$  i vissa fall, utan att det leder till njurskador.

Enligt en teori kopplas njurtoxiciteten hos metoxifluran till att det, till skillnad från sevofluran, i större utsträckning metaboliseras intrarenalt (pga. fler CYP-isoenzymer) och att den intrarenala fluoridjonkoncentrationen spelar störst roll (*Kharasch et al 1995*). Om så är fallet blir det rimligen mycket svårt att göra en riskvärdering för njurskada baserat på summan av serumkoncentrationerna från metoxifluran respektive sevofluran.

## 2.5 Användning på barn

Pentrox är i nuläget inte godkänt för användning på barn i Europa, eftersom tillverkaren Galen Pharma inte ansökte om detta i samband med godkännandet. De data som finns från Australien/Nya Zeeland och från off-labelanvändning i Europa (inklusive Sverige) talar dock entydigt för att det vid användning på barn både är effektivt och riskfritt, under förutsättning att de kan medverka. Enligt uppgift från Galen Pharma har man dessutom nu gjort en studie inkluderande barn och en ansökan om europeiskt godkännande är inlämnad.

## 2.6 Användning på gravida

Penthrox är godkänt för användning på gravida och några fosterskadande effekter har inte påvisats. I likhet med vad som gäller för i stort sett alla läkemedel rekommenderas försiktighet vid administrering under graviditet, särskilt under den första trimestern. Det finns god erfarenhet av användning av Penthrox som överbryggande smärtlindring vid förlossning (i väntan på epiduralanestesi, i prehospital verksamhet).

## 2.7 Arbetsmiljö

Något angivet svenskt eller europeiskt gränsvärde för yrkesexponering för metoxifluran har inte hittats. I artikeln av Frangos (*Frangos et al 2016*) fastställer man ett nivågränsvärde (medelexponering över 8 timmar) på 15 ppm som säkert. Gjorda mätningar visar att vid normal användning exponeras personalen för nivåer i storleksordningen 50 gånger under detta gränsvärde, även i slutna utrymmen som till exempel ambulanser. Det kan noteras att den starka doft som metoxifluran har, och som upplevs som obehaglig av en del, är märkbar redan vid koncentrationer på 0,15 ppm, det vill säga 100 gånger lägre än gränsvärdet.



### 3 Referenslista

Abebe Y, Hetmann F, Sumera K, Holland M, Staff T. The effectiveness and safety of paediatric prehospital pain management: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2021;29(1):170.

Australian Therapeutic Goods Administration Approved Product Information for Pentrox. 2016 [PENTHROX methoxyflurane inhalation bottle \(43144\) | Therapeutic Goods Administration \(TGA\)](#)

Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, et al. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J*. 2014;31(8):613–8.

Frangos, J, Mikkonen A, Down C, Derivation of an occupational exposure limit for an inhalation analgesic methoxyflurane (Pentrox®). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 80 (2016) 210–225.

Hartshorn S, Dissmann P, Coffey F, Lomax M, Low-dose methoxyflurane analgesia in adolescent patients with moderate-to-severe trauma pain: a subgroup analysis of the STOP! study. *J Pain Res*. 2019; 12:689-700.

Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE, Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology*. 1995;82(3):689-699.

Kharasch ED, Thummel KE, Identification of cytochrome P450 2E1 as the predominant enzyme catalyzing human liver microsomal defluorination of sevoflurane, isoflurane, and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1993;79:795–807.

LiLi Enhet för rationell läkemedelsanvändning, Linköping. 2021  
Behandling med Metoxifluran till barn och ungdomar under 18 år

Mazze RI, Methoxyflurane revisited: tale of an anaesthetic from cradle to grave. *Anesthesiology*. 2006; 105:843–6.

New Zealand datasheet for Pentrox. 2017 [pentroxinh.pdf](#)

O'Rourke KM, McMaster S, Lust KM, A case of hepatitis attributable to repeated exposure to methoxyflurane during its use for procedural analgesia. *Med J Aust.* 2011;194(8):423-424.

Pentrox 99.9%, 3mL inhalation vapour, liquid Summary of Product Characteristics (SmPC), Sweden, 2022.

Pentrox 99.9%, 3mL inhalation vapour, liquid HCP Administration Guide, Sweden, September 2021.

Porter KM, Dayan AD, Dickerson S, Middleton PM, The role of inhaled methoxyflurane in acute pain management. *Open Access Emerg Med.* 2018; 10:149-164.

Pyle A, Kelty E, Sanfilippo F, Murray K, Preen D, Prevalence and Perinatal Outcomes Following In Utero Exposure to Prehospital Emergency Methoxyflurane: A 17-Year Retrospective Cohort Study. *Paediatr Drugs.* 2022;24(5):547-554.

Qizilbash N, Kataria H, Jarman H et al. Real-world safety of methoxyflurane analgesia in the emergency setting: a comparative hybrid prospective-retrospective post-authorisation safety study. *BMC Emerg Med.* 2023;23(1):100.