

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Agilus 120 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 120 mg dantrolene sodium hemiheptahydrate.

Wara r-rikostituzzjoni b'20 mL ilma għall-injezzjonijiet, kull millilitru tas-soluzzjoni jkun fih 5.3 mg dantrolene sodium hemiheptahydrate.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett fih 3 530 mg hydroxypropylbetadex u 6.9 mg sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Trab lajofilizzat ta' lewn isfar-oranġjo.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Flimkien ma' miżuri ta' appoġġ adegwati, Agilus huwa indikat għat-trattament ta' ipertermija malinna fl-adulti u fi tfal ta' kull età.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Agilus għandu jinbeda hekk kif tiġi ssuspettata kriżi ta' ipertermija malinna, jiġifieri li karatteristikament tkun tinvolvi riġidità tal-muskoli, aċidożi metabolika u/jew temperatura tal-ġisem li tiżdied b'mod rapidu.

Pożoloġija

Agilus għandu jingħata malajr permezz ta' injezzjoni ġol-vini f'doża inizjali ta' 2.5 mg/kg piż tal-ġisem għal pazjenti adulti u pedjatriċi.

Sakemm is-sintomi kliniċi ewlenin ta' takikardija, ipoventilazzjoni, iperaċidità sostnuta (monitoraġġ tal-pH u pressjoni parzjali tad-diossidu tal-karbonju (pCO_2) meħtieġ) u ipertermija jippersistu, għandha terġa' tingħata injezzjoni bolus ta' 2.5 mg/kg kull 10 minuti sakemm l-anormalitajiet fiżjoloġiċi u metaboliċi jitjiebu (ara sezzjoni 5.1). Jekk tiġi kkunsidrata doża kumulattiva ta' 10 mg/kg jew aktar, id-dijanjosji ta' ipertermija malinna għandha tiġi eżaminata mill-ġdid.

It-tabella li ġejja tipprovdi eżempji ta' dożaġġ ibbażat fuq in-numru ta' kunjetti li hemm b'żonn għad-doża inizjali ta' 2.5 mg/kg, meħtieġa immedjatament b'injezzjoni rapida:

Tabella 1. Eżempji ta' dożaġġ

Eżempji ta' dożaġġ skont il-piż tal-ġisem biex tinkiseb doża kbira tal-bidu ta' 2.5 mg/kg kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal				
Numru ta' kunjetti li jridu jiġu ppreparati^a	Medda tal-piż tal-ġisem	Eżempju ta' rakkomandazzjoni ta' dożaġġ		
		Piż tal-ġisem	Doża li għandha tingħata	Volum li għandu jingħata^a
1	Sa 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	Minn 49 kg sa 96 kg	72 kg	180 mg	33.9 mL
		96 kg	240 mg	45.2 mL
3	Minn 97 kg	120 kg	300 mg	56.5 mL
		144 kg ^b	300 mg ^b	56.5 mL

^aIl-volum totali ta' kunjett wieħed rikostitwit huwa 22.6 mL.

^bGħall-piżijiet kollha tal-ġisem, id-doża inizjali u kwalunkwe doża ripetuta m'għandhomx jaqbu t-300 mg, ekwivalenti għal 2.5 kunjetti.

Trattament ta' feġġ mill-ġdid (rikorrenza)

Għandu jiġi nnutat li l-karatteristiċi ipermetaboliċi tal-ipertermija malinna jistgħu jergħu jfeġġu fl-ewwel 24 siegħa wara li jkunu inizjalment għaddew Jekk ifeġġu mill-ġdid, Agilus għandu jerġa' jingħata f'doża ta' 2.5 mg/kg kull 10 minuti sakemm is-sinjali ta' ipertermija malinna jonqsu għal darb'ohra. L-istess kunsiderazzjonijiet għall-monitoraġġ tal-anormalitajiet metaboliċi u t-titrazzjoni tad-dożi f'episodju inizjali japplikaw għat-trattament ta' feġġ mill-ġdid.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu ġol-vini.

Kull kunjett għandu jiġi ppreparat biż-żieda ta' 20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet u bit-thawwid tal-kunjett sakemm is-soluzzjoni tinħall. Agilus rikostitwit huwa soluzzjoni ta' lewn isfar-oranġjo b'volum finali ta' 22.6 mL.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-użu ta' Agilus fil-ġestjoni ta' kriżi ipertermika malinna mhuwiex sostitut għal miżuri ohra ta' appoġġ. Dawn għandhom jitkomplew individwalment fil-forom varji tagħhom.

Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela jekk isehħu sintomi ta' iperkalemija (paraliżi muskolari, bidliet fl-elettrokardjogramma, aritmiji bil-bradikardija) jew f'każijiet ta' iperkalemija li tkun hemm minn qabel (insuffiċjenza tal-kliwi, intossikazzjoni digitalis eċċ.), peress li ntweriet żieda fil-potassium fis-

serum fi studji fuq l-annimali bħala riżultat tal-ġhoti ta' dantrolene ma' verapamil. L-użu fl-istess ħin ta' Agilus u imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Agilus huwa għall-użu ġol-vini biss. Minħabba l-valur tal-pH għoli tas-soluzzjoni (pH 9.5), l-injezzjoni ekstrasvaskulari għandha tiġi evitata peress li tista' twassal għal nekrozi tat-tessut. Minħabba r-riskju ta' okklużjoni vaskulari, l-injezzjonijiet intraarterjali għandhom jiġu evitati.

It-tixrid tas-soluzzjoni fuq il-ġilda għandu jiġi evitat. Jekk is-soluzzjoni tiġi fuq il-ġilda, għandha titneħħa b'ammont ta' ilma suffiċjenti (ara sezzjoni 6.6).

Tista' ssehh ħsara fil-fwied waqt it-terapija b'dantrolene. Dan ġie osservat waqt perjodu ta' żmien itwal, f'ġhoti orali u jista' jwassal għal mewt.

Eċċipjenti

Hydroxypropylbetadex

Agilus fih 3 530 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin) f'kull kunjett, li huwa ekwivalenti għal 156.2 mg/mL fis-soluzzjoni rikostitwita. Hydroxypropylbetadex iżid is-solubbiltà ta' dantrolene u b'hekk inaqas il-ħin tal-preparazzjoni u l-volum tal-fluwidu.

Hydroxypropylbetadex ġie assoċjat ma' ototossicità fi studji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3); u każijiet ta' indeboliment tas-smiġh ġew osservati fi studji f'ambjenti kliniċi oħra. Ġew osservati każijiet ta' indeboliment tas-smiġh f'livelli ta' esponiment għal hydroxypropylbetadex kumparabbli mal-firxa ta' fuq tad-dożi rakkomandati ta' Agilus. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet l-indeboliment tas-smiġh kien temporanju u ta' severità minn ħafifa sa moderata. Għall-pazjenti li jehtiegu dożi għoljin ta' Agilus (ogħla minn 10 mg/kg) id-dijanjożi għandha tiġi evalwata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.2).

Ir-riskju potenzjali ta' indeboliment tas-smiġh jista' jkun ta' tħassib partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' telf ta' smiġh, eż. b'infezzjonijiet rikorrenti/kroniċi tal-widnejn.

L-esponiment għal hydroxypropylbetadex minn Agilus huwa mistenni li jkun ogħla f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Ir-riskji potenzjali assoċjati ma' hydroxypropylbetadex jistgħu jkunu ogħla f'dawn il-pazjenti.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 6.9 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 0.345% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Rapporti ta' każijiet iżolati u studji fuq l-annimali jindikaw interazzjoni bejn dantrolene u imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, bħal verapamil u diltiazem, fil-forma ta' insuffiċjenza tal-qalb. L-użu fl-istess ħin ta' Agilus u imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti fl-istess ħin ta' Agilus ma' rilassanti tal-muskoli mhux depolarizzanti, bħal vecuronium, jista' jqawwi l-effett tagħhom.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' dantrolene f'nisa tqal. Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Atonija tal-utru wara t-twelid ġiet irrappurtata wara terapija b'dantrolene ġol-vini. Ir-riskju tas-sindrome tat-tfal mitluqa

(floppy child syndrome) fit-trabi tat-twelid ukoll ġie deskritt meta dantrolene nġhata ġol-vini lill-omm waqt iċ-ċesarja. Dantrolene jaqsam il-plaċenta u għandu jintuża biss waqt it-tqala meta l-benefiċċju potenzjali jgħleb ir-riskju possibbli għall-omm u t-tarbija.

Treddigh

M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' dantrolene waqt it-treddigh. Skont il-profil tas-sigurtà tiegħu, ma jistax jiġi eskluż riskju għal tarbija mreddgħa peress li dantrolene jiġi eliminat mill-ħalib tas-sider. Għalhekk, it-treddigh għandu jitwaqqaf waqt l-għoti ta' Agilus. Ibbażat fuq il-half-life ta' eliminazzjoni ta' dantrolene, it-treddigh jista' jerga' jinbeda 60 siegħa wara l-aħħar doża.

Fertilità

M'hemmx *data* disponibbli dwar l-effetti ta' dantrolene fuq il-fertilità fil-bnedmin. Fi studji fuq l-annimali, ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Agilus għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, peress li jista' jwassal għal dgħufija fil-muskoli skelettriċi, sturdament u li l-pazjent iħoss kollox idur bih. Peress li xi wħud minn dawn is-sintomi jistgħu jippersistu sa 48 siegħa wara l-għoti, il-pazjenti m'għandhomx isuqu jew jużaw magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Agilus huwa rilassant tal-muskoli skelettriċi. L-aktar avveniment avvers irrappurtat b'mod komuni tal-għoti ta' dantrolene ġol-vini, dgħufija fil-muskoli skelettriċi, huwa relatat ma' dan il-mod ta' azzjoni.

Ir-reazzjonijiet avversi osservati huma marbuta ma' dantrolene u l-formulazzjonijiet tiegħu għal użu akut, ġol-vini u għal użu kroniku orali. Xi wħud mir-reazzjonijiet avversi elenkati jistgħu jiġu osservati wkoll bħala riżultat tal-kriżi ta' ipertermija malinna sottostanti. Ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati hawn taħt skont il-klassi tas-sistema tal-organi u l-frekwenza.

Il-frekwenzi huma definiti bħala:

Komuni (≥ 1/10)

Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)

Mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100)

Rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000)

Rari ħafna (< 1/10 000)

Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli.

Tabella 2: Lista ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina
Disturbi fis-sistema immunitarja	Mhux magħruf	Sensittività eċċessiva, Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni ^a	Mhux magħruf	Iperkalemija
Disturbi fis-sistema nervuża	Mhux magħruf	Sturdament, Nġhas, Aċċessjoni, Dizartrija, Uġigh ta' ras
Disturbi fl-għajnejn	Mhux magħruf	Indeboliment tal-vista
Disturbi fil-qalb ^a	Mhux magħruf	Insuffiċjenza tal-qalb, Bradikardija, Takikardija
Disturbi vaskulari	Mhux magħruf	Tromboflebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux magħruf	Insuffiċjenza respiratorja, Tnaqqis respiratorju

Disturbi gastro-intestinali	Mhux magħruf	Uġiġh addominali, Dardir, Rimettar, Emorraġġja gastrointestinali, Dijarea, Disfaġġja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux magħruf	Suffeġġra ^b , Epatite ^b , Funzjoni tal-fwied anormali, Insuffiċjenza epatika inkluż riżultat fatali ^b , Mard tal-fwied idjosinkratiku jew ipersensittiv
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux magħruf	Urtikarja, Eritema, Iperidrozi
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux magħruf	Dgħufiġja fil-muskoli, Għeja fil-muskoli
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja ^a	Mhux magħruf	Kristallurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux magħruf	Ipotonja fl-utru
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Mhux magħruf	Għeja, Reazzjoni fis-sit tal-ġhoti, Astenja

^aDawn ir-reazzjonijiet avversi ġew osservati fi studji mhux kliniċi.

^bDawn ir-reazzjonijiet avversi ġew osservati bi trattament kroniku orali.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu l-istess bħal fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ipertermija malinna hija sitwazzjoni ta' emergenza fejn tista' tkun meħtieġa injezzjoni rapida ta' doża għolja ta' Agilus (ara sezzjoni 4.2).

Dantrolene jaġixxi bħala rilassant tal-muskoli. Tista' ssehh dgħufiġja severa fil-muskoli li tirriżulta fi tnaqqis respiratorju. Għalhekk, f'każ li tingħata doża eċċessiva bi zball, għandhom jintużaw miżuri ta' appoġġ sintomatiċi u ġenerali.

Il-valur tad-dijalisi f' doża eċċessiva ta' dantrolene mhux magħruf. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal dantrolene.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: rilassanti tal-muskoli, aġenti li jaġixxu direttament, Kodiċi ATC: M03CA01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamici

Dantrolene huwa rilassant tal-muskoli skelettriċi li jintrabat mar-riċettur tar-ryanodine-1 (RYR1, ryanodine receptor-1) li jrażżan ir-rilaxx tal-kalċju mir-retikulu sarkoplasmiku (SR, sarcoplasmic reticulum). Dantrolene f'it li xejn għandu effett fuq il-kontrazzjoni tal-muskolu kardijaku, hlief possibbilment f'dożi oġhla. Ġie osservat effett dipressanti inkonsistenti temporanju fuq il-muskoli lixxi gastrointestinali f'każ ta' dożi għoljin ġol-vini.

