

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Agilus 120 mg por oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

120 mg dantrolén-nátrium-hemiheptahidráatot tartalmaz injekciós üvegenként.

20 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően az oldat 5,3 mg dantrolén-nátrium-hemiheptahidráatot tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok

3530 mg hidroxipropil-betadexet és 6,9 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz.

Sárga-narancssárga liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Agilus malignus hyperthermia kezelésére javallott felnőtteknél, valamint bármilyen korú gyermekeknél és serdülőknél, megfelelő kiegészítő intézkedésekkel kombinálva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Agilus-kezelést azonnal meg kell kezdeni, amint malignus hyperthermiás krízis gyanúja merül fel, azaz jellemzően izommerevség, metabolikus acidózis és/vagy gyorsan emelkedő testhőmérséklet jelentkezik.

Adagolás

Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők esetében az Agilus-t gyorsan, intravénás injekció formájában kell beadni 2,5 mg/ttkg kezdő dózisban.

Amíg a fő klinikai tünetek, azaz a tachycardia, a hypoventilatio, a tartós hiperaciditás (a pH és a parciális szén-dioxid-nyomás [$p\text{CO}_2$] monitorozása szükséges) és a hyperthermia fennállnak, 2,5 mg/ttkg bólus injekciót kell 10 percenként ismételni mindaddig, amíg a fiziológiai és metabolikus rendellenességek nem javulnak (lásd 5.1 pont). Ha a kumulatív dózis 10 mg/ttkg vagy annál nagyobb, a malignus hyperthermia diagnózisát újra meg kell vizsgálni.

Az alábbi táblázatban példák találhatók arra, hogy hány injekciós üveg szükséges az első 2,5 mg/ttkg-os dózishoz, amelyet azonnal, gyors injekcióként kell beadni:

1. táblázat: Példák az adagolásra

Példák az adagolásra testtömeg szerint, a 2,5 mg/ttkg-os telítő dózis eléréséhez felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél				
Előkészítendő injekciós üvegek száma ^a	Testtömegtartomány	Ajánlott adagolás – példa		
		Testtömeg	Beadandó adag	Beadandó térfogat ^a
1	48 kg-ig	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	49 és 96 kg között	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	97 kg-tól	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aEgy feloldott injekciós üveg össztérfogata 22,6 ml.

^bA kezdő dózis és az ismétlődő dózis semmilyen testtömeg esetén sem haladhatja meg a 300 mg-ot, ami 2,5 injekciós üvegnek felel meg.

A kiújulás (recidíva) kezelése

Fontos megjegyezni, hogy a malignus hyperthermiára jellemző hypermetabolikus jelenségek a kezdeti megszűnést követően 24 órán belül kiújulhatnak. Kiújulás esetén az Agilus-t 10 percenként 2,5 mg/ttkg dózisban kell újra beadni mindaddig, amíg a malignus hyperthermia jelei ismételten enyhülnek. A metabolikus rendellenességek monitorozásával és a dózisok titrálásával kapcsolatban ugyanazok a megfontolások érvényesek a kiújulás kezelése esetén is, mint az első epizód esetén.

Gyermekek és serdülők

Nincs szükség a dózis módosítására.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

Az injekciós üveg tartalmához 20 ml injekcióhoz való vizet kell adni, és az üveget addig kell rázni, amíg a por teljesen feloldódik. A feloldott Agilus egy sárga-narancssárga oldat, amelynek végleges térfogata 22,6 ml.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Agilus alkalmazása a malignus hyperthermiás krízis kezelésében nem helyettesíti az egyéb támogató intézkedéseket. Ezeket az intézkedéseket különböző formáikban egyénileg folytatni kell.

Elővigyázatosság szükséges, ha hyperkalaemia tünetei jelentkeznek (izombénulás, elektrokardiogram-elváltozások, bradycard ritmuszavarok), vagy már meglévő hyperkalaemia esetén (veseelégtelenség, digitáliszkészítmények általi intoxikáció stb.), mivel állatokkal végzett vizsgálatokban a szérum káliumszintjének emelkedését mutatták ki a dantrolén és a verapamil együttes alkalmazása kapcsán. Az Agilus kalciumcsatorna-blokkolókkal való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az Agilus kizárólag intravénás alkalmazásra szolgál. Az oldat magas pH-értéke (pH: 9,5) miatt az extravasculáris befecskendezést kerülni kell, mivel szövetelhaláshoz vezethet. Az érelzáródás veszélye miatt kerülni kell az intraarterialis befecskendezést.

Kerülni kell az oldat bőrre kerülését. Ha az oldat a bőrre kerül, megfelelő mennyiségű vízzel el kell távolítani (lásd 6.6 pont).

A dantrolén-kezelés során májkárosodás fordulhat elő. Ezt hosszabb távú, szájon át történő alkalmazás során figyelték meg, és halálos kimenetelű lehet.

Segédanyagok

Hidroxipropil-betadex

Az Agilus 3530 mg hidroxipropil-betadexet (egyfajta ciklodextrint) tartalmaz injekciós üvegenként, ami 156,2 mg/ml-nek felel meg az elkészített oldatban. A hidroxipropil-betadex fokozza a dantrolén oldékonyságát, és ezáltal csökkenti az elkészítési időt és a folyadék térfogatát.

A hidroxipropil-betadexszel kapcsolatban állatokkal végzett vizsgálatokban ototoxicitás merült fel (lásd 5.3 pont); más klinikai elrendezésben végzett vizsgálatokban halláskárosodás eseteit figyelték meg. A halláskárosodás esetei a magasabb ajánlott Agilus-dózisokkal összemérhető mértékű hidroxipropil-betadex-expozíció mellett voltak megfigyelhetők. A halláskárosodás legtöbbször átmeneti, súlyosságát tekintve pedig minimális vagy enyhe volt. A nagyobb (10 mg/ttkg feletti) Agilus-dózisokat igénylő betegek esetében a diagnózis újraértékelése szükséges (lásd 4.2 pont).

Ez a halláskárosodásra vonatkozó lehetséges kockázat különösen azoknál a betegeknél lehet aggályos, akiknél fokozott a hallásvesztés kockázata, például visszatérő/krónikus fülfertőzések esetén.

Az Agilus alkalmazásával járó hidroxipropil-betadex-expozíció vesekárosodásban szenvedő betegeknél várhatóan magasabb. Ezeknél a betegeknél a hidroxipropil-betadexhez kapcsolódó lehetséges kockázatok nagyobbak lehetnek.

Nátrium

Ez a gyógyszer 6,9 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami az Egészségügyi Világszervezet által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,345%-ának felel meg felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyes elszigetelt esetekről szóló tanulmányok és állatokkal végzett vizsgálatok felvetették, hogy a dantrolén és a kalciumcsatorna-blokkolók, például a verapamil és a diltiazem között kölcsönhatás lép fel, ami szívelégtelenség formájában nyilvánul meg. Az Agilus kalciumcsatorna-blokkolókkal való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Az Agilus nem depolarizáló izomrelaxánsokkal – például vekuróniummal – történő egyidejű alkalmazása fokozhatja azok hatását.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A dantrolén terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat a reprodukciós toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont). Intravénás dantrolén-terápia után szülést követő atonia uteriról számoltak be. Újszülötteknél rongybaba- („floppy baby”) szindróma kockázatát is leírták olyan esetekben, amikor intravénás dantrolént adtak az anyának császármetszés során.

A dantrolén átjut a placentán, és csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a lehetséges előny meghaladja az anyára és a gyermekekre gyakorolt lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem áll rendelkezésre információ a dantrolén szoptatás időszakában történő alkalmazásáról. Biztonságossági profilja alapján a szoptatott csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni, mivel a dantrolén kiválasztódik az anyatejbe. Ezért az Agilus adagolásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni. A dantrolén eliminációs felezési ideje alapján a szoptatást az utolsó adag után 60 órával lehet újratekdeni.

Termékenység

A dantrolén emberi termékenységre gyakorolt hatásairól nem állnak rendelkezésre adatok. Állatokkal végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Agilus nagymértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel vázizomgyengeséget, szédülést és ájulásérzést okozhat. Mivel ezen tünetek némelyike akár 48 órán át is fennállhat, a betegeknek tilos gépjárművet vezetniük és gépeket kezelniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az Agilus egy harántcsíktizom-relaxáns. A dantrolén intravénás beadása mellett leggyakrabban jelentett mellékhatás, a vázizomgyengeség, ehhez a hatásmódhoz kapcsolódik.

A megfigyelt mellékhatások a dantrolénnel – az akut intravénás, valamint a krónikus *per os* alkalmazásra szolgáló dantrolén-készítményekkel – függnek össze. A felsorolt mellékhatások némelyike az alapbetegség, a malignus hyperthermiás krízis következtében is kialakulhat. A mellékhatások az alábbiakban, szervrendszerenként és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra.

A gyakoriságok meghatározása a következők szerint történik:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

2. táblázat: A gyógyszer mellékhatások felsorolása

Szervrendszer	Gyakoriság	Gyógyszer mellékhatások
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Túlérzékenység, anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek ^a	Nem ismert	Hyperkalaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Szédülés, aluszékonyság, görcsroham, dysarthria, fejfájás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem ismert	Látáskárosodás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek ^a	Nem ismert	Szívelégtelenség, bradycardia, tachycardia
Érbetegségek és tünetek	Nem ismert	Thrombophlebitis

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem ismert	Légzési elégtelenség, légzésdepresszió
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Hasi fájdalom, hányinger, hányás, gastrointestinalis vérzés, hasmenés, dysphagia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem ismert	Sárgaság ^b , hepatitis ^b , májműködési zavar, májelégtelenség (beleértve a halálos kimenetelt) ^b , idioszinkráziás vagy hiperszenzitív májbetegségek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem ismert	Urticaria, erythema, hyperhidrosis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem ismert	Izomgyengeség, izomfáradtság
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek ^a	Nem ismert	Crystalluria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert	Csökkent méhtónus
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem ismert	Fáradtság, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók, gyengeség

^aEzeket a mellékhatásokat a nem klinikai vizsgálatokban figyelték meg.

^bEzeket a mellékhatásokat krónikus *per os* kezelés során figyelték meg.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága várhatóan megegyezik a felnőttekével.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

4.9 Túladagolás

A malignus hyperthermia olyan vészhelyzet, amikor nagy dózisu Agilus gyors befeccskendezésére lehet szükség (lásd 4.2 pont).

A dantrolén izomlazító hatást fejt ki. Súlyos izomgyengeség és ebből eredő légzésdepresszió fordulhat elő. Ezért véletlen túladagolás esetén tüneti és általános támogató intézkedéseket kell tenni.

Nem ismert, hogy a dialízis mennyire hatásos dantrolén-túladagolás esetén. A dantrolénnek nincs specifikus antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: izomrelaxánsok, közvetlenül ható szerek, ATC kód: M03CA01.

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A dantrolén egy harántcsíkoltizom-relaxáns, amely a rianodin-receptor 1-hez (RYR1) kötődik, és megakadályozza a kalcium szarkoplazmatikus retikulumból (SR) történő felszabadulását.

A dantrolénnek kevés vagy semmilyen hatása nincs a szívizom összehúzódására, kivéve esetleg nagyobb dózisok esetén. Nagy intravénás dózisok esetén a gastrointestinalis simaizmokra gyakorolt nem következetes, átmeneti depresszív hatást figyeltek meg.

A RYR1 a harántcsíkolt izom szarkoplazmatikus retikulumán elhelyezkedő kalciumion- (Ca^{2+} -) csatornaként működik, és amikor aktiválódik, az izom-összehúzódáshoz vezet. Malignus hyperthermiára hajlamos egyéneknél az RYR1-funkciót megzavaró triggerként viselkednek például az inhalációs anesztetikumok és/vagy a szukcinil-kolin, emiatt az RYR1 nem repolarizálódik, és ez a szarkoplazmatikus retikulumból történő szabályozatlan Ca^{2+} -felszabaduláshoz vezet.

A szarkoplazmatikus Ca^{2+} mennyiségének ebből következő növekedése tartós izomösszehúzódást és az aerob és anaerob anyagcsere túlzott stimulációját okozza, ami megnövekedett oxigén- és adenosin-trifoszfát-fogyasztást, illetve metabolikus acidózist eredményez, valamint hő generál, ami együttesen hypermetabolikus állapotot hoz létre, és hyperthermia következik be. A dantrolén az RYR1-hez kötődik, és stabilizálja annak nyugalmi állapotát, ezáltal gátolja a Ca^{2+} felszabadulását az SR-ből, és leállítja a metabolikus kaskád. A dantrolén-terápia csak akkor működik, ha a Ca^{2+} még nem ürült ki teljesen az SR-ből, azaz a dantrolént a lehető leghamarabb kell alkalmazni, feltéve, hogy az izom perfúziója még mindig megfelelően biztosított.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A dantrolén hatásossága jól alátámasztott. Az intravénás dantrolén ismert és potenciális kockázatainak értékelése szintén a forgalomba hozatal utáni expozíciós adatokon alapult. Az egészséges önkéntesekkel végzett publikált vizsgálatok megerősítették a biztonságossági adatokat.

Eszméletüknél lévő egészséges önkénteseknél ($n = 12$) a dantrolén 0,1 mg/ttkg-os dózisének 5 percnként ismételt, bólusban történő intravénás adagolását követően az izom-összehúzódás erejének csökkenése 2–3 percen belül stabilizálódott. A következő dózis beadása előtt nem következett be regeneráció. Kimutatták, hogy a 2,5 mg/ttkg-os dózis hatására következik be maximális dózisválasz az izomban.

Nem készültek klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatok az Agilus vonatkozásában. Egészséges felnőtt önkénteseknél ($n = 21$) egy kétrészes, részlegesen randomizált, nyílt elrendezésű, egyszeri dózisú, relatív biohasznosulási vizsgálatot végeztek az Agilus és 20 mg intravénás dantrolén összehasonlítására. A vizsgálat során mindkét készítmény esetében jelentett mellékhatások összhangban voltak a dantrolén harántcsíkoltizom-relaxánsként ismert hatásmechanizmusával, valamint a korábbi szakirodalommal.

A publikált esetsorozatokban a dantrolén gyorsabb beadása jobb eredményekkel járt. A relatív biohasznosulási vizsgálatban 1 injekciós üveg Agilus (120 mg) feloldásának átlagos ideje 50 másodperc volt, míg 1 injekciós üveg 20 mg intravénás dantrolén esetében ez 90 másodperc volt.

A teljes injekciósüveg-előkészítési/beadási folyamat laboratóriumi szimulációs vizsgálatában 1 injekciós üveg Agilus (120 mg), illetve 1 injekciós üveg 20 mg intravénás dantrolén elkészítéséhez és beadásához szükséges átlagos idő a következő volt:

- Felnőtt kanül: 1 perc és 53 másodperc (Agilus), illetve 3 perc (20 mg iv. dantrolén)
- Gyermek kanül: 1 perc és 57 másodperc (Agilus), illetve 4 perc és 2 másodperc (20 mg iv. dantrolén)

A becslések szerint a malignus hyperthermiás betegek 10–15%-ánál fordul elő kiújulás, és nagyobb valószínűséggel következik be olyan súlyos esetekben, amikor a kezdeti reakció megfékezéséhez magasabb dantrolén-dózisokra van szükség.

Egy, az 1979 és 2020 közötti, idevágó adatokat tartalmazó esettanulmányokat vizsgáló retrospektív áttekintésben és elemzésben 116 olyan felnőtt beteg (18 éves vagy idősebb) szerepel, aki dantrolént kapott a malignus hyperthermia kezelésére. E betegek közül 112 esetében (97%) számoltak be túlélésről. Az alkalmazott medián terápiás dózis 2,4 mg/ttkg volt, és a betegek többségénél (58%) a 2,5 mg/ttkg terápiás dózis elegendő volt a malignus hyperthermiás (MH-) epizód megszüntetéséhez. A betegek 87%-ánál a terápiás dózis nem haladta meg az 5 mg/ttkg-ot, és 95%-uknál a dózis nem haladta meg a 10 mg/ttkg-ot.

Gyermekek és serdülők

Egy, az 1979 és 2020 közötti idevágó adatokat tartalmazó esettanulmányokat vizsgáló retrospektív áttekintésben és elemzésben 91 olyan gyermek- vagy serdülőkorú beteg (< 1 hónapos és 18 éves kor között) szerepel, aki dantrolént kapott a malignus hyperthermia kezelésére. E betegek közül 87 esetében (96%) számoltak be túlélésről. Az alkalmazott medián terápiás dózis az összes gyermek- és serdülő-korcsoporthoz hasonló, 2–3 mg/ttkg közötti volt, és a betegek többségénél (59%) a 2,5 mg/ttkg terápiás dózis elegendő volt a malignus hyperthermiás epizód megszüntetéséhez. A betegek 89%-ánál a terápiás dózis nem haladta meg az 5 mg/ttkg-ot, és 98%-uknál a dózis nem haladta meg a 10 mg/ttkg-ot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eszméletüknél lévő egészséges alanyoknál ($n = 12$) 2,4 mg/ttkg intravénásan beadott dantrolén után a teljes vérben mért maximális koncentráció (C_{max}) 4,2 mikrogramm/ml volt, amely a harántcsíkolt izomzat összehúzódásának legfeljebb 75%-át blokkolta. Azoknál a feltételezett vagy igazolt malignus hyperthermiában szenvedő betegeknél ($n = 6$), akik 2,5 mg/ttkg dantrolénnel végzett profilaktikus kezelést kaptak intravénásan, a jelentett C_{max} -értékek 4,3 és 6,5 mikrogramm/ml között voltak.

Eloszlás

A dantrolén reverzibilisen kötődik a plazmaalbuminhoz. Humán plazmában *in vitro* körülmények között 6 mikrogramm/ml Agilus-koncentráció mellett a dantrolén 94,9%-ban fehérjéhez kötött állapotban volt. Egészséges önkénteseknél az Agilus egyszeri, 120 mg-os intravénás dózisát követően az eloszlási térfogat 49,2 l volt.

Biotranszformáció

A májban a metabolizmus mikroszomális enzimeken keresztül történik a hidantoingyűrű 5-hidroxilációjával, valamint a nitrocsoporthoz aminoszármazékok redukálásával, majd ezt követő acetilációval. Az 5-hidroxidantrolénnek hasonló hatása van, mint az anyavegyületnek, míg az acetaminodantrolénnek nincs izomlazító hatása.

Elimináció

Egy egészséges önkénteseken, Agilus-szal végzett klinikai vizsgálatban a dantrolén eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 60 mg, illetve 120 mg egyszeri intravénás dózis beadását követően 9 és 11 óra között volt.

A kiválasztás főként a vesén és az epén keresztül történik; a vesén keresztül történő kiválasztás még hosszú távú alkalmazás esetén is 79% 5-hidroxidantrolén, 17% acetilaminodantrolén és 1–4% változatlan dantrolén arányban történik. A vese-clearance (5-OH-dantrolén) 1,8–7,8 l/óra.

Gyermekek és serdülők

A dantrolén farmakokinetikai profilja egy, 2,4 mg/ttkg dózist kapó gyermekeken végzett klinikai vizsgálatban hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltéhez. A $t_{1/2}$ körülbelül 10 óra volt a 2 és 7 év közötti, kisebb elektív műtétre előkészített gyermekeknél ($n = 10$). A felnőtt populációhoz képest nem azonosítottak gyermekspecifikus biztonságossági problémákat (egyik korcsoportnál sem).

Hidroxipropil-betadex

Normál vesefunkciójú betegeknél végzett megfigyelések alapján az Agilus egyik összetevője, a hidroxipropil-betadex változatlan formában ürül a vesén keresztül rövid, 1–2 órás felezési idővel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Szubakut és krónikus toxicitás

Egy vizsgálatban 14 napon keresztül ismételten alkalmaztak patkányoknál intravénás Agilus-t 2,5 mg/ttkg/nap dózisban (73,5 mg/ttkg/nap hidroxipropil-betadex és 8,3 mg/ttkg/nap PEG 3350), illetve 10 mg/ttkg/nap dózisban (294,2 mg/ttkg/nap hidroxipropil-betadex és 33 mg/ttkg/nap PEG 3350). A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint (no adverse effect level, NOAEL) az Agilus esetében 2,5 mg/ttkg/nap volt (0,4 mg/ttkg/nap dantrolén humánekvivalens dózisa). Vesehatásokat figyeltek meg a 10 mg/ttkg/nap kezelési csoportban (1,6 mg/ttkg/nap dantrolén humánekvivalens dózisa), valamint az azonos mennyiségű segédanyagot kapó kontrollcsoportban. Így a vesehatásokat a hidroxipropil-betadex vakuolizált renális tubularis epithelialis sejtekre gyakorolt ismert toxicitásával hozták összefüggésbe mind hím, mind nőstény patkányoknál, valamint a vakuolizált alveoláris makrofágok megnövekedett előfordulási gyakoriságával hím patkányoknál, de ezek a vesehatások kismértékűek voltak. A megfigyelt hatások megfelelnek a hidroxipropil-betadex segédanyag rágszálóknál történő krónikus alkalmazásával kapcsolatos, jól ismert, reverzibilis, a gyógyszercsoportra jellemző hatással. Ebben a vizsgálatban nem vizsgálták a hallásfunkciót, illetve ototoxicitást.

Patkányokon, kutyákon és majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatokban a dantrolén 30 mg/ttkg/nap-nál nagyobb dózisban (humánekvivalens dózis: 4,8, 16,7, illetve 9,7 mg/ttkg/nap) 12 hónapon keresztül szájon át történő alkalmazása a növekedés, illetve testtömeg-gyarapodás csökkenéséhez vezetett. Hepatotoxikus hatásokat és esetleges veseelzáródást figyeltek meg, amelyek reverzibilisek voltak. Nem határozták meg ezen eredmények relevanciáját a dantrolén akut intravénás alkalmazásával kapcsolatban humán malignus hyperthermia kezelésében.

Mutagenitás

A dantrolén pozitív eredményt adott az Ames *S. typhimurium* tesztben, mind máj-metabolizálórendszer jelenlétében, mind annak hiányában.

Karcinogén hatás

Patkányoknál a dantrolén-nátrium 15, 30, illetve 60 mg/ttkg/nap dózisban (humánekvivalens dózis: 2,4, 4,8, illetve 9,7 mg/ttkg/nap) legfeljebb 18 hónapig történő étrendi adagolása a legmagasabb dózisszint mellett fokozta a máj jóindulatú nyirokdaganatainak előfordulási gyakoriságát, és kizárólag nőstényeknél fokozta az emlődaganatok előfordulási gyakoriságát.

Egy dantrolénnel orálisan kezelt Sprague–Dawley patkányokkal végzett 30 hónapos vizsgálatban a legmagasabb dózisszint csökkentette az emlődaganatok kialakulásához szükséges időt. Nőstény patkányoknál a legmagasabb dózisszint mellett a máj-lymphangiomák és a máj-angiosarcomák megnövekedett előfordulási gyakorisága igazolódott.

Egy Fischer-344 patkányokon végzett 30 hónapos vizsgálatban az emlő- és heretumороk kialakulásához szükséges idő dózisfüggő csökkenését figyelték meg.

Nem ismert ezen adatok relevanciája az intravénás dantrolén rövid távú, humán malignus hyperthermia kezelésében történő alkalmazásával kapcsolatban.

Reprodukciós toxikológia

Hím és nőstény felnőtt patkányoknál, valamint vemhes nőstény nyulaknál a dantrolén legfeljebb 45 mg/ttkg/nap *per os* dózisban (humán ekvivalens dózis: 7,3, illetve 14,5 mg/ttkg/nap), szájon át történő alkalmazása nem gyakorolt káros hatást a patkányok termékenységre vagy általános reprodukciós képességre, de vemhes nyulaknál a 6–18. gesztációs napon 45 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazva növelte az egy- vagy kétoldali, számfelatti bordák képződését a kölyköknél.

Hidroxipropil-betadex

A hidroxipropil-betadex által kiváltott ototoxicitást számos nem klinikai fajnál igazolták egyszeri és ismételt subcutan adagolást követően. Patkányoknál (a hidroxipropil-betadex által okozott ototoxicitásra legérzékenyebb faj) a 2000 mg/ttkg dózis közel van a subcutan alkalmazást követően jelentős hallásvesztést és cochlearis károsodást okozó kritikus dózishoz. A 2000 mg/ttkg-nál nagyobb dózisok jelentős szörsejtkárosodást okoznak, és teljesen megszüntetik a disztorziós otoakusztikus emissziót, míg az alacsonyabb dózisok viszonylag kevés hatással vannak a funkcionális és strukturális mérőszámokra. A szakirodalomban fellelhető vizsgálatok szerint patkányoknál 500 és 1000 mg/ttkg közötti dózisok mellett nem számoltak be ototoxicitásról. Nem egyértelmű, hogy ezek az eredmények milyen relevanciával bírnak a hidroxipropil-betadex általi humán expozíció vonatkozásában.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hidroxipropil-betadex
Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év.

Feloldás után

Az elkészített oldatot 24 órán belül fel kell használni.

Az elkészített oldatot fénytől védeni kell. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó; hűtőszekrényben nem tárolható.

Feloldás után a felhasználásra kész gyógyszer kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 24 órán át igazolt.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontás/feloldás módja kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és az nem haladhatja meg a 24 órát 25 °C-on.

6.4 Különleges tárolási előírások

A bontatlan injekciós üveg különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A feloldás utáni tárolásra vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú üvegből készült injekciós üveg gumidugóval és kupakkal.

Kiszerelések: 6 db vagy 10 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden egyes injekciós üveg tartalmát 20 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával és körülbelül 1 percig tartó rázással kell feloldani, mielőtt megvizsgálnánk, hogy találhatók-e részecskék benne. Előfordulhat, hogy tovább kell rázni az üveget. Az elkészített oldatnak sárga-narancssárga színűnek és részecskéktől mentesnek kell lennie. Az elkészített oldat térfogata az injekciós üvegben 22,6 ml.

Az elkészített Agilus-oldatot tilos más oldatokkal keverni, illetve más oldatokkal azonos vénás kanülön keresztül beadni (lásd 6.2 pont).

Kerülni kell az oldat bőrre kerülését. Ha az oldat a bőrre kerül, megfelelő mennyiségű vízzel el kell távolítani (lásd 4.4 pont).

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, és a maradék elkészített oldatot meg kell semmisíteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Agilus 120 mg por oldatos injekcióhoz
dantrolén-nátrium-hemiheptahidrát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg dantrolén-nátrium-hemiheptahidrátot tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően az oldat 5,3 mg dantrolén-nátrium-hemiheptahidrátot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz: hidroxipropil-betadex, makrogol (E1521).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz

6 db injekciós üveg
10 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás után intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A maradék elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében a bontatlan injekciós üveget tartsa a dobozában.
Az elkészített oldatot fénytől védeni kell. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó; hűtőszekrényben nem tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Agilus 120 mg por oldatos injekcióhoz
dantrolén-nátrium-hemiheptahidrát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg dantrolén-nátrium-hemiheptahidrátot tartalmaz injekciós üvegenként.
Feloldást követően az oldat 5,3 mg dantrolén-nátrium-hemiheptahidrátot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz: hidroxipropil-betadex, makrogol (E1521).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás után intravénás alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A maradék elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében a bontatlan injekciós üveget tartsa a dobozában.
Az elkészített oldatot fénytől védeni kell. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó; hűtőszekrényben nem tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nem releváns.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Agilus 120 mg por oldatos injekcióhoz dantrolén-nátrium-hemiheptahidrát

Olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Ezt a gyógyszert vészhelyzetekben alkalmazzák, és az orvos úgy döntött, hogy Önnek szüksége van rá.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Agilus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Agilus beadása előtt
3. Hogyan adják be az Agilus-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Agilus-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Agilus és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Agilus dantrolén-nátriumot tartalmaz. Ez egy olyan típusú gyógyszer, amelyet közvetlenül ható izomrelaxánsnak neveznek. Az izomsejteken belüli célpontához kötődik, és segít a szervezet izmainak ellazulni, amikor túlingereltté válnak.

Ezt a gyógyszert malignus hipertermia kezelésére alkalmazzák felnőtteknél, illetve bármilyen korú gyermekeknél és serdülőknél, más kiegészítő intézkedésekkel kombinálva. A malignus hipertermia egy életveszélyes állapot, amelyben a test harántcsíkolt izmai túlingereltté válnak, és nem képesek ellazulni. Ez a testhőmérséklet nagyon gyors emelkedését és/vagy salakanyagok felhalmozódását okozhatja a szervezetben (metabolikus acidózis), ami megakadályozhatja a létfontosságú szervek megfelelő működését.

2. Tudnivalók az Agilus beadása előtt

Nem kaphat Agilus-t:

- ha allergiás a dantrolén-nátriumra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Valószínűleg már megkapta ezt a gyógyszert, mielőtt elolvasta volna ezt a betegtájékoztatót.

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- jelenleg magas vérnyomás vagy angina kezelésére szolgáló „kalciumcsatorna-blokkolónak” nevezett gyógyszert szed. Az ilyen gyógyszereknek az Agilus-szal történő egyidejű alkalmazása növelheti a kálium mennyiségét a vérben, ami a szívritmus rendellenességét vagy bizonyos izmok mozgatásának képtelenségét okozhatja Önnél.
- ha úgy gondolja, hogy a gyógyszerből valamennyi a bőrére került – azt vízzel le kell mosni.

A dantrolén-nátriumot hosszú távon, szájon át szedő betegeknél májkárosodást figyeltek meg. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy májkárosodásra utaló tünetei vannak (például ha bőre és szeme sárgás színű, vagy hasi fájdalmat és duzzanatot tapasztal).

Egyéb gyógyszerek és az Agilus

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A következő gyógyszerek befolyásolhatják az Agilus hatását, illetve az Agilus befolyásolhatja ezek hatását:

- a magas vérnyomás és az angina kezelésére alkalmazott, „kalciumcsatorna-blokkolóknak” nevezett gyógyszerek, például a verapamil vagy a diltiazem, az Agilus-szal egyidejűleg adva szívelégtelenséget okozhatnak (lásd a Figyelmeztetések és óvintézkedések című részt).
- izomrelaxánsok (például a vekurónium), melyek egyidejű alkalmazás esetén fokozhatják az Agilus izomlazító hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt lehetőség szerint beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Terhesség

Az Agilus-t terhesség esetén nem alkalmazzák Önnél, kivéve, ha feltétlenül szükségesnek ítélik. Az Agilus beadása után a méh izmai gyengévé válhatnak. Ha az Agilus-t császármetszés során alkalmazzák Önnél, újszülöttjénél izomgyengeség alakulhat ki.

Szoptatás

Ne szoptasson az Agilus-kezelés ideje alatt, illetve az utolsó adag alkalmazását követő 60 órán keresztül. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Agilus beadása után a kéz- és lábizmai gyengék lehetnek, és előfordulhat, hogy szédülést vagy ájulásérzést is tapasztal. Ezek a hatások az Agilus beadását követően akár 48 óráig is eltarthatnak. Ez idő alatt ne vezessen, és ne kezeljen gépeket.

Az Agilus ciklodextrint és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 3530 mg hidroxipropil-betadexet (egyfajta ciklodextrint) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel 156,2 mg/ml-nek az elkészített oldatban.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha korábban hallásproblémái voltak, például ha hajlamos a fülfertőzésekre. Más betegségek miatt – az Agilus ajánlott adagjánál nagyobb adagokban – hidroxipropil-betadexet kapó betegeknél halláskárosodás eseteit figyelték meg. Ez a halláskárosodás általában rövid ideig tart és enyhe. A nagy (10 mg/testtömegkilogramm feletti) Agilus-adagot igénylő betegeknél emiatt a kockázat miatt újra fogják értékelni a kezelést.

A hidroxipropil-betadex-szel kapcsolatos kockázatok nem megfelelő veseműködés esetén növekedhetnek.

Ez a gyógyszer 6,9 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez a felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitelnek kevesebb mint 0,5%-a.

3. Hogyan adják be az Agilus-t?

Ezt az injekciót egészségügyi szakember adja be Önnek vénásan. Az Agilus adagja az Ön testtömegétől függ. Az adag alkalmazását 10 percenként meg kell ismételni, egészen addig, amíg a tünetek javulást nem mutatnak. Ha a gyógyszer alkalmazását követően nem javulnak a tünetei, akkor kezelőorvosa újraértékelheti a diagnózist, és más kezelési lehetőségeket is fontolóra vehet. Amennyiben visszaesés következik be, az egészségügyi szakember újra Agilus injekciót fog beadni Önnek.

Ha túl sok Agilus-t kapott

Ha a kelleténél több Agilus-t kapott, mellékhatások léphetnek fel. Súlyos izomgyengeség fordulhat elő, amely a légzésére is hatással lehet. Kezelőorvosa szoros megfigyelés alatt fogja tartani Önt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az Agilus hatóanyaga esetében a következő mellékhatásokat figyelték meg:

Az alábbi mellékhatások gyakorisága nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Súlyos mellékhatások – kezelőorvosa azonnal leállítja az Agilus alkalmazását

- hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakció légzési nehézséggel, duzzanattal, szédüléssel, szapora szívveréssel, verejtékezéssel és eszméletvesztéssel (anafilaxiás reakció)

Egyéb mellékhatások

Az Agilus hatóanyaga esetében a következő mellékhatásokat figyelték meg:

- allergiás reakciók (túlérzékenység)
- magas káliumszint a vérben (hiperkalémia), ami fáradtságot, izomgyengeséget, hányingert és szívrítmuszavart okozhat
- szédülés, álomosság, görcsroham, beszédzavar (diszartria), fejfájás
- megváltozott látás
- szívelégtelenség, lassú szívverés (bradikardia), szapora szívverés (tahikardia)
- vérrögképződéshez és elzáródáshoz vezető vénagyulladás (tromboflebitisz)
- légzési nehézség (légzési elégtelenség), túl lassú és felületes légzés (légzésdepresszió)
- hasi fájdalom, hányinger, hányás, vérzés a bélben és a gyomorban, véres széklet vagy hányás tüneteivel (gastrointesztinális vérzés), hasmenés, nyelési nehézség (diszfágia)
- sárga szem és bőr (sárgaság)*, májgyulladás (hepatitisz)*, májelégtelenség, amely végzetes lehet*, a májműködést mérő vérvizsgálatok eredményeinek megváltozása, ismeretlen ok vagy allergiás reakció miatti májbetegség
- viszkető bőrkiütés (csalánkiütés, urtikária), a bőr kivörösödése (bőrpír, eritéma), fokozott verejtékezés (hiperhidrózis)
- izomgyengeség, az izmok fáradtsága
- kristályos részecskék a vizeletben (krisztalluria)
- gyenge összehúzódások a szülés során (méh-hipotónia)

- fáradtságérzés (kimerültség), általános gyengeség (aszténia), az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók

*Ezeket a mellékhatásokat olyan helyzetekben figyelték meg, amikor a dantrolén-kezelést hosszú ideig szájon át végezték.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Agilus-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ezt a gyógyszert kórházban tárolják, és ezek az utasítások csak az egészségügyi személyzetnek szólnak.

Bontatlan injekciós üveg: különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa az eredeti dobozában.

Elkészített oldat: 24 órán belül használja fel. Az elkészített oldatot fénytől védeni kell. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó; hűtőszekrényben nem tárolható.

Az injekciós üvegek címkéjén és dobozán feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. A maradék elkészített oldatot meg kell semmisíteni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Agilus?

A készítmény hatóanyaga a dantrolén-nátrium-hemiheptahidrát.

Minden injekciós üveg 120 mg dantrolén-nátrium-hemiheptahidrátot tartalmaz. 20 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően az oldat 5,3 mg dantrolén-nátrium-hemiheptahidrátot tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők: hidroxipropil-betadex (egyfajta ciklodextrin) és makrogol (E1521). Lásd a 2. pontot: „Az Agilus ciklodextrint és nátriumot tartalmaz”.

Milyen az Agilus külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

120 mg sárga-narancssárga injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üvegek gumidugóval és kupakkal ellátva.

A doboz 6 db vagy 10 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Adagolás és alkalmazás

Az Agilus-kezelést azonnal meg kell kezdeni, amint malignus hyperthermiás krízis gyanúja merül fel, azaz jellemzően izommerevség, metabolikus acidózis és/vagy gyorsan emelkedő testhőmérséklet jelentkezik.

Adagolás

Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők esetében az Agilus-t gyorsan, intravénás injekció formájában kell beadni 2,5 mg/ttkg kezdő dózisban.

Amíg a fő klinikai tünetek, azaz a tachycardia, a hypoventilatio, a tartós hiperaciditás (a pH és a parciális szén-dioxid-nyomás [pCO₂] monitorozása szükséges) és a hyperthermia fennállnak, 2,5 mg/ttkg bólus injekciót kell 10 percenként ismételni mindaddig, amíg a fiziológiai és metabolikus rendellenességek nem javulnak. Ha a kumulatív dózis 10 mg/ttkg vagy annál nagyobb, a malignus hyperthermia diagnózisát újra meg kell vizsgálni.

Az alábbi táblázatban példák találhatók arra, hogy hány injekciós üveg szükséges az első 2,5 mg/ttkg-os dózishoz, amelyet azonnal, gyors injekcióként kell beadni:

1. táblázat: Példák az adagolásra

Példák az adagolásra testtömeg szerint, a 2,5 mg/ttkg-os telítő dózis eléréséhez felnőtteknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél				
Előkészítendő injekciós üvegek száma ^a	Testtömegtartomány	Ajánlott adagolás – példa		
		Testtömeg	Beadandó adag	Beadandó térfogat ^a
1	48 kg-ig	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	49 és 96 kg között	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	97 kg-tól	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aEgy feloldott injekciós üveg összterfoglata 22,6 ml.

^bA kezdő dózis és az ismétlődő dózis semmilyen testtömeg esetén sem haladhatja meg a 300 mg-ot, ami 2,5 injekciós üvegnek felel meg.

A kiújulás (recidíva) kezelése

Fontos megjegyezni, hogy a malignus hyperthermiára jellemző hypermetabolikus jelenségek a kezdeti megszűnést követően 24 órán belül kiújulhatnak. Kiújulás esetén az Agilus-t 10 percenként 2,5 mg/ttkg dózisban kell újra beadni mindaddig, amíg a malignus hyperthermia jelei ismételten enyhülnek. A metabolikus rendellenességek monitorozásával és a dózisok titrálásával kapcsolatban ugyanazok a megfontolások érvényesek a kiújulás kezelése esetén is, mint az első epizód esetén.

Gyermekek és serdülők

Nincs szükség a dózis módosítására.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A tárolásra, előkészítésre és kezelésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Előkészítés

Minden egyes injekciós üveg tartalmát 20 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával és körülbelül 1 percig tartó rázással kell feloldani, mielőtt megvizsgálánk, hogy találhatók-e részecskék benne. Előfordulhat, hogy tovább kell rázni az üveget. Az elkészített oldatnak sárga-narancssárga színűnek és részecskéktől mentesnek kell lennie. Az elkészített oldat térfoglata az injekciós üvegben 22,6 ml.

Feloldás után a felhasználásra kész gyógyszer kémiai és fizikai stabilitása 25 °C-on 24 órán át igazolt. Mikrobiológiai szempontból az elkészített készítményt azonnal fel kell használni, kivéve, ha a felbontás/feloldás módja kizárja a mikrobiológiai szennyeződés kockázatát. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és az nem haladhatja meg a 24 órát 25 °C-on.

Tárolás

A bontatlan injekciós üveg különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az elkészített oldatot fénytől védeni kell. Legfeljebb 25 °C-on tárolandó; hűtőszekrényben nem tárolható.

Kezelés

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Az elkészített Agilus-oldatot tilos más oldatokkal keverni, illetve más oldatokkal azonos vénás kanülön keresztül beadni.

Kerülni kell az oldat bőrre kerülését. Ha az oldat a bőrre kerül, megfelelő mennyiségű vízzel el kell távolítani.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál, és a maradék elkészített oldatot meg kell semmisíteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.