

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Agilus 120 mg milteliai injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 120 mg dantroleno natrio druskos hemiheptahidrato.

Ištirpinus 20 ml injekcinio vandens, kiekviename tirpalo mililitre yra 5,3 mg dantroleno natrio druskos hemiheptahidrato.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 3 530 mg hidroksipropilbetadekso ir 6,9 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui.

Gelsvai oranžiniai liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Derinant su atitinkamomis pagalbinėmis priemonėmis, Agilus skirtas visų amžiaus grupių suaugusiųjų ir vaikų piktybinei hipertermijai gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Agilus reikia pradėti, kai tik įtariama piktybinė hipertermijos krizė, t. y. būdingas raumenų rigidiškumas, metabolinė acidozė ir (arba) sparčiai kylanti kūno temperatūra.

Dozavimas

Suaugusiesiems ir vaikams Agilus reikia greitai suleisti į veną naudojant pradinę 2,5 mg/kg kūno svorio dozę.

Kol išlieka pagrindiniai klinikiniai tachikardijos, hypoventiliacijos, ilgalaikio hiperacidiškumo (reikia stebėti pH ir anglies dioksido parcialinį slėgį (pCO_2)) ir hipertermijos simptomai, 2,5 mg/kg boliuso injekciją reikia kartoti kas 10 minučių, kol fiziologiniai ir metaboliniai pokyčiai pagerės (žr. 5.1 skyrių). Jei svarstoma apie 10 mg/kg arba didesnę kumuliacinę dozę, piktybinės hipertermijos diagnozę reikia ištirti pakartotinai.

Toliau esančioje lentelėje pateikiami dozavimo pavyzdžiai, pagrįsti flakonų skaičiumi, reikalingu pradinei 2,5 mg/kg dozei, kurią reikia nedelsiant greitai injekuoti.

1 lentelė. Dozavimo pavyzdžiai

Dozavimo pagal kūno svorį pavyzdžiai, kad būtų pasiekta 2,5 mg/kg įsotinamoji dozė tiek suaugusiesiems, tiek vaikams				
Paruošiamų flakonų skaičius ^a	Kūno svorio diapazonas	Dozavimo rekomendacijos pavyzdys		
		Kūno svoris	Vartojama dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti ^a
1	Iki 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	Nuo 49 kg iki 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Nuo 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aBendras vieno paruošto flakono tūris yra 22,6 ml.

^bEsant bet kokiam kūno svoriui pradinė dozė ir visos kartotinės dozės neturi viršyti 300 mg, tai atitinka 2,5 flakono.

Recidyvo (atsinaujinusios ligos) gydymas

Reikia paminėti, kad piktybinės hipertermijos hipermetaboliniai požymiai gali atsinaujinti per pirmąsias 24 valandas po pradinio išnykimo. Pasireiškus recidyvui, Agilus turi būti vartojamas pakartotinai po 2,5 mg/kg kas 10 minučių, kol piktybinės hipertermijos požymiai vėl išnyks. Tie patys samprotavimai, susiję su medžiagų apykaitos sutrikimų stebėjimu ir dozių titravimu pradiniame epizode, galioja ir gydant atsinaujinusius simptomus.

Vaikų populiacija

Dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Kiekvieną flakoną reikia paruošti skiedžiant 20 ml injekcinio vandens ir flakoną kratyti, kol medžiaga ištirpsta. Paruoštas Agilus yra gelsvai oranžinis tirpalas, kurio galutinis tūris yra 22,6 ml.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Agilus vartojimas gydant piktybinę hiperterminę krizę nepakeičia kitų palaikomųjų priemonių. Jos turi būti toliau naudojamos individualiai įvairiomis formomis.

Atsargumo priemonių reikia imtis pasireiškus hiperkalemijos simptomams (raumenų paralyžiui, elektrokardiogramos pokyčiams, bradikardinei aritmijai) arba jau buvus hiperkalemijai (inkstų nepakankamumui, rusinės intoksikacijos ir kt.), nes tyrimuose su gyvūnais nustatyta, kad dantroleną vartojant kartu su verapamilium padidėja kalio koncentracija serume. Nerekomenduojama kartu vartoti Agilus ir kalcio kanalų blokatorių (žr. 4.5 skyrių).

Agilus skirtas tik leisti į veną. Dėl didelės tirpalo pH vertės (pH 9,5) reikia vengti injekcijos ne į kraujagysles, nes tai gali sukelti audinių nekrozę. Dėl kraujagyslių okliuzijos rizikos reikia vengti injekcijų į arteriją.

Saugoti, kad tirpalas neišsiliėtų ant odos. Jeigu tirpalo patenka ant odos, jį reikia nuvalyti pakankamu kiekiu vandens (žr. 6.6 skyrių).

Gydant dantrolenu kyla pavojus pažeisti kepenis. Tai buvo pastebėta ilgesnį laiką vartojant per burną ir gali sukelti mirtiną eigą.