RYR1 jaġixxi bħala kanal tal-joni tal-kalċju (Ca^{2+}) li jinsab fuq l-SR tal-muskolu skelettriku u meta jiġi attivat iwassal għal kontrazzjoni tal-muskoli. F'individwi suxxettibbli għall-ipertermija malinna, il-funzjoni ta' RYR1 hija mfixkta minn kawżi bħal anestetici volatili u/jew succinylcholine u ma tippolarizzax mill-ġdid, li twassal għal rilaxx mhux regolat ta' Ca^{2+} mill-SR. Iz-żieda konsegwenti ta' Ca^{2+} sarkoplazmiku tikkawża kontrazzjoni sostnuta tal-muskoli u stimolazzjoni eċċessiva tal-metaboliżmu aerobiku u anaerobiku li tirriżulta f'żieda fil-konsum tal-ossiġnu u ta' adenosine triphosphate, aċidożi metabolika, u ġenerazzjoni ta' shana, li flimkien jistabbilixxu stat ipermetaboliku u tirriżulta ipertermija. Dantrolene jintrabat mal-RYR1 u jistabbilizza l-istat ta' mistrieħ tiegħu, u b'hekk irażżan ir-rilaxx ta' Ca^{2+} mill-SR u jwaqqaf il-kaskata metabolika. It-terapija b'dantrolene tista' taħdem biss meta Ca^{2+} ikun għadu ma tbattalx għalkollox mill-SR, jiġifieri dantrolene għandu jintuża kmieni kemm jista' jkun, sakemm il-perfuzjoni tal-muskoli tkun għadha assicurata b'mod adegwat.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' dantrolene hija stabbilita sew. Il-valutazzjoni tar-riskji magħrufa u potenzjali ta' dantrolene ġol-vini hija bbażata wkoll fuq *data* tal-esponiment minn wara t-tqegħid fis-suq. Studji ppubblikati f'voluntiera f'saħħithom jipprovdu *data* dwar is-sigurtà li tappoġġja l-użu.

F'individwi f'saħħithom f'sensihom ($n = 12$), instab li d-depressjoni tat-tensjoni tat-tigħbid tal-muskoli tistabbilizza fi żmien 2-3 minuti wara dożi ripetuti ta' bolus ġol-vini ta' 0.1 mg/kg dantrolene kull 5 minuti. Ma kien hemm l-ebda rkupru qabel id-doża li jmiss. Intwera li doża ta' 2.5 mg/kg tipproduċi rispons massimu għad-doża fil-muskoli.

Ma sarux studji kliniċi dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Agilus. Sar studju ta' 2 partijiet, fejn il-pazjenti parzjalment intgħażlu b'mod każwali, open-label, b'doża waħda, dwar il-bijodisponibilità relattiva ta' Agilus kontra 20 mg dantrolene ġol-vini f'voluntiera adulti f'saħħithom ($n = 21$). L-avvenimenti avversi rrapportati fl-istudju għaž-żewġ prodotti kienu konsistenti mal-mekkaniżmu ta' azzjoni magħruf ta' dantrolene bħala rilassant tal-muskoli skelettriċi u mal-letteratura preċedenti.

F'serje ta' każijiet ippubblikati, l-għoti aktar malajr ta' dantrolene huwa korrelat ma' eżiti aħjar. Fl-istudju tal-bijodisponibilità relattiva, il-ħin medju biex jiġu rikostitwiti kunjett wiehed ta' Agilus (120 mg) u kunjett wiehed ta' 20 mg dantrolene ġol-vini kien ta' 50 sekonda, u 90 sekonda, rispettivament.

Fi studju ta' simulazzjoni fil-laboratorju tal-proċess globali ta' preparazzjoni tal-kunjett/għoti, il-ħinijiet medji meħuda biex jiġu ppreparati u mogħtija kunjett wiehed ta' Agilus (120 mg) u kunjett wiehed ta' 20 mg dantrolene ġol-vini kienu kif ġej:

- Kannula għall-adulti: Minuta u 53 sekonda, u 3 minuti, rispettivament
- Kannula pedjatrika: Minuta u 57 sekonda, u 4 minuti u 2 sekondi, rispettivament

Huwa stmat li jkun hemm feġġ mill-ġdid f'10-15% tal-pazjenti b'ipertermija malinna u li dan huwa aktar probabbli li jseħh f'każijiet severi fejn huma meħtieġa dożi oġhla ta' dantrolene biex tiġi kkontrollata r-reazzjoni inizjali.

F'rieżami u analiżi retrospettiva ta' studji ta' każijiet li kien fihom *data* adegwata bejn l-1979 u l-2020, 116-il pazjent adult (minn 18-il sena 'l fuq) irċewew dantrolene bħala trattament għall-ipertermija malinna. Fost dawn il-pazjenti, 112 (97%) kienu rrapportati li baqgħu ħajjin. Id-doża

terapewtika medjana mogħtija kienet 2.4 mg/kg u fil-maġġoranza tal-pazjenti (58%) doża terapewtika ta' 2.5 mg/kg kienet biżżejjed biex jgħaddi episodju ta' MH. F'87% tal-pazjenti, id-doži terapewtiċi ma qabżux il-5 mg/kg u f'95% tal-pazjenti, id-doži ma qabżux l-10 mg/kg.

Popolazzjoni pedjatrika

F'rieżami u analiżi retrospettiva ta' studji ta' każijiet li kien fihom *data* adegwata bejn l-1979 u l-2020, 91 pazjent adult (minn < xahar sa 18-il sena) irċewew dantrolene bħala trattament għall-ipertermija malinna. Fost dawn il-pazjenti, 87 (96%) kienu rrappurtati li baqgħu ħajjin. Id-doża terapewtika medjana mogħtija kienet simili għall-gruppi kollha ta' etajiet pedjatriċi, u varjat minn 2 sa 3 mg/kg u fil-maġġoranza tal-pazjenti (59%) doża terapewtika ta' 2.5 mg/kg kienet biżżejjed biex jgħaddi episodju ta' ipertermija malinna (MH). F'89% tal-pazjenti, id-doži terapewtiċi ma qabżux il-5 mg/kg u f'98% tal-pazjenti, id-doži ma qabżux l-10 mg/kg.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'individwi f'saħħithom f'sensihom ($n = 12$), konċentrazzjoni massima (C_{max}) fid-demm shiħ ta' 4.2 mcg/mL giet irrappurtata wara 2.4 mg/kg dantrolene ġol-vini, li mblokka sa 75% tal-kontrazzjoni tal-muskoli skeletriċi. F'pazjenti b'ipertermija malinna suspettata jew ippruvata ($n = 6$) li rċewew trattament profilattiku b'dantrolene 2.5 mg/kg ġol-vini, il-valuri tas- C_{max} irrappurtati varjaw bejn 4.3 u 6.5 mcg/mL.

Distribuzzjoni

Dantrolene jintrabat b'mod reversibbli mal-albumina tal-plażma. Fil-plażma umana *in vitro* f'konċentrazzjoni ta' 6 mcg/mL ta' Agilus, 94.9% ta' dantrolene intrabat mal-proteini. Wara doża waħda ġol-vini ta' 120 mg Agilus lil voluntiera f'saħħithom, il-volum tad-distribuzzjoni kien ta' 49.2 L.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu fil-fwied isehh permezz ta' enzimi mikrożomali kemm permezz ta' 5-idrossilazzjoni fiċ-ċirku tal-hydantoin kif ukoll permezz ta' tnaqqis tal-grupp tan-nitro għal amine b'acetilazzjoni sussegwenti. 5-Hydroxydantrolene għandu attività simili għal dik tas-sustanza ewlenija, filwaqt li l-acetamino-dantrolene m'għandux effett ta' rilassant tal-muskoli.

Eliminazzjoni

Fi studju kliniku li sar f'voluntiera f'saħħithom b'Agilus, il-half-life tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) għal dantrolene kienet bejn 9-11-il siegħa wara doži individwali ta' 60 u 120 mg ġol-vini.

L-eliminazzjoni hija prinċipalment renali u biljari, li biha ssehħ l-eliminazzjoni renali, anke f'użu fit-tul, fi proporzjon ta' 79% 5-hydroxydantrolene, 17% acetylamino-dantrolene u 1 sa 4% dantrolene mhux mibdul. It-tnehhija mill-kliwi (5-OH-dantrolene) hija ta' 1.8 sa 7.8 L/h.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil farmakokinetiku ta' dantrolene rrappurtat fi studju kliniku wieħed fit-tfal mogħtija doża ta' 2.4 mg/kg kien simili għal dak osservat fl-adulti. It- $t_{1/2}$ kien madwar 10 sigħat fit-tfal ($n = 10$) ta' bejn sentejn u 7 snin skedati għal kirurġija elettiva minuri. L-ebda kwistjoni ta' sikurezza pedjatrika speċifika (fi kwalunkwe grupp ta' età) ma giet identifikata meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta.

Hydroxypropylbetadex

Hydroxypropylbetadex, ingredjent ta' Agilus, jitneħħa mhux mibdul permezz ta' filtrazzjoni renali, b'half-life qasira, ta' minn siegħa sa sagħtejn, irrappurtata f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità subakuta u kronika

Sar studju ta' 14-il jum b'dożi ripetuti ġol-vini b'Agilus fil-firien f'dożi ta' 2.5 mg/kg/jum (73.5 mg/kg/jum hydroxypropylbetadex u 8.3 mg/kg/jum PEG 3350) u 10 mg/kg/jum (294.2 mg/kg/jum hydroxypropylbetadex u 33 mg/kg/jum PEG 3350). Id-doża tal-livell tal-ebda effett avvers (NOAEL, no adverse effect level) kienet 2.5 mg/kg/jum għal Agilus (id-doża ekwivalenti għal dik tal-bnedmin b'dantrolene 0.4 mg/kg/jum). Effetti fuq il-kliewi kienu osservati b'għoti ripetuti fil-grupp tat-trattament ta' 10 mg/kg/jum (id-doża ekwivalenti għal dik tal-bnedmin b'dantrolene 1.6 mg/kg/jum) kif ukoll fil-grupp tal-kontroll li rċieva l-istess volum ta' eċċipjenti. Għalhekk, l-effetti fuq il-kliewi kienu marbuta mat-tossiċità magħrufa ta' hydroxypropylbetadex ta' ċelluli epiteljali tubulari tal-kliewi vakwolati kemm fil-firien irġiel kif ukoll f'dawk nisa u żiedu l-inċidenza tal-makrofaġi alveolari vakwolati fil-firien irġiel, iżda kienu ta' grad baxx. Dawn l-effetti huma konsistenti ma' effett ta' klassi riversibbli stabbilit sew assoċjat mal-użu tal-eċċipjent hydroxypropylbetadex meta jingħata kronikament lill-annimali gerriema. L-ebda funzjoni tas-smiġħ/ototossiċità ma ġiet investigata f'dan l-istudju.

Fi studji dwar tossiċità kronika fuq firien, klieb u xadini, l-għoti orali ta' dantrolene f'aktar minn 30 mg/kg/jum (id-doża ekwivalenti għal dik tal-bnedmin b'4.8, 16.7 u 9.7 mg/kg/jum, rispettivament) għal 12-il xahar wassal għal tnaqqis fit-tkabbir jew żieda fil-piż tal-ġisem. Kienu osservati effetti epatotossiċi u possibbilment ostruzzjoni tal-kliewi, li kienu riversibbli. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-użu akut ġol-vini ta' dantrolene fit-trattament ta' ipertermija malinna fil-bnedmin ma ġiet determinata.

Mutageniċità

Dantrolene ta' riżultati pożittivi fit-test Ames *S. typhimurium* kemm fil-preżenza kif ukoll fin-nuqqas ta' sistema ta' metabolizzazzjoni tal-fwied.

Karċinogeniċità

Dożi dijetetiċi ta' dantrolene sodium fil-firien f'dożi ta' 15, 30 u 60 mg/kg/jum (id-doża ekwivalenti għal dik tal-bnedmin b'2.4, 4.8, u 9.7 mg/kg/jum, rispettivament) sa 18-il xahar irriżultaw f'żidiet fin-neoplażmi limfatiċi beninni tal-fwied fl-ogħla livell ta' doża, u fin-nisa biss, f'żieda fit-tumuri mammarji.

Fi studju ta' 30 xahar fuq firien Sprague-Dawley mitmugħa b'dantrolene, l-ogħla livell ta' doża pproduċa tnaqqis fil-ħin tal-bidu tan-neoplażmi mammarji. Firien nisa fl-ogħla livell ta' doża wrew inċidenza akbar ta' limfangjomi epatiċi u anġjosarkomi epatiċi.

Fi studju ta' 30 xahar fil-firien Fischer-344, kien osservat tnaqqis relatat mad-doża fil-ħin tal-bidu ta' tumuri mammarji u testikolari.

Ir-rilevanza ta' din id-data għall-użu fuq perjodu ta' żmien qasir ta' dantrolene ġol-vini għat-trattament ta' ipertermija malinna fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Tossikoloġija riproduttiva

Fil-firien adulti rġiel u nisa u fniek nisa tqal, formulazzjonijiet orali ta' dantrolene sa doża orali miksba ta' 45 mg/kg/jum (id-doża ekwivalenti għal dik tal-bnedmin b'7.3 u 14.5 mg/kg/jum rispettivament) ma kellhom l-ebda effett avvers fuq il-fertilità jew il-kapaċità riproduttiva ġenerali tal-firien, iżda fi fniek tqal 45 mg/kg/jum f'jiem 6-18 tat-tqala wasslu għal żieda fil-formazzjoni ta' kustilji supernumerarji unilaterali jew bilaterali fil-frieh.

Hydroxypropylbetadex

Hemm evidenza ta' ototossicità kkaġunata minn hydroxypropylbetadex f'diversi speċi mhux kliniċi wara dożaġġ wieħed jew ripetut taht il-ġilda. Fil-firien (l-aktar speċi sensittiva għall-ototossicità ta' hydroxypropylbetadex), doża ta' 2 000 mg/kg hija qrib id-doża kritika biex tinduċi telf ta' smiġ sinifikanti u hsara fil-koklea wara l-ġhoti taht il-ġilda. Doži ta' aktar minn 2 000 mg/kg jikkawżaw hsara sinifikanti fiċ-ċelluli tax-xagħar u jabolixxu kompletament l-emissjonijiet otoakustiċi tal-prodott ta' distorsjoni, filwaqt li doži aktar baxxi għandhom effett relattivament żgħir fuq il-miżuri funzjonali u strutturali. Fl-istudji mil-letteratura, ma ġietx irrappurtata ototossicità minn 500 sa 1 000 mg/kg fil-firien. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-esponiment tal-bniedem għal hydroxypropylbetadex mhijiex ċara.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hydroxypropylbetadex
Macrogol (E1521)

6.2 Inkompattibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ

3 snin.

Wara r-rikostituzzjoni

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża fi żmien 24 siegħa.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun protetta mid-dawl. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C u tagħmlux fil-frigġ.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni ġiet murija għal 24 siegħa f'25 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, il-prodott rikostitwit għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx jaqbu l-24 siegħa f'25 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-kunnett mhux miftuħ m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Żomm il-kunnett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunnett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp tal-gomma u sigill.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 6 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull kunjett għandu jiġi rikostitwit billi żżid 20 mL ilma għall-injezzjonijiet u thawwad għal madwar minuta, qabel ma tispezzjona għall-frak. Jista' jkun meħtieġ aktar thawwid. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ta' kulur isfar-oranġjo u hielsa mill-frak. Il-volum ta' soluzzjoni f'kunjett rikostitwit huwa ta' 22.6 mL.

Is-soluzzjoni Agilus rikostitwita m'għandhiex tithallat ma' soluzzjonijiet oħra jew tinghata permezz tal-istess aċċess mill-vini (ara sezzjoni 6.2).

It-tixrid tas-soluzzjoni fuq il-ġilda għandu jiġi evitat. Jekk is-soluzzjoni tiġi fuq il-ġilda, għandha titneħħa b'ammont ta' ilma suffiċjenti (ara sezzjoni 4.4).

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu ta' darba biss u kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita residwa għandha tintrema. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Agilus 120 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
dantrolene sodium hemiheptahydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 120 mg dantrolene sodium hemiheptahydrate.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL tas-soluzzjoni jkun fih 5.3 mg dantrolene sodium hemiheptahydrate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih: hydroxypropylbetadex, macrogol (E1521).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

6 kunjetti

10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Għall-użu ġol-vini wara r-rikostituzzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Armi kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita li jifdal.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kunjett mhux miftuħ fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun protetta mid-dawl. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C u tagħmlux fil-frigġ.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Agilus 120 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
dantrolene sodium hemiheptahydrate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 120 mg dantrolene sodium hemiheptahydrate.
Wara r-rikostituzzjoni, kull mL tas-soluzzjoni jkun fih 5.3 mg dantrolene sodium hemiheptahydrate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih: hydroxypropylbetadex, macrogol (E1521).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu ġol-vini wara r-rikostituzzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Armi kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita li jifdal.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-kunjett mhux miftuħ fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun protetta mid-dawl. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C u tagħmlux fil-frigġ.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Mhux applikabbli.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Agilus 120 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni dantrolene sodium hemiheptahydrate

Aqra sew dan il-fuljett kollu peress li fih informazzjoni importanti għalik.

Din il-medicina tintuża f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza u t-tabib ikun iddeċieda li għandek bżonnha.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Agilus u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Agilus
3. Kif jingħata Agilus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Agilus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Agilus u għalxiex jintuża

Agilus fih dantrolene sodium. Huwa tip ta' medicina msejha rilassant tal-muskoli b'azzjoni diretta. Jehel ma' mira fiċ-ċelluli tal-muskoli u jgħin lill-muskoli tal-ġisem jirrilassaw meta jkunu ġew stimulati żżejjed.

Flimkien ma' miżuri ta' appoġġ oħra, din il-medicina tintuża għat-trattament ta' ipertermija malinna fl-adulti u fi tfal ta' kull età. L-ipertermija malinna hija kundizzjoni ta' emerġenza ta' theddida għall-ħajja li fiha l-muskoli skeletriċi tal-ġisem jiġu stimulati żżejjed u ma jkunux jistgħu jirrilassaw. Dan jista' jikkawża zieda mgħagħġla ħafna fit-temperatura tal-ġisem tiegħek u/jew akkumulazzjoni fil-ġisem ta' prodotti li suppost inehħihom (aċidożi metabolika), li tista' twaqqaf lill-organi vitali milli jahdmu sew.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Agilus

M'għandekx tingħata Agilus

- jekk inti allergiku għal dantrolene sodium jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Probabbilment li se tkun ingħatajt din il-medicina qabel ma taqra dan il-fuljett.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk:

- bħalissa qed tiegħu medicini għal pressjoni tad-demm għolja jew angina msejha "imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju". Jekk tiegħu dawn il-medicini fl-istess hin ma' Agilus tista' żżid l-ammont ta' potassium fid-demm tiegħek, li jista' jgħieghlek tesperjenza ritmi irregolari tal-qalb jew inkapaċità li ċaqlaq uħud mill-muskoli tiegħek.
- jekk taħseb li xi medicina għet imxerrda fuq il-ġilda tiegħek, din għandha tiġi mlaħalha bl-ilma.

Ġiet osservata ħsara fil-fwied f'pazjenti esposti għal użu orali fit-tul ta' dantrolene sodium. Għid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li għandek sintomi ta' ħsara fil-fwied (eż. jekk il-ġilda tiegħek u għajnejk jidhru fl-isfar jew jekk għandek uġigh addominali u nefha).

Mediċini oħra u Agilus

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Agilus jew Agilus jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu huma:

- mediċini għal pressjoni tad-demem għolja u angina msejha “imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju”, bħal verapamil jew diltiazem, jistgħu jirriżultaw f'insuffiċjenza tal-qalb jekk jingħataw fl-istess ħin ma' Agilus (ara Twissijiet u prekawzjonijiet).
- rilassanti tal-muskoli, bħal vecuronium, jistgħu jqawwu l-effett ta' rilassament tal-muskoli ta' Agilus jekk jingħataw fl-istess ħin.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek, jekk possibbli, qabel ma tirċievi din il-mediċina.

Tqala

Agilus ma jintużax jekk inti tqila, sakemm ma jitqiesx meħtieġ. Wara li tkun ingħatajt Agilus, il-muskoli tal-utru (il-ġuf) tiegħek jistgħu jkunu dgħajfa. Jekk tirċievi Agilus waqt ċesarja, it-tarbija tat-twelid tiegħek tista' tesperjenza dgħufija fil-muskoli.

Treddigh

M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tirċievi Agilus, jew għal 60 siegħa wara l-aħħar doża tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Wara li tkun ingħatajt Agilus, il-muskoli ta' jdejk u riglejk jistgħu jkunu dgħajfa, u jista' jkollok ukoll sensazzjoni ta' sturdament jew li kollox qed idur bik. Dawn l-effetti jistgħu jdumu sa 48 siegħa wara li tkun ingħatajt Agilus. Issuqx jew thaddimx makkinarju matul dan il-ħin.

Agilus fiġi cyclodextrin u sodium

Din il-mediċina fiha 3 530 mg hydroxypropylbetadex (cyclodextrin) f'kull kunjett, li huwa ekwivalenti għal 156.2 mg/mL fis-soluzzjoni rikostitwita.

Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek problemi fis-smiġh tiegħek fil-passat eż. jekk inti suxxettibbli għal infezzjonijiet tal-widnejn. Każijiet ta' indeboliment tas-smiġh ġew osservati f'pazjenti mogħtija hydroxypropylbetadex għal kundizzjonijiet oħra, f'doži oġġla milli huma rrakkomandati għal Agilus. Dan l-indeboliment tas-smiġh normalment ma jdumx u jkun moderat. Għal pazjenti li jeħtieġu doži għoljin ta' Agilus (iktar minn 10 mg/kg) it-trattament se jiġi evalwat mill-ġdid minhabba dan ir-riskju.

Ir-riskju potenzjali assoċjat ma' hydroxypropylbetadex jista' jizzied jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew.

Din il-mediċina fiha 6.9 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa inqas minn 0.5% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif jinghata Agilus

Din l-injezzjoni tinghatalek minn professjonist tal-kura tas-saħħa, ġo vina. Id-doża ta' Agilus li tinghata tiddependi fuq il-piż tal-ġisem tiegħek. Id-doża tiġi ripetuta kull 10 minuti sakemm is-sintomi tiegħek jitjiebu. Jekk is-sintomi tiegħek ma jmorrux għall-aħjar wara li tirċievi l-medicina, it-tabib tiegħek jista' jerga' jeżamina d-dijanjożi tiegħek u jqis trattamenti alternattivi. Jekk ikollok rikaduta, il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek jerga' jinjetta Agilus.

Jekk inghatajt wisq Agilus

Jekk irċevejt aktar Agilus milli suppost, jistgħu jseħħu effetti sekondarji. Tista' sseħħ dgħufija severa fil-muskoli, li tista' taffettwalek in-nifs tiegħek. It-tabib tiegħek se jimmonitorja mill-qrib.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati bis-sustanza attiva ta' Agilus;

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji ta' hawn taħt mhix magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

Effetti sekondarji serji – it-tabib tiegħek se jieqaf jagħtik Agilus minnufih

- reazzjoni allergika f'daqqa u severa b'diffikultà biex tiehu n-nifs, nefha, thoss kollox idur bik, taħbit tal-qalb mgħaġġel, għaraq u tintilef minn sensik (reazzjoni anafilattika)

Effetti sekondarji oħra

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati bis-sustanza attiva ta' Agilus:

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- livelli għoljