

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Agilus 120 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 120 mg dantrolennatrij hemiheptahidrata.

Nakon rekonstitucije s 20 ml vode za injekcije, jedan mililitar otopine sadrži 5,3 mg dantrolennatrij hemiheptahidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 3530 mg hidroksipropilbetadeksa i 6,9 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju.

Žutonarančasti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

U kombinaciji s odgovarajućim potpornim mjerama, Agilus je indiciran za liječenje maligne hipertermije u odraslih i djece svih dobnih skupina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Agilus potrebno je započeti čim se posumnja na malignu hipertermijsku krizu, koja se karakteristično manifestira ukočenošću mišića, metaboličkom acidozom i/ili brzim povećanjem tjelesne temperature.

Doziranje

Agilus treba brzo primijeniti intravenskom injekcijom u početnoj dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

Sve dok traju glavni klinički simptomi, tj. tahikardija, hipoventilacija, stalno snižen pH (potrebno je praćenje pH i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida ($p\text{CO}_2$)) i hipertermija, treba ponavljati bolusnu injekciju od 2,5 mg/kg svakih 10 minuta sve dok se ne dođe do poboljšanja fizioloških i metaboličkih poremećaja (vidjeti dio 5.1). Ako se razmatra kumulativna doza od 10 mg/kg ili više, potrebno je preispitati dijagnozu maligne hipertermije.

Sljedeća tablica prikazuje primjere doziranja na temelju broja bočica potrebnih za početnu dozu od 2,5 mg/kg koja se mora odmah primijeniti brzom injekcijom:

Tablica 1. Primjeri doziranja

Primjeri doziranja prema tjelesnoj težini za postizanje početne doze od 2,5 mg/kg za odrasle i djecu				
Broj bočica koje treba pripremiti^a	Raspon tjelesne težine	Primjer preporuke za doziranje		
		Tjelesna težina	Doza koju treba primijeniti	Volumen za primjenu^a
1	Do 48 kg	3 kg	7,5 mg	1,4 ml
		6 kg	15 mg	2,8 ml
		12 kg	30 mg	5,6 ml
		24 kg	60 mg	11,3 ml
		48 kg	120 mg	22,6 ml
2	Od 49 kg do 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Od 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aUkupni volumen jedne rekonstituirane bočice iznosi 22,6 ml.

^bZa sve tjelesne težine, početna doza i sve ponovljene doze ne smiju prelaziti 300 mg, odnosno 2,5 bočica.

Liječenje rekrudescencije (ponovnog javljanja)

Treba napomenuti da se hipermetaboličke značajke maligne hipertermije mogu ponovno javiti u roku od 24 sata nakon početnog povlačenja. Ako se pojavi rekrudescencija, Agilus treba ponovno primijeniti u dozi od 2,5 mg/kg svakih 10 minuta dok se znakovi maligne hipertermije ponovno ne povuku. Isti parametri korišteni za praćenje metaboličkih poremećaja i titraciju doza u početnoj epizodi vrijede i za liječenje rekrudescencije.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebna prilagodba doze.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Svaku bočicu treba pripremiti dodavanjem 20 ml vode za injekcije i potom protresti dok se prašak ne otopi. Rekonstituirani lijek Agilus žutonarančasta je otopina s konačnim volumenom od 22,6 ml.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena lijeka Agilus u liječenju maligne hipertermijske krize nije zamjena za druge potporne mjere. One se moraju individualno nastaviti u različitim oblicima.

Neophodan je oprez ako se pojave simptomi hiperkalemije (mišićna paraliza, promjene na elektrokardiogramu, bradikardijske aritmije) ili u slučajevima već postojeće hiperkalemije (bubrežna insuficijencija, intoksikacija digoksinom itd.), jer je u ispitivanjima na životinjama dokazano povećanje kalija u serumu kao rezultat istodobne primjene dantrolena i verapamila. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Agilus i blokatora kalcijevih kanala (vidjeti dio 4.5).

Agilus je namijenjen samo za intravensku primjenu. Zbog visoke pH vrijednosti otopine (pH 9,5) mora se izbjegavati ekstravaskularna injekcija jer može dovesti do nekroze tkiva. Zbog rizika od vaskularne okluzije, moraju se izbjegavati intraarterijske injekcije.

Potrebno je izbjegavati prolijevanje otopine po koži. Ako otopina dospije na kožu, mora se ukloniti s dovoljno vode (vidjeti dio 6.6).

Tijekom terapije dantrolenom može doći do oštećenja jetre. To je uočeno kod peroralne primjene tijekom duljeg razdoblja, a može dovesti do smrtonosnog ishoda.

Pomoćne tvari

Hidroksipropilbetadeks

Lijek Agilus sadrži 3530 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) u jednoj bočici, što odgovara 156,2 mg/ml u rekonstituiranoj otopini. Hidroksipropilbetadeks povećava topljivost dantrolena i time smanjuje vrijeme pripreme i volumen tekućine.

Hidroksipropilbetadeks je povezan s ototoksičnošću u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3); a neki slučajevi oštećenja sluha uočeni su u ispitivanjima u drugim kliničkim uvjetima. Primijećeni su slučajevi oštećenja sluha pri izloženosti hidroksipropilbetadeksu u koncentracijama usporedivim s onim kod višeg raspona preporučenih doza lijeka Agilus. U većini slučajeva oštećenje sluha bilo je prolazno i slabog do blagog intenziteta. Za bolesnike kojima su potrebne visoke doze lijeka Agilus (iznad 10 mg/kg) potrebno je preispitati dijagnozu (vidjeti dio 4.2).

Ovaj potencijalni rizik može biti posebno zabrinjavajući u bolesnika s povećanim rizikom od gubitka sluha, npr. ponavljajuće/kronične infekcije uha.

Očekuje se da će izloženost hidroksipropilbetadeksu iz lijeka Agilus biti veća u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Potencijalni rizici povezani s hidroksipropilbetadeksom mogu biti veći u tih bolesnika.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 6,9 mg natrija po bočici, što odgovara 0,345 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Izolirani slučajevi i ispitivanja na životinjama ukazuju na interakciju između dantrolena i blokatora kalcijevih kanala, kao što su verapamil i diltiazem, što se očituje u vidu zatajenja srca. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Agilus i blokatora kalcijevih kanala (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena lijeka Agilus s nedepolarizirajućim mišićnim relaksansima, kao što je vekuronij, može pojačati njihov učinak.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni dantrolena u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Nakon intravenske terapije dantrolenom zabilježena je postporođajna atonija maternice. Rizik od sindroma hipotoničnog novorođenčeta zabilježen je i kada je intravenski dantrolen primijenjen majci tijekom carskog reza. Dantrolen prolazi kroz posteljicu i smije se koristiti tijekom trudnoće samo kada potencijalna korist nadmašuje mogući rizik za majku i dijete.

Dojenje

Nema dostupnih informacija o primjeni dantrolena tijekom dojenja. Prema sigurnosnom profilu, rizik za dojenče ne može se isključiti jer se dantrolen izlučuje u majčino mlijeko. Stoga je potrebno prekinuti dojenje tijekom primjene lijeka Agilus. Na temelju poluvijeka eliminacije dantrolena, dojenje se može ponovno započeti 60 sati nakon posljednje doze.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima dantrolena na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu primijećeni štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Agilus značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer može dovesti do slabosti skeletnih mišića, omaglice i ošamućenosti. Budući da neki od ovih simptoma mogu potrajati i do 48 sati, bolesnici ne smiju upravljati vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Agilus je relaksant skeletnih mišića. Najčešće prijavljivani štetni događaj kod intravenske primjene dantrolena je slabost skeletnih mišića, a povezana je s ovim načinom djelovanja.

Opazene nuspojave povezane su s dantrolenom i njegovim formulacijama za akutnu intravensku primjenu i za kroničnu peroralnu primjenu. Neke od navedenih nuspojava mogu se primijetiti i kao posljedica same maligne hipertermijske krize. Nuspojave su prikazane u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su definirane kako slijedi:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato: učestalost ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Tablica 2: Popis nuspojava lijeka

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave lijeka
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Preosjetljivost, anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane ^a	Nepoznato	Hiperkalemija
Poremećaji živčanog sustava	Nepoznato	Omaglica, somnolencija, napadaji, dizartrija, glavobolja
Poremećaji oka	Nepoznato	Poremećaj vida
Srčani poremećaji ^a	Nepoznato	Zatajenje srca, bradikardija, tahikardija
Krvožilni poremećaji	Nepoznato	Tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Nepoznato	Respiratorno zatajenje, respiratorna depresija
Poremećaji probavnog sustava	Nepoznato	Bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, gastrointestinalno krvarenje, proljev, disfagija
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato	Žutica ^b , hepatitis ^b , poremećaji u funkciji jetre, zatajenje jetre uključujući smrtni ishod ^b , bolesti jetre uslijed idiosinkrazije ili preosjetljivosti

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Urtikarija, eritem, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Nepoznato	Slabost mišića, umor mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava ^a	Nepoznato	Kristaluriya
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato	Hipotonus maternice
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato	Umor, reakcija na mjestu primjene, astenija

^aOve nuspojave primijećene su u nekliničkim ispitivanjima.

^bOve nuspojave primijećene su kod kroničnog peroralnog liječenja.

Pedijatrijska populacija

Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti ista kao i u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Maligna hipertermija je hitna situacija u kojoj može biti potrebna brza injekcija visoke doze lijeka Agilus (vidjeti dio 4.2).

Dantrolen djeluje kao mišićni relaksans. Može doći do teške slabosti mišića što za posljedicu može imati respiratornu depresiju. Stoga je u slučajevima nehotičnog predoziranja potrebno primijeniti simptomatske i opće potporne mjere.

Vrijednost dijalize kod predoziranja dantrolenom nije poznata. Ne postoji specifičan antidot za dantrolen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: mišićni relaksansi, lijekovi s izravnim djelovanjem, ATK oznaka: M03CA01.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Dantrolen je relaksans skeletnih mišića koji se veže za rijanodinski receptor-1 (RYR1) i suprimira oslobađanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma (SR). Dantrolen malo ili nimalo utječe na kontrakciju srčanog mišića, osim možda pri većim dozama. U slučaju visokih intravenskih doza uočen je prolazni nekonzistentni depresorni učinak na gastrointestinalne glatke mišiće.

RYR1 djeluje kao kanal kalcijevih iona (Ca^{2+}) koji se nalazi na SR-u skeletnog mišića i kada se aktivira dovodi do kontrakcije mišića. U osoba podložnih malignoj hipertermiji funkcija RYR1 se poremeti uslijed okidača kao što su volatilni anestetici i/ili suksinilkolin i ne dolazi do repolarizacije, što dovodi do nekontroliranog oslobađanja Ca^{2+} iz SR-a. Posljedični porast sarkoplazmatskog Ca^{2+} uzrokuje trajnu kontrakciju mišića i prekomjernu stimulaciju aerobnog i anaerobnog metabolizma što

rezultira povećanom potrošnjom kisika i adenozin trifosfata, metaboličkom acidozom i stvara toplinu, što zajedno stvara hipermetaboličko stanje s posljedičnom hipertermijom. Dantrolen se veže na RYR1 i stabilizira ga u stanju mirovanja, čime suprimira oslobađanje Ca^{2+} iz SR-a i zaustavlja metaboličku kaskadu. Terapija dantrolenom može djelovati samo kada Ca^{2+} još nije u potpunosti ispražnjen iz SR-a, tj. dantrolen treba upotrijebiti što je prije moguće, pod uvjetom da je perfuzija mišića još uvijek adekvatna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost dantrolena dobro je utvrđena. Procjena poznatih i potencijalnih rizika kod intravenskog dantrolena temelji se također na podacima nakon stavljanja lijeka u promet. Objavljena ispitivanja u zdravih dobrovoljaca pružaju dodatne podatke o sigurnosti.

U svjesnih zdravih ispitanika ($n = 12$) utvrđeno je da se depresorni učinak na kontrakcijsku napetost mišića stabilizira u roku od 2-3 minute nakon ponovljenih intravenskih bolusnih doza od 0,1 mg/kg dantrolena svakih 5 minuta. Nije bilo povrata napetosti prije sljedeće doze. Pokazalo se da doza od 2,5 mg/kg proizvodi maksimalni odgovor u mišićima.

Nisu provedena klinička ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti lijeka Agilus. Dvodijelno, djelomično randomizirano, otvoreno ispitivanje relativne bioraspodjelivosti jednokratne doze lijeka Agilus naspram 20 mg intravenskog dantrolena provedeno je u zdravih odraslih dobrovoljaca ($n = 21$). Nuspojave prijavljene u ispitivanju za oba lijeka bile su u skladu s poznatim mehanizmom djelovanja dantrolena kao relaksansa skeletnih mišića i u skladu s postojećom literaturom.

U objavljenim serijama slučajeva brža primjena dantrolena povezana je s poboljšanim ishodima. U ispitivanju relativne bioraspodjelivosti, srednje vrijeme potrebno za rekonstituciju 1 bočice lijeka Agilus (120 mg) i 1 bočice od 20 mg intravenskog dantrolena iznosilo je 50 sekundi, odnosno 90 sekundi.

U laboratorijskom simulacijskom ispitivanju cjelokupnog postupka pripreme/primjene bočice, prosječno vrijeme potrebno za pripremu i primjenu 1 bočice lijeka Agilus (120 mg) i 1 bočice od 20 mg intravenskog dantrolena bilo je kako slijedi:

- Kanila za odrasle: 1 minuta i 53 sekunde, odnosno 3 minute
- Pedijatrijska kanila: 1 minuta i 57 sekundi, odnosno 4 minute i 2 sekunde

Procjenjuje se da se rekrudescencija javlja u 10-15 % bolesnika s malignom hipertermijom i vjerojatnije je da će se pojaviti u teškim slučajevima u kojima su za kontrolu početne reakcije potrebne veće doze dantrolena.

U retrospektivnom pregledu i analizi studija slučajeva koje su sadržavale odgovarajuće podatke, u razdoblju između 1979. i 2020. godine, 116 odraslih bolesnika (18 godina i više) primalo je dantrolen kao terapiju za malignu hipertermiju. 112 (97 %) tih bolesnika je preživjelo. Medijan primijenjene terapijske doze bio je 2,4 mg/kg, a u većine bolesnika (58 %) terapijska doza od 2,5 mg/kg bila je dovoljna za rješavanje epizode maligne hipertermije (MH). U 87 % bolesnika terapijske doze nisu prelazile 5 mg/kg, a u 95 % bolesnika doze nisu prelazile 10 mg/kg.

Pedijatrijska populacija

U retrospektivnom pregledu i analizi studija slučajeva koje su sadržavale odgovarajuće podatke, u razdoblju između 1979. i 2020. godine, 91 pedijatrijski bolesnik (u dobi između < 1 mjeseca i 18 godina) primao je dantrolen kao terapiju za malignu hipertermiju. Preživjelo je 87 (96 %) tih bolesnika. Medijan primijenjene terapijske doze bio je sličan u svim pedijatrijskim dobnim skupinama, tj. u rasponu od 2 do 3 mg/kg, a u većine bolesnika (59 %) terapijska doza od 2,5 mg/kg bila je dovoljna za rješavanje epizode MH. U 89 % bolesnika terapijske doze nisu prelazile 5 mg/kg, a u 98 % bolesnika doze nisu prelazile 10 mg/kg.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U svjesnih zdravih ispitanika ($n = 12$), nakon intravenske primjene dantrolena u dozi od 2,4 mg/kg zabilježena je maksimalna koncentracija ($C_{\max}$) u punoj krvi od 4,2 $\mu\text{g/ml}$, čime je blokirano do 75 % kontrakcije skeletnih mišića. U bolesnika sa suspektom ili dokazanom malignom hipertermijom ($n = 6$) koji su primili profilaktičko liječenje dantrolenom 2,5 mg/kg intravenski, prijavljene vrijednosti $C_{\max}$ kretale su se između 4,3 i 6,5 $\mu\text{g/ml}$.

Distribucija

Dantrolen se reverzibilno veže na albumin u plazmi. U ljudskoj plazmi *in vitro* pri koncentraciji lijeka Agilus od 6 $\mu\text{g/ml}$, dantrolen je bio 94,9 % vezan za proteine. Nakon jednokratne intravenske doze lijeka Agilus od 120 mg u zdravih dobrovoljaca, volumen distribucije iznosio je 49,2 l.

Biotransformacija

Metabolizam u jetri odvija se putem mikrosomalnih enzima i putem 5-hidroksilacije na hidantoinskom prstenu i putem redukcije nitro skupine u amino uz naknadnu acetilaciju. Metabolit 5-hidroksidantrolen ima sličnu aktivnost kao i dantrolen u nepromijenjenom obliku, dok acetamino-dantrolen nema učinak mišićnog relaksansa.

Eliminacija

U kliničkom ispitivanju lijeka Agilus provedenom u zdravih dobrovoljaca, poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) dantrolena bilo je između 9-11 sati nakon jedne intravenske doze od 60 i 120 mg.

Izlučivanje je uglavnom putem bubrega i žuči, pri čemu se izlučivanje putem bubrega odvija, čak i pri dugotrajnoj primjeni, u omjeru 79 % 5-hidroksidantrolena, 17 % acetilaminodantrolena i 1 do 4 % nepromijenjenog dantrolena. Bubrežni klirens (5-OH-dantrolen) iznosi 1,8 do 7,8 l/h.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil dantrolena zabilježen u jednom kliničkom ispitivanju u djece koja su primala dozu od 2,4 mg/kg bio je sličan onome opaženom u odraslih. $T_{1/2}$ u djece ($n = 10$) u dobi od 2 do 7 godina predviđene za manji elektivni kirurški zahvat iznosio je oko 10 sati. Nisu utvrđeni nikakvi specifični pedijatrijski (bilo koja dobna skupina) sigurnosni problemi u usporedbi s odraslom populacijom.

Hidroksipropilbetadeks

Hidroksipropilbetadeks, sastojak lijeka Agilus, izlučuje se u nepromijenjenom obliku bubrežnom filtracijom, s kratkim poluvijekom između 1 i 2 sata, što je zabilježeno u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subakutna i kronična toksičnost

Ispitivanje intravenske primjene ponovljenih doza lijeka Agilus u trajanju od 14 dana provedeno je u štakora pri dozama od 2,5 mg/kg/dan (73,5 mg/kg/dan hidroksipropilbetadeksa i 8,3 mg/kg/dan PEG 3350) i 10 mg/kg/dan (294,2 mg/kg/dan hidroksipropilbetadeksa i 33 mg/kg/dan PEG 3350). Doza pri najvišoj koncentraciji bez štetnih učinaka (engl. *no adverse effect level*, NOAEL) bila je doza od 2,5 mg/kg/dan za Agilus (ekvivalentna doza dantrolena u ljudi iznosi 0,4 mg/kg/dan). Učinci na bubrege primijećeni su pri ponovljenoj primjeni u skupini koja je primala 10 mg/kg/dan (ekvivalentna doza dantrolena za ljude iznosi 1,6 mg/kg/dan), kao i u kontrolnoj skupini koja je primala isti volumen pomoćnih tvari. Stoga su učinci na bubrege bili povezani s poznatim toksičnim učinkom hidroksipropilbetadeksa na vakuolizaciju epitelnih stanica bubrežnih tubula u mužjaka i ženki štakora

te povećanu incidenciju vakuoliziranih alveolarnih makrofaga u mužjaka štakora, ali su bili niskog stupnja. Ti su učinci u skladu s dobro utvrđenim reverzibilnim učinkom terapijske skupine povezanim s primjenom pomoćne tvari hidroksipropilbetadeksa kada se kronično daje glodavcima. U ovom ispitivanju nisu ispitivane slušne funkcije/ototoksičnost.

U ispitivanjima kronične toksičnosti na štakorima, psima i majmunima, peroralna primjena dantrolena u dozi većoj od 30 mg/kg/dan (ekvivalentna doza za ljude 4,8 te 16,7 odnosno 9,7 mg/kg/dan) tijekom 12 mjeseci dovela je do smanjenja rasta ili povećanja tjelesne težine. Uočeni su hepatotoksični učinci i moguća opstrukcija bubrega, koji su bili reverzibilni. Relevantnost ovih nalaza za akutnu intravensku primjenu dantrolena u liječenju maligne hipertermije u ljudi nije utvrđena.

Mutagenost

Dantrolen je pokazao pozitivne rezultate u Amesovom testu s bakterijom *S. typhimurium*, u prisutnosti i odsutnosti metaboličkog sustava jetre.

Karcinogenost

Primjena dantrolennatrija putem hrane u štakora, u dozama od 15, 30 i 60 mg/kg/dan (ekvivalentna doza za ljude iznosi 2,4 te 4,8 i 9,7 mg/kg/dan) do 18 mjeseci, rezultirala je povećanjem incidencije benignih limfatičkih neoplazmi jetre pri najvišoj razini doze, a samo u ženki povećanjem tumora dojke.

U 30-mjesečnom ispitivanju u Sprague-Dawley štakora kojima se dantrolen davao putem hrane, najviša razina doze dovela je do smanjenja vremena do nastanka neoplazme mliječnih žlijezda. Ženke štakora pri najvišoj razini doze pokazale su povećanu incidenciju jetrenih limfangioma i jetrenih angiosarkoma.

U 30-mjesečnom ispitivanju na štakorima Fischer-344 primijećeno je smanjenje vremena do nastanka tumora dojke i testisa povezano s dozom.

Relevantnost ovih podataka za kratkoročnu intravensku primjenu dantrolena u liječenju maligne hipertermije u ljudi nije utvrđena.

Reproduktivna toksikologija

U odraslih mužjaka i ženki štakora i skotnih ženki kunića, oralne formulacije dantrolena do postignute oralne doze od 45 mg/kg/dan (ekvivalentna doza za ljude 7,3 odnosno 14,5 mg/kg/dan) nisu imale štetnih učinaka na plodnost štakora ili opću reproduktivnu sposobnost, ali su u skotnih kunića doze od 45 mg/kg/dan od 6. do 18. gestacijskog dana dovele do povećanog stvaranja jednostranih ili bilateralnih prekobrojnih rebra u mladunčadi.

Hidroksipropilbetadeks

Postoje dokazi o ototoksičnosti izazvanoj hidroksipropilbetadeksom u nekoliko nekliničkih vrsta nakon jednokratnog i ponovljenog supkutanog doziranja. U štakora (najosjetljivija vrsta na ototoksičnost hidroksipropilbetadeksa) doza od 2000 mg/kg blizu je kritične doze za izazivanje značajnog gubitka sluha i oštećenja pužnice nakon supkutane primjene. Doze veće od 2000 mg/kg uzrokuju značajna oštećenja stanica s dlačicama i potpuno poništavaju otoakustične emisije uzrokovane distorzijom, dok niže doze imaju relativno mali učinak na funkcionalne i strukturne mjere. U analizama literaturnih podataka nije zabilježena ototoksičnost doze od 500 do 1000 mg/kg kod štakora. Relevantnost ovih nalaza za izloženost ljudi hidroksipropilbetadeksu nije jasna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Hidroksipropilbetadeks
Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Nakon rekonstitucije

Rekonstituiranu otopinu treba upotrijebiti u roku od 24 sata.

Rekonstituirana otopina mora biti zaštićena od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C i ne čuvati u hladnjaku.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni nakon rekonstitucije dokazana je tijekom 24 sata na 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirani lijek treba odmah primijeniti, osim ako način otvaranja/rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne smiju biti dulji od 24 sata na 25 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorena bočica ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica (staklo tipa I) s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s kapicom.

Veličine pakiranja: 6 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Svaku bočicu treba rekonstituirati dodavanjem 20 ml vode za injekcije i potom protresati približno 1 minutu prije provjere na prisutnost čestica. Možda će biti potrebno dodatno protresanje. Rekonstituirana otopina treba biti žutonarančaste boje i bez čestica. Volumen rekonstituirane otopine u bočici iznosi 22,6 ml.

Rekonstituirana otopina lijeka Agilus ne smije se miješati s drugim otopinama niti davati putem istog venskog pristupa (vidjeti dio 6.2).

Potrebno je izbjegavati prolijevanje otopine po koži. Ako otopina dospije na kožu, mora se ukloniti s dovoljno vode (vidjeti dio 4.4).

Ovaj lijek je samo za jednokratnu uporabu i svu preostalu rekonstituiranu otopinu treba baciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1805/001
EU/1/24/1805/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Agilus 120 mg prašak za otopinu za injekciju
dantrolennatrij hemiheptahidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 120 mg dantrolennatrij hemiheptahidrata.
Nakon rekonstitucije, jedan mililitar otopine sadrži 5,3 mg dantrolennatrij hemiheptahidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: hidroksipropilbetadeks, makrogol (E1521).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju

6 bočica

10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Bacite svu preostalu rekonstituiranu otopinu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Neotvorenu bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Rekonstituirana otopina mora biti zaštićena od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C i ne čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1805/001
EU/1/24/1805/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Agilus 120 mg prašak za otopinu za injekciju
dantrolennatrij hemiheptahidrat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 120 mg dantrolennatrij hemiheptahidrata.
Nakon rekonstitucije, jedan mililitar otopine sadrži 5,3 mg dantrolennatrij hemiheptahidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži: hidroksipropilbetadeks, makrogol (E1521).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za injekciju.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije.
Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Bacite svu preostalu rekonstituiranu otopinu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Neotvorenu bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Rekonstituirana otopina mora biti zaštićena od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C i ne čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1805/001
EU/1/24/1805/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nije primjenjivo.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Agilus 120 mg prašak za otopinu za injekciju dantrolennatrij hemiheptahidrat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu jer sadrži Vama važne podatke.

Ovaj lijek se koristi u hitnim situacijama i liječnik će odlučiti je li Vam potreban.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Agilus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Agilus
3. Kako se Agilus primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Agilus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Agilus i za što se koristi

Agilus sadrži dantrolennatrij. To je vrsta lijeka koji se naziva mišićni relaksans s izravnim djelovanjem. Veže se za ciljno mjesto unutar mišićnih stanica i pomaže mišićima tijela da se opuste kada postanu pretjerano stimulirani.

U kombinaciji s odgovarajućim potpornim mjerama, lijek se upotrebljava za liječenje maligne hipertermije u odraslih i djece svih dobnih skupina. Maligna hipertermija je životno ugrožavajuće hitno stanje u kojem su skeletni mišići tijela pretjerano stimulirani i ne mogu se opustiti. To može dovesti do vrlo brzog povećanja tjelesne temperature i/ili nakupljanja otpadnih tvari u tijelu (metabolička acidoza), što može spriječiti pravilno funkcioniranje vitalnih organa.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Agilus

Ne smijete primiti Agilus

- ako ste alergični na dantrolennatrij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Vjerojatno ste primili ovaj lijek prije nego što ste pročitali ovu uputu.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri ako:

- trenutno uzimate lijekove za visoki krvni tlak ili anginu pectoris koji se zovu „blokatori kalcijevih kanala“. Uzimanje ovih lijekova u isto vrijeme kad i lijeka Agilus može povećati količinu kalija u krvi, što može uzrokovati nepravilne srčane ritmove ili nemogućnost pomicanja nekih mišića.
- ako se lijek prolije po Vašoj koži – treba ga isprati vodom.

Oštećenje jetre uočeno je u bolesnika izloženih dugotrajnoj primjeni dantrolennatrija koji se uzimao kroz usta (peroralno). Obavijestite svog liječnika ako mislite da imate simptome oštećenja jetre (npr. ako Vam koža i oči izgledaju žućkasto ili ako imate bol u trbuhu i oticanje).

Drugi lijekovi i Agilus

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Sljedeći lijekovi mogu utjecati na način na koji Agilus djeluje ili Agilus može utjecati na način na koji oni djeluju:

- lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka i angine pektoris koji se nazivaju „blokatorima kalcijevih kanala“, kao što su verapamil ili diltiazem, mogu dovesti do zatajenja srca ako se primjenjuju istodobno s lijekom Agilus (pogledajte upozorenja i mjere opreza).
- mišićni relaksansi, kao što je vekuronij, mogu pojačati opuštajući učinak lijeka Agilus na mišiće ako se daju istodobno.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego primite ovaj lijek, ako ste u mogućnosti.

Trudnoća

Agilus se neće primjenjivati ako ste trudni, osim ako to nije neophodno. Nakon što primite Agilus, mišići maternice mogu postati slabi. Ako primite Agilus tijekom carskog reza, u Vašeg novorođenčeta se može pojaviti slabost mišića.

Dojenje

Ne smijete dojit dok primite Agilus ili 60 sati nakon posljednje doze. Obavijestite svog liječnika ako dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon što ste primili Agilus, mišići Vaših ruku i nogu mogu biti slabi, a možete imati i osjećaj omaglice ili ošamućenosti. Ti učinci mogu trajati do 48 sati nakon što primite Agilus. Nemojte voziti ili upravljati strojevima tijekom tog vremena.

Agilus sadrži ciklodekstrin i natrij

Ovaj lijek sadrži 3530 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrin) u jednoj bočici, što odgovara 156,2 mg/ml u rekonstituiranoj otopini.

Obavijestite svog liječnika ako ste u prošlosti imali problema sa sluhom, npr. ako ste skloni infekcijama uha. Slučajevi oštećenja sluha primijećeni su kod bolesnika koji su primali hidroksipropilbetadeks za druga stanja, u dozama višim od onih kod preporučenih doza lijeka Agilus. Ovo oštećenje sluha općenito je kratkotrajno i blago izraženo. Za bolesnike kojima su potrebne visoke doze lijeka Agilus (iznad 10 mg/kg) terapija će se ponovno procijeniti zbog ovog rizika.

Potencijalni rizik povezan s hidroksipropilbetadeksom može se povećati ako bubrezi ne rade ispravno.

Ovaj lijek sadrži 6,9 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To je manje od 0,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako se Agilus primjenjuje

Ovu injekciju daje zdravstveni radnik u venu. Doza lijeka Agilus koju primite ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Doza će se ponavljati svakih 10 minuta dok se simptomi ne poboljšaju. Ako se Vaši simptomi ne poprave nakon primanja lijeka, liječnik može preispitati Vašu dijagnozu i razmotriti druge načine

liječenja. Ako dođe do relapsa (povratka simptoma), zdravstveni radnik će Vam ponovno ubrizgati lijek Agilus.

Ako ste primili previše lijeka Agilus

Ako ste primili više lijeka Agilus nego što ste trebali, mogu se pojaviti nuspojave. Može doći do teške slabosti mišića, što može utjecati na Vaše disanje. Liječnik će Vas pomno nadzirati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Primijećeno je da su sljedeće nuspojave povezane s djelatnom tvari lijeka Agilus;

Učestalost niže navedenih nuspojava nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Ozbiljne nuspojave – liječnik će Vam odmah prestati davati Agilus

- iznenadna, teška alergijska reakcija s otežanim disanjem, oticanje, ošamućenost, ubrzani otkucaji srca, znojenje i gubitak svijesti (anafilaktička reakcija)

Ostale nuspojave

Primijećeno je da su sljedeće nuspojave povezane s djelatnom tvari lijeka Agilus:

- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- visoke razine kalija u krvi (hiperkalemija), što može uzrokovati umor, slabost mišića, mučninu i poremećaje srčanog ritma
- omaglica, omamljenost, napadaj, poteškoće u govoru (dizartrija), glavobolja
- promijenjen vid
- zatajenje srca, usporen rad srca (bradikardija), ubrzan rad srca (tahikardija)
- upala u veni koja dovodi do stvaranja krvnog ugruška i začepljenja (tromboflebitis)
- otežano disanje (zatajenje disanja), disanje koje je presporo i plitko (respiratorna depresija)
- bol u trbuhu (bol u abdomenu), mučnina, povraćanje, krvarenje u crijevima i želucu sa simptomima krvi u stolici ili povraćenom sadržaju (gastrointestinalno krvarenje), proljev, otežano gutanje (disfagija)
- žutilo očiju i kože (žutica)*, upala jetre (hepatitis)*, zatajenje jetre koje može biti smrtonosno*, promjene u krvnim pretragama jetrene funkcije, bolest jetre zbog nepoznatog uzroka ili alergijske reakcije
- osip koji svrbi (koprivnjača), crvenilo kože (eritem), prekomjerno znojenje (hiperhidroza)
- slabost mišića, umorni mišići
- kristalne čestice u urinu (kristaluriya)
- slabe kontrakcije pri porodu (hipotonus maternice)
- osjećaj zamora (umor), opća slabost (astenija), reakcije na mjestu injiciranja

*Ove nuspojave primijećene su u situacijama kada se dantrolen uzimao kroz usta tijekom dugog razdoblja.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti

izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Agilus

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj će se lijek čuvati u bolnici, a ove su upute namijenjene samo zdravstvenom osoblju.

Neotvorena bočica: ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirana otopina: Upotrijebiti u roku od 24 sata. Rekonstituirana otopina mora biti zaštićena od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C i ne čuvati u hladnjaku.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Samo za jednokratnu uporabu. Bacite svu preostalu rekonstituiranu otopinu.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Agilus sadrži

Djelatna tvar je dantrolennatrij hemiheptahidrat.

Jedna bočica sadrži 120 mg dantrolennatrij hemiheptahidrata. Nakon rekonstitucije s 20 ml vode za injekcije, jedan mililitar otopine sadrži 5,3 mg dantrolennatrij hemiheptahidrata.

Drugi sastojci su hidroksipropilbetadeks (ciklodekstrin) i makrogol (E1521). Pogledajte dio 2 „Agilus sadrži ciklodekstrin i natrij“.

Kako Agilus izgleda i sadržaj pakiranja

Staklene bočice, s gumenim čepom i zatvaračem, sadrže 120 mg žutonarančastog praška za otopinu za injekciju.

Pakiranje sa 6 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Agilus potrebno je započeti čim se posumnja na malignu hipertermijsku krizu, koja se karakteristično manifestira ukočenošću mišića, metaboličkom acidozom i/ili brzim povećanjem tjelesne temperature.

Doziranje

Agilus treba brzo primijeniti intravenskom injekcijom u početnoj dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

Sve dok traju glavni klinički simptomi, tj. tahikardija, hipoventilacija, stalno snižen pH (potrebno je praćenje pH i parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida ($p\text{CO}_2$)) i hipertermija, treba ponavljati bolusnu injekciju od 2,5 mg/kg svakih 10 minuta sve dok ne dođe do poboljšanja fizioloških i metaboličkih poremećaja. Ako se razmatra kumulativna doza od 10 mg/kg ili više, potrebno je preispitati dijagnozu maligne hipertermije.

Sljedeća tablica prikazuje primjere doziranja na temelju broja bočica potrebnih za početnu dozu od 2,5 mg/kg koja se mora odmah primijeniti brzom injekcijom:

Tablica 1: Primjeri doziranja

Primjeri doziranja prema tjelesnoj težini za postizanje početne doze od 2,5 mg/kg za odrasle i djecu				
Broj bočica koje treba pripremiti^a	Raspon tjelesne težine	Primjer preporuke za doziranje		
		Tjelesna težina	Doza koju treba primijeniti	Volumen za primjenu^a
1	Do 48 kg	3 kg	7,5 mg	1,4 ml
		6 kg	15 mg	2,8 ml
		12 kg	30 mg	5,6 ml
		24 kg	60 mg	11,3 ml
		48 kg	120 mg	22,6 ml
2	Od 49 kg do 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Od 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aUkupni volumen jedne rekonstituirane bočice iznosi 22,6 ml.

^bZa sve tjelesne težine, početna doza i sve ponovljene doze ne smiju prelaziti 300 mg, odnosno 2,5 bočica.

Liječenje rekrudescencije (ponovnog javljanja)

Treba napomenuti da se hipermetaboličke značajke maligne hipertermije mogu ponovno javiti u roku od 24 sata nakon početnog povlačenja. Ako se pojavi rekrudescencija, Agilus treba ponovno primijeniti u dozi od 2,5 mg/kg svakih 10 minuta dok se znakovi maligne hipertermije ponovno ne povuku. Isti parametri korišteni za praćenje metaboličkih poremećaja i titraciju doza u početnoj epizodi vrijede i za liječenje rekrudescencije.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebna prilagodba doze.

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Posebne mjere pri čuvanju, pripremi i rukovanju

Priprema

Svaku bočicu treba rekonstituirati dodavanjem 20 ml vode za injekcije i potom protresati približno 1 minutu prije provjere na prisutnost čestica. Možda će biti potrebno dodatno protresanje. Rekonstituirana otopina treba biti žutonarančaste boje i bez čestica. Volumen rekonstituirane otopine u bočici iznosi 22,6 ml.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni nakon rekonstitucije dokazana je tijekom 24 sata na 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, rekonstituirani lijek treba odmah primijeniti, osim ako način otvaranja/rekonstitucije isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se lijek ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne smiju biti dulji od 24 sata na 25 °C.

Skladištenje

Neotvorena bočica ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirana otopina mora biti zaštićena od svjetlosti. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C i ne čuvati u hladnjaku.

Rukovanje

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Rekonstituirana otopina lijeka Agilus ne smije se miješati s drugim otopinama niti davati putem istog venskog pristupa.

Potrebno je izbjegavati prolijevanje otopine po koži. Ako otopina dospije na kožu, mora se ukloniti s dovoljno vode.

Ovaj lijek je samo za jednokratnu uporabu i svu preostalu rekonstituiranu otopinu treba baciti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.