Pagalbinės medžiagos

Hidroksipropilbetadeksas

Kiekviename Agilus flakone yra 3 530 mg hidroksipropilbetadekso (ciklodekstrino), kuris atitinka 156,2 mg/ml paruoštame tirpale. Hidroksipropilbetadeksas pagerina dantroleno tirpumą, todėl sutrumpėja paruošimo trukmė ir sumažėja skysčio tūris.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė hidroksipropilbetadekso ototoksinį poveikį (žr. 5.3 skyrių); buvo pastebėta klausos sutrikimo atvejų tiriant kitose klinikinėse aplinkose. Klausos sutrikimo atvejų buvo pastebėta esant hidroksipropilbetadekso ekspozicijai, panašiai kaip esant didesnei rekomenduojamai Agilus dozei. Daugeliu atvejų klausos sutrikimas buvo laikinas ir nuo silpno iki lengvo. Pacientams, kuriems reikia didelių Agilus dozių (daugiau kaip 10 mg/kg), diagnozę reikia įvertinti iš naujo (žr. 4.2 skyrių).

Galima klausos sutrikimo rizika gali kelti tam tikrą susirūpinimą pacientams, kuriems yra didesnė klausos praradimo rizika, pvz., esant pasikartojančioms arba lėtinėms ausų infekcijoms.

Manoma, kad Agilus hidroksipropilbetadekso poveikis pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, bus didesnis. Šiems pacientams su hidroksipropilbetadeksu susijusi galima rizika gali būti didesnė.

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 6,9 mg natrio, tai atitinka 0,345 % didžiausios Pasaulio sveikatos organizacijos rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atskiri atvejai ir tyrimai su gyvūnais rodo dantroleno ir kalcio kanalų blokatorių, tokių kaip verapamilis ir diltiazemas, sąveiką, pasireiškiančią širdies nepakankamumu. Nerekomenduojama kartu vartoti Agilus ir kalcio kanalų blokatorių (žr. 4.4 skyrių).

Agilus vartojant kartu su nedepoliarizuojančiais miorelaksantais, pvz., vekuroniū, gali sustiprėti jų poveikis.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie dantroleno vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Po į veną skirto gydymo dantrolenu buvo pranešta apie gimdos atoniją po gimdymo. Taip pat buvo aprašyta naujagimių suglebusio vaiko sindromo rizika, kai į veną leidžiamas dantrolenas buvo skiriamas motinai cezario pjūvio metu. Dantrolenas prasiskverbia per placentą ir turėtų būti vartojamas nėštumo metu tik tada, kai galima nauda viršija galimą riziką motinai ir vaikui.

Žindymas

Nėra informacijos apie dantroleno vartojimą žindymo metu. Remiantis jo saugumo profiliu, negalima atmesti pavojaus žindomam kūdikiui, nes dantrolenas išsiskiria į motinos pieną. Todėl vartojant Agilus žindymą reikia nutraukti. Atsižvelgiant į dantroleno pusinės eliminacijos laiką, žindymą galima atnaujinti praėjus 60 valandų po paskutinės dozės.

Vaisingumas

Duomenų apie dantroleno poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais metu nepageidaujamo poveikio vaisingumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Agilus gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai, nes gali sukelti skeleto raumenų silpnumą, svaigulį ir galvos sukimąsi. Kadangi kai kurie iš šių simptomų gali išlikti iki 48 valandų, pacientams negalima vairuoti ar valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Agilus yra skeleto raumenų relaksantas. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys, t. y. skeleto raumenų silpnumas, apie kurį pranešta į veną leidžiant dantroleną, yra susijęs su šiuo veikimo būdu.

Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos yra susijusios su dantrolenu ir jo formomis, skirtomis ūminiam vartojimui į veną ir lėtiniam vartojimui per burną. Kai kurios išvardytos nepageidaujamos reakcijos taip pat gali pasireikšti dėl pagrindinės piktybinės hipertermijos krizės. Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų klases ir dažnį.

Poveikio dažniai apibrėžiami taip:

Labai dažnas ($\geq 1/10$)

Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)

Nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)

Retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)

Labai retas ($< 1/10\,000$)

Dažnis nežinomas: dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą sąrašas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą
Imuninės sistemos sutrikimai	Nežinomas	Padidėjęs jautrumas, anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai ^a	Nežinomas	Hiperkalemija
Nervų sistemos sutrikimai	Nežinomas	Svaigulys, mieguistumas, traukuliai, dizartrijs, galvos skausmas
Akių sutrikimai	Nežinomas	Regėjimo pablogėjimas
Širdies sutrikimai ^a	Nežinomas	Širdies nepakankamumas, bradikardija, tachikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Nežinomas	Tromboflebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nežinomas	Kvėpavimo nepakankamumas, kvėpavimo slopinimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Nežinomas	Pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, kraujavimas iš virškinimo trakto, viduriavimas, rijimo sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Nežinomas	Gelta ^b , hepatitas ^b , nenormali kepenų funkcija, kepenų nepakankamumas, įskaitant mirtiną ^b , idiosinkrazinės arba padidėjusio jautrumo kepenų ligos

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nežinomas	Dilgėlinė, eritema, hiperhidrozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nežinomas	Raumenų silpnumas, raumenų nuovargis
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai ^a	Nežinomas	Kristalurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nežinomas	Gimdos hipotonija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nežinomas	Nuovargis, vartojimo vietos reakcija, astenija

^aŠios nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos ikiklinikinių tyrimų metu.

^bŠios nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos taikant lėtinį gydymą per burną.

Vaikų populiacija

Manoma, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra toks pat, kaip ir suaugusiems.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamąs reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamąs reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Piktybinė hipertermija yra kritinė situacija, kai gali prireikti greitai sušvirkšti didelę Agilus dozę (žr. 4.2 skyrių).

Dantrolenas veikia kaip raumenų relaksantas. Gali pasireikšti kvėpavimą slopinantis stiprus raumenų silpnumas. Todėl atsitiktinio perdozavimo atveju reikia taikyti simptomines ir bendrąsias palaikomąsias priemones.

Dializės reikšmė perdozavus dantroleno nežinoma. Specifinio priešnuodžio dantrolenui nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: raumenis atpalaiduojantys vaistiniai preparatai, tiesiogiai veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas: M03CA01.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Dantrolenas yra skeleto raumenų relaksantas, kuris prisijungia prie rianodino receptoriaus-1 (RYR1), slopindamas kalcio išsiskyrimą iš sarkoplazminio tinklo (ST). Dantrolenas širdies raumens susitraukimą veikia mažai arba visai neveikia, išskyrus galimas didesnes vartojamas dozes. Leidžiant dideles dozes į veną, nustatytas laikinas nenuoseklus slopinamasis poveikis lygiesiems virškinimo trakto raumenims.

RYR1 veikia kaip kalcio jonų (Ca^{2+}) kanalas, esantis ant skeleto raumenų ST, ir, kai aktyvuotas, sukelia raumenų susitraukimą. Piktybinei hipertermijai jautrių asmenų RYR1 funkciją sutrikdo tokie veiksniai kaip lakieji anestetikai ir (arba) sukcinilcholinai, ir ji nesipoliarizuoja, todėl nereguliuojamas Ca^{2+} išsiskyrimas iš ST. Dėl to padidėjęs sarkoplazminio Ca^{2+} kiekis sukelia ilgalaikį raumenų

susitraukimą ir pernelyg stimuliuoja aerobinį ir anaerobinį metabolizmą, todėl padidėja deguonies ir adenozino trifosfato suvartojimas, metabolinė acidozė ir generuojama šiluma, kuri kartu lemia hipermetabolinę būseną ir hipertermiją. Dantrolenas prisijungia prie RYR1 ir stabilizuoja jo ramybės būseną, taip slopindamas Ca^{2+} išsiskyrimą iš ST ir sustabdydamas medžiagų apykaitos kaskadą. Dantroleno terapija gali būti veiksminga tik tada, kai Ca^{2+} iš ST dar nėra visiškai išeikvotas, t. y. dantrolenas turėtų būti vartojamas kuo anksčiau su sąlyga, kad vis dar tinkamai užtikrinama raumenų perfuzija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dantroleno veiksmingumas yra gerai žinomas. Į veną leidžiamo dantroleno žinomos ir galimos rizikos vertinimas taip pat grindžiamas gautais duomenimis po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Paskelbtuose tyrimuose su sveikais savanoriais pateikiami patvirtinamieji saugumo duomenys.

Sveikiems sąmoningiems asmenims ($n = 12$) raumenų trūkčiojimo įtampos sumažėjimas stabilizavosi per 2–3 minutes po kartotinių 0,1 mg/kg intraveninių dantroleno dozių kas 5 minutes. Iki kitos dozės išgijimo nenustatyta. Nustatyta, kad 2,5 mg/kg dozė raumenyse sukelia didžiausią atsaką į dozę.

Agilus klinikinių veiksmingumo ir saugumo tyrimų neatlikta. Su sveikais suaugusiais savanoriais ($n = 21$) buvo atliktas 2 dalių iš dalies atsitiktinių imčių, atviras, vienos dozės, santykinio biologinio pasisavinamumo tyrimas, kurio metu Agilus buvo lyginamas su 20 mg į veną leidžiamo dantroleno doze. Nepageidaujami reiškiniai, apie kuriuos pranešta tyrimo metu vartojant abu vaistinius preparatus, atitiko žinomą dantroleno, kaip skeleto raumenų relaksanto, veikimo mechanizmą ir aprašytus literatūroje anksčiau.

Paskelbtose atvejų serijose greitesnis dantroleno suleidimas koreliuoja su geresniais rezultatais. Santykinio biologinio prieinamumo tyrime vidutinis laikas, per kurį paruošiamas 1 Agilus flakonas (120 mg) ir 1 flakonas su 20 mg intraveninio dantroleno, buvo atitinkamai 50 ir 90 sekundžių.

Atliekant laboratorinį viso flakono paruošimo/suleidimo proceso modeliavimo tyrimą, vidutinė trukmė, per kurią buvo paruoštas ir suleistas 1 Agilus flakonas (120 mg) ir 1 į veną suleistas 20 mg dantroleno flakonas, buvo tokia:

- Suaugusiųjų kaniulė: atitinkamai 1 minutė ir 53 sekundės bei 3 minutės
- Vaikiška kaniulė: atitinkamai 1 minutė ir 57 sekundės bei 4 minutės ir 2 sekundės

Apskaičiuota, kad recidyvas pasireiškia 10–15 % piktybine hipertermija sergančių pacientų ir yra labiau tikėtinas sunkiais atvejais, kai pradinei reakcijai kontroliuoti reikia didesnių dantroleno dozių.

Atlikus pakankamais duomenimis pagrįstą 1979–2020 m. atvejų tyrimų retrospektyvią apžvalgą ir analizę, 116 suaugusių pacientų (18 metų ir vyresnių) buvo gydomi dantrolenu nuo piktybinės hipertermijos. Iš šių pacientų 112 (97 %) išgyveno. Gydomosios dozės mediana buvo 2,4 mg/kg ir daugumai pacientų (58 %) piktybinės hipertermijos (PH) epizodui išnykti pakako gydomosios 2,5 mg/kg dozės. 87 % pacientų neviršijo 5 mg/kg terapinės dozės, o 95 % pacientų neviršijo 10 mg/kg.

Vaikų populiacija

Atlikus pakankamais duomenimis pagrįstą 1979–2020 m. atvejų tyrimų retrospektyvią apžvalgą ir analizę, 91 vaikų amžiaus pacientas (< 1 mėnesio iki 18 metų) buvo gydomas dantrolenu nuo piktybinės hipertermijos. Iš šių pacientų 87 (96 %) išgyveno. Gydomosios dozės mediana buvo panaši visose vaikų amžiaus pacientų grupėse, nuo 2–3 mg/kg, ir daugumai pacientų (59 %) PH epizodui išnykti pakako gydomosios 2,5 mg/kg dozės. 89 % pacientų neviršijo 5 mg/kg terapinės dozės, o 98 % pacientų neviršijo 10 mg/kg.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Sąmonę turintiems sveikiems asmenims ($n = 12$) didžiausia koncentracija kraujyje ($C_{\max}$) buvo $4,2 \mu\text{g/ml}$ po $2,4 \text{ mg/kg}$ į veną suleisto dantroleno, blokuojant iki 75 % skeleto raumenų susitraukimų. Pacientams, kuriems buvo įtariama arba nustatyta piktybinė hipertermija ($n = 6$) ir kuriems profilaktiškai į veną buvo leidžiama $2,5 \text{ mg/kg}$ dantroleno, $C_{\max}$ vertės svyravo nuo $4,3$ iki $6,5 \mu\text{g/ml}$.

Pasiskirstymas

Dantrolenas grįžtamai jungiasi su plazmos albuminu. *In vitro* žmogaus plazmoje, esant $6 \mu\text{g/ml}$ Agilus koncentracijai, prie baltymų prisijungė 94,9 % dantroleno. Sveikiems savanoriams į veną suleidus vienkartinę 120 mg Agilus dozę, pasiskirstymo tūris buvo $49,2 \text{ l}$.

Biotransformacija

Metabolizmas kepenyse vyksta per mikrosominius fermentus tiek vykstant 5-hidroksilinimui hidantoino žiede, tiek nitrogrupės redukcijai į aminą su tolesniu acetilinimu. 5-hidroksidantrolenas veikia panašiai kaip pirminė medžiaga, o acetamino dantrolenas neturi raumenis atpalaiduojančio poveikio.

Eliminacija

Klinikiniame tyrime su Agilus, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, dantroleno pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo 9–11 valandų po vienkartinės $60\text{--}120 \text{ mg}$ dozės į veną.

Daugiausia išsiskiria per inkstus ir su tulžimi, todėl, net ir ilgai vartojant, išsiskiria per inkstus santykiu 79 % 5-hidroksidantroleno, 17 % acetilamino dantroleno bei 1–4 % nepakitusio dantroleno. Inkstų klirensas (5-OH-dantrolenas) yra $1,8\text{--}7,8 \text{ l/h}$.

Vaikų populiacija

Vieno klinikinio tyrimo metu dantroleno farmakokinetika vaikams, kuriems buvo skiriama $2,4 \text{ mg/kg}$ dozė, buvo panaši į suaugusiųjų. 2–7 metų vaikams ($n = 10$), kuriems numatyta nedidelė planinė operacija, $t_{1/2}$ buvo apie 10 valandų. Vaikams (bet kurios amžiaus grupės) specifinių saugumo problemų, palyginti su suaugusiųjų populiacija, nenustatyta.

Hidroksipropilbetadeksas

Agilus sudedamoji dalis hidroksipropilbetadeksas nepakitęs pašalinamas filtruojant per inkstus, ir jo trumpa pusinės eliminacijos trukmė yra nuo 1 iki 2 valandų, registruota pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Poūmis ir lėtinis toksiškumas

Atliktas 14 dienų trukmės kartotinių Agilus į veną skiriamų dozių tyrimas su žiurkėmis, skiriant $2,5 \text{ mg/kg}$ per parą ($73,5 \text{ mg/kg}$ per parą hidroksipropilbetadekso ir $8,3 \text{ mg/kg}$ per parą PEG 3350) ir 10 mg/kg per parą ($294,2 \text{ mg/kg}$ per parą hidroksipropilbetadekso ir 33 mg/kg per parą PEG 3350) dozes. Nepageidaujamo poveikio nesukelianti Agilus dozė buvo $2,5 \text{ mg/kg}$ per parą (ekvivalentiška $0,4 \text{ mg/kg}$ per parą dantroleno dozė žmonėms). Poveikis inkstams buvo fiksuotas kartotinai skiriant 10 mg/kg per parą dozę (ekvivalentiška žmogaus dantroleno $1,6 \text{ mg/kg}$ per parą dozė), taip pat ir kontrolinėje grupėje, gavusioje tokį patį pagalbinių medžiagų kiekį. Taigi poveikis inkstams buvo susijęs su žinomu hidroksipropilbetadekso toksiškumu vakuolizuotoms inkstų kanalėlių epitelio ląstelėms tiek žiurkių patinams, tiek patelėms ir padidėjusiu vakuolizuotų alveolinių makrofagų dažniu žiurkių patinams, tačiau žemo laipsnio. Šis poveikis atitinka nusistovėjusį grįžtamąjį klasei būdingą

poveikį, susijusį su pagalbinės medžiagos hidroksipropilbetadekso naudojimu graužikams ilgą laiką. Šiame tyrime nebuvo tirtos klausos funkcijos/ototoksiškumas.

Lėtinio toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis duomenimis, 12 mėnesių per burną duodant didesnę kaip 30 mg/kg kūno svorio dantroleno paros dozę (atitinkančią 4,8 mg/kg, 16,7 mg/kg ir 9,7 mg/kg kūno svorio paros dozę žmogui), sulėtėjo augimas arba sumažėjo kūno svoris. Pastebėtas toksinis poveikis kepenims ir galbūt inkstų obstrukcija, kuris buvo grįžtamas. Šių duomenų reikšmė ūminiam dantroleno vartojimui į veną gydant piktybinę žmonių hipertermiją nenustatyta.

Mutageniškumas

Dantrolenas davė teigiamus *Ames S. typhimurium* tyrimo rezultatus tiek esant kepenų metabolizuojančiai sistemai, tiek jos tiek nesant.

Kancerogeniškumas

Iki 18 mėnesių žiurkėms duodant 15 mg/kg, 30 mg/kg ir 60 mg/kg kūno svorio dantroleno natrio druskos paros dozes (atitinkančias 2,4 mg/kg, 4,8 mg/kg ir 9,7 mg/kg kūno svorio paros dozę žmogui), vartojant didžiausią dozę, padaugėjo gerybinių kepenų limfinių navikų, o tik patelėms – padaugėjo pieno liaukų navikų.

30 mėnesių trukusio tyrimo su *Sprague-Dawley* žiurkėmis, maitintomis dantrolenu, metu didžiausios dozės sumažino pieno liaukų navikų atsiradimo laiką. Žiurkių patelėms, vartojusioms didžiausias dozes, dažniau atsiradavo kepenų limfangiomų ir kepenų angiosarkomų.

30 mėnesių trukmės tyrimo su Fischer-344 žiurkėmis metu nustatytas nuo dozės priklausomas pieno liaukų ir sėklidžių navikų atsiradimo laiko sumažėjimas.

Šių duomenų reikšmė trumpalaikiam dantroleno vartojimui į veną gydant piktybinę žmonių hipertermiją nežinoma.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Suaugusių žiurkių patinams ir patelėms bei vaikingoms triušių patelėms dantroleno geriamosios formos iki pasiektos geriamosios 45 mg/kg per parą dozės (atitinkamai 7,3 mg/kg ir 14,5 mg/kg per parą dozę žmogui) neturėjo jokio nepageidaujamo poveikio žiurkių vaisingumui ar bendram reprodukciniam pajėgumui, tačiau vaikingoms triušių patelėms 45 mg/kg per parą dozę 6–18 gestacijos dienomis padidino vienpusių ar dvipusių papildomų šonkaulių susidarymą jaunikliams.

Hidroksipropilbetadeksas

Esama įrodymų dėl hidroksipropilbetadekso sukulto ototoksiškumo kelioms ikiklinikinėms rūšims po vienkartinės ir kartotinės dozės po oda. Žiurkėms (labiausiai hidroksipropilbetadekso ototoksiškumui jautrioms rūšims) 2 000 mg/kg dozė yra artima kritinei dozei, kuri sukelia reikšmingą klausos praradimą ir kochlearinį pažeidimą po injekcijos po oda. Didesnės nei 2 000 mg/kg dozės sukelia reikšmingą plaukų ląstelių pažeidimą ir visiškai panaikina iškraipymo produkto otoakustinę emisiją, o mažesnės dozės turi palyginti nedidelį poveikį funkcinėms ir struktūrinėms priemonėms. Literatūros duomenimis, 500–1 000 mg/kg ototoksinio poveikio žiurkėms nesukėlė. Šių duomenų reikšmė hidroksipropilbetadekso poveikiui žmonėms nėra aiški.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hidroksipropilbetadeksas
Makrogolis (E1521)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Po ištirpinimo

Paruoštą tirpalą suvartoti per 24 valandas.

Paruoštą tirpalą saugoti nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, negalima šaldyti.

Paruošto tirpalo, laikomo 25 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu, jei atidarymo/paruošimo metodas neužkerta kelio mikrobiologinio užteršimo rizikai, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei jis tuoj pat nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, bet neturi būti laikoma ilgiau kaip 24 valandas 25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidaryto flakono laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto tirpalo laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas su guminiu kamščiu ir sandarikliu.

Pakuotėje yra 6 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekvieną flakoną reikia ruošti įpilant 20 ml injekcinio vandens ir kratant maždaug 1 minutę, tada apžiūrėti, ar nėra dalelių. Gali prireikti toliau kratyti. Paruoštas tirpalas turi būti gelsvai oranžinės spalvos, be dalelių. Tirpalo tūris paruoštame flakone yra 22,6 ml.

Paruošto Agilus tirpalo negalima maišyti su kitais tirpalais ar leisti toje pačioje venos vietoje (žr. 6.2 skyrių).

Saugoti, kad tirpalas neišsiliėtų ant odos. Jeigu tirpalo patenka ant odos, jį reikia nuvalyti pakankamu kiekiu vandens (žr. 4.4 skyrių).

Šis vaistinis preparatas skirtas naudoti tik vieną kartą, paruošto tirpalo likučius reikia išmesti. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 AG Amsterdam
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 AG Amsterdam
Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Agilus 120 mg milteliai injekciniam tirpalui
dantroleno natrio druska hemiheptahidrato

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 120 mg dantroleno natrio druskos hemiheptahidrato.
Kiekviename ml paruošto tirpalo yra 5,3 mg dantroleno natrio druskos hemiheptahidrato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra: hidroksipropilbetadekso, makrogolio (E1521).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.

6 flakonai

10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruoštą tirpalą leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Paruošto tirpalo likutį išmeskite.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Neatidarytą flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Paruoštą tirpalą saugoti nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, negalima šaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 AG Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Agilus 120 mg milteliai injekciniam tirpalui
dantroleno natrio druska hemiheptahidrato

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 120 mg dantroleno natrio druskos hemiheptahidrato.
Kiekviename ml paruošto tirpalo yra 5,3 mg dantroleno natrio druskos hemiheptahidrato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra: hidroksipropilbetadekso, makrogolio (E1521).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai injekciniam tirpalui.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruoštą tirpalą leisti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Paruošto tirpalo likutį išmeskite.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Neatidarytą flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Paruoštą tirpalą saugoti nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje,
negalima šaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 AG Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Duomenys nebūtini.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Agilus 120 mg milteliai injekciniam tirpalui dantroleno natrio druska hemiheptahidratas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

Šis vaistas vartojamas kritiniais atvejais ir gydytojas nuspręs, ar Jums jo reikia.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jei jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Agilus ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Agilus
3. Kaip vartoti Agilus
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Agilus
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Agilus ir kam jis vartojamas

Agilus sudėtyje yra dantroleno natrio druskos. Tai vaistas, vadinamas tiesioginio poveikio miorelaksantu. Jis jungiasi prie raumenų ląstelėse esančio taikinio ir padeda kūno raumenims atsipalaiduoti, kai jie pernelyg stimuliuojami.

Kartu su kitomis pagalbinėmis priemonėmis šis vaistas skirtas visų amžiaus grupių suaugusiųjų ir vaikų piktybinei hipertermijai gydyti. Piktybinė hipertermija yra gyvybei pavojinga kritinė būklė, kai skeleto raumenys yra pernelyg stimuliuojami ir negali atsipalaiduoti. Tai gali sukelti labai greitą kūno temperatūros pakilimą ir (arba) atliekų kaupimąsi organizme (metabolinę acidozę), dėl kurios gyvybiškai svarbūs organai gali neveikti tinkamai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Agilus

Agilus vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija dantroleno natrio druskai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jums tikriausiai bus skirtas šis vaistas prieš perskaitant šį lapelį.

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, jei:

- šiuo metu vartojate vaistų nuo padidėjusio kraujospūdžio ar krūtinės anginos, vadinamų kalcio kanalų blokatoriais. Vartojant šiuos vaistus kartu su Agilus gali padidėti kalio kiekis kraujyje, dėl to gali atsirasti nereguliarus širdies ritmas arba negalėjimas pajudinti kai kurių raumenų;
- jei manote, kad ant odos išsiliejo kažkiek vaisto – jį reikia nuplauti vandeniu.

Pacientams, ilgai per burną vartojusiems dantroleno natrio druską, buvo pastebėtas kepenų pažeidimas. Pasakykite gydytojui, jei manote, kad turite kepenų pažeidimo simptomų (pvz., jei oda ir akys atrodo gelsvos arba jaučiate pilvo skausmą ir patinimą).

Kiti vaistai ir Agilus

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Toliau nurodyti vaistai gali turėti įtakos Agilus veikimui arba Agilus gali turėti įtakos jų veikimui:

- Vaistų nuo aukšto kraujospūdžio ir krūtinės anginos, vadinamų kalcio kanalų blokatoriais, pvz., verapamilio ar diltiazemo, vartojimas kartu su Agilus gali sukelti širdies nepakankamumą (žr. įspėjimus ir atsargumo priemones).
- Raumenis atpalaiduojantys vaistai, pvz., vekuronis, gali sustiprinti tuo pačiu metu vartojamo Agilus raumenis atpalaiduojantį poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nėštumas

Jei esate nėščia, Agilus nebus vartojamas, nebent manoma, kad tai būtina. Suleidus Agilus, gali susilpnėti gimdos raumenys. Jei Agilus gausite cezario pjūvio metu, jūsų naujagimis gali patirti raumenų silpnumą.

Žindymas

Vartojant Agilus ir dar 60 valandų po paskutinės dozės žindyti negalima. Pasakykite gydytojui, jei maitinate krūtimi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Suleidus Agilus, gali susilpnėti plaštakų ir kojų raumenys, taip pat galite jausti svaigulį ar galvos sukimąsi. Šis poveikis gali trukti iki 48 valandų suleidus Agilus. Per šį laiką nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Agilus sudėtyje yra ciklodekstrino ir natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 3 530 mg hidroksipropilbetadekso (ciklodekstrino), kuris atitinka 156,2 mg/ml paruoštame tirpale.

Pasakykite gydytojui, jei praeityje turėjote klausos sutrikimų, pvz., jei esate linkę į ausų infekcijas. Buvo pastebėti klausos sutrikimo atvejai pacientams, vartojusiems hidroksipropilbetadeksą kitoms ligoms gydyti didesnėmis dozėmis už rekomenduojamas Agilus. Šis klausos sutrikimas paprastai yra trumpalaikis ir lengvas. Pacientams, kuriems reikia didelių Agilus dozių (daugiau kaip 10 mg/kg), dėl šios rizikos gydymas bus vertinamas iš naujo.

Jei jūsų inkstai neveikia tinkamai, gali padidėti su hidroksipropilbetadeksu susijusi rizika.

Kiekviename šio vaisto flakone yra 6,9 mg natrio (pagrindinės valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai yra mažiau nei 0,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti Agilus

Šią injekciją Jums į veną suleis sveikatos priežiūros specialistas. Jums skiriama Agilus dozė priklauso nuo Jūsų kūno svorio. Dozė bus kartojama kas 10 minučių, kol simptomai palengvės. Jei po vaisto vartojimo simptomai nepalengvėja, gydytojas gali pakartotinai išnagrinėti diagnozę ir apvarstyti alternatyvius gydymo būdus. Jei pasireikš atkrytis, sveikatos priežiūros specialistas vėl suleis Agilus.

Ką daryti gavus per didelę Agilus dozę?

Gavus per didelę Agilus dozę, gali pasireikšti šalutinis poveikis. Gali pasireikšti stiprus raumenų silpnumas, kuris gali paveikti kvėpavimą. Gydytojas Jus atidžiai stebės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai buvo pastebėti vartojant Agilus veikliąją medžiagą.

Toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinų dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Sunkus šalutinis poveikis – gydytojas nedelsdamas nutrauks Agilus vartojimą

- staigi, sunki alerginė reakcija, kai patiriamas kvėpavimo pasunkėjimas, patinimas, galvos sukimasis, greitas širdies plakimas, prakaitavimas ir sąmonės netekimas (anafilaksinė reakcija)

Kitas šalutinis poveikis

Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai buvo pastebėti vartojant Agilus veikliąją medžiagą:

- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas),
- didelis kalio kiekis kraujyje (hiperkalemija), kuris gali sukelti nuovargį, raumenų silpnumą, pykinimą ir širdies ritmo sutrikimus,
- svaigulys, mieguistumas, traukuliai, pasunkėjęs kalbėjimas (dizartrijs), galvos skausmas,
- pakitęs matymas,
- širdies nepakankamumas, lėtas širdies plakimas (bradikardija), greitas širdies plakimas (tachikardija),
- venos uždegimas, sukeliantis kraujo krešulių susidarymą ir kraujagyslės užsikimšimą (tromboflebitas),
- pasunkėjęs kvėpavimas (kvėpavimo nepakankamumas), per lėtas ir negilus kvėpavimas (kvėpavimo slopinimas),
- pilvo skausmas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, kraujavimas iš žarnyno ir skrandžio su kraujo išmatose ar vėmaluose simptomais (kraujavimas iš virškinimo trakto), viduriavimas, pasunkėjęs rijimas (disfagija),
- akių ir odos pageltimas (gelta)*, kepenų uždegimas (hepatitas)*, kepenų nepakankamumas, kuris gali būti mirtinas*, kepenų funkciją rodančio kraujo tyrimo pakitimai, kepenų liga dėl nežinomos priežasties ar alerginės reakcijos,
- niežintis bėrimas (dilgėlinė), odos paraudimas (eritema), padidėjęs prakaitavimas (hiperhidrozė),
- raumenų silpnumas, raumenų nuovargis,
- kristalų dalelės šlapime (kristalurija),
- silpni susitraukimai gimdymo metu (gimdos hipotonija),
- nuovargio pojūtis (nuovargis), bendras silpnumas (astenija), reakcijos injekcijos vietoje.

*Šie šalutinio poveikio reiškiniai buvo pastebėti tais atvejais, kai gydymas dantrolenu buvo skiriamas per burną ilgą laiką.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Agilus

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šis vaistas bus laikomas ligoninėje, o šios instrukcijos skirtos tik sveikatos priežiūros darbuotojams.

Neatidarytas flakonas: šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas tirpalas: suvartokite per 24 valandas. Paruoštą tirpalą saugoti nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, negalima šaldyti.

Ant etiketės ir išorinės flakonų dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Tik vienkartiniam vartojimui. Paruošto tirpalo likutį išmeskite.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Agilus sudėtis

Veiklioji medžiaga yra dantroleno natrio druska hemiheptahidratas.

Viename flakone yra 120 mg dantroleno natrio druskos hemiheptahidrato. Ištirpinus 20 ml injekcinio vandens, kiekviename tirpalo mililitre yra 5,3 mg dantroleno natrio druskos hemiheptahidrato.

Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilbetadeksas (ciklodekstrinas) ir makrogolis (E1521).

Žr. 2 skyrių „Agilus sudėtyje yra ciklodekstrino ir natrio“.

Agilus išvaizda ir kiekis pakuotėje

Stikliniai flakonai su guminiiais kamščiais ir sandarikliais, kuriuose yra 120 mg gelsvai oranžinių miltelių injekciniam tirpalui.

Dėžutė, kurioje yra 6 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 AG Amsterdam
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Agilus reikia pradėti, kai tik įtariama piktybinė hipertermijos krizė, t. y. būdingas raumenų rigidiškumas, metabolinė acidozė ir (arba) sparčiai kylanti kūno temperatūra.

Dozavimas

Suaugusiesiems ir vaikams Agilus reikia greitai suleisti į veną naudojant pradinę 2,5 mg/kg kūno svorio dozę.

Kol išlieka pagrindiniai klinikiniai tachikardijos, hipoventiliacijos, ilgalaikio hiperacidiškumo (reikia stebėti pH ir anglies dioksido parcialinį slėgį (pCO₂)) ir hipertermijos simptomai, 2,5 mg/kg boliuso injekciją reikia kartoti kas 10 minučių, kol fiziologiniai ir metaboliniai pokyčiai pagerės. Jei svarstoma, apie 10 mg/kg arba didesnę kumuliacinę dozę, piktybinės hipertermijos diagnozę reikia ištirti pakartotinai.

Toliau esančioje lentelėje pateikiami dozavimo pavyzdžiai, pagrįsti flakonų skaičiumi, reikalingu pradinei 2,5 mg/kg dozei, kurią reikia nedelsiant greitai injekuoti.

1 lentelė. Dozavimo pavyzdžiai

Dozavimo pagal kūno svorį pavyzdžiai, kad būtų pasiekta 2,5 mg/kg įsotinamoji dozė tiek suaugusiesiems, tiek vaikams				
Paruošiamų flakonų skaičius ^a	Kūno svorio diapazonas	Dozavimo rekomendacijos pavyzdys		
		Kūno svoris	Vartojama dozė	Kiekis, kurį reikia suleisti ^a
1	Iki 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	Nuo 49 kg iki 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Nuo 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aBendras vieno paruošto flakono tūris yra 22,6 ml.

^bEsant bet kokiam kūno svoriui pradinę dozę ir visos kartotinės dozės neturi viršyti 300 mg, tai atitinka 2,5 flakono.

Recidyvo (atsinaujinusios ligos) gydymas

Reikia paminėti, kad piktybinės hipertermijos hipermetaboliniai požymiai gali atsinaujinti per pirmąsias 24 valandas po pradinio išnykimo. Pasireiškus recidyvui, Agilus turi būti vartojamas pakartotinai po 2,5 mg/kg kas 10 minučių, kol piktybinės hipertermijos požymiai vėl išnyks. Tie patys samprotavimai, susiję su medžiagų apykaitos sutrikimų stebėjimu ir dozių titravimu pradiname epizode, galioja ir gydant atsinaujinusius simptomus.

Vaikų populiacija

Dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Specialios laikymo, ruošimo ir tvarkymo atsargumo priemonės

Paruošimas

Kiekvieną flakoną reikia ruošti įpilant 20 ml injekcinio vandens ir kratant maždaug 1 minutę, tada apžiūrėti, ar nėra dalelių. Gali prireikti toliau kratyti. Paruoštas tirpalas turi būti gelsvai oranžinės spalvos, be kietųjų dalelių. Tirpalo tūris paruoštame flakone yra 22,6 ml.

Paruošto tirpalo, laikomo 25 °C temperatūroje, cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, jei atidarymo/paruošimo metodas neužkerta kelio mikrobiologinio užteršimo rizikai, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei jis tuoj pat nesuvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas, bet neturi būti laikoma ilgiau kaip 24 valandas 25 °C temperatūroje.

Laikymas

Neatidaryto flakono laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą tirpalą saugoti nuo šviesos. Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, negalima šaldyti.

Tvarkymas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Paruošto Agilus tirpalo negalima maišyti su kitais tirpalais ar leisti toje pačioje venos vietoje.

Saugoti, kad tirpalas neišsiliėtų ant odos. Jeigu tirpalo patenka ant odos, jį reikia nuvalyti pakankamu kiekiu vandens.

Šis vaistinis preparatas skirtas vartoti tik vieną kartą, paruošto tirpalo likučius reikia išmesti. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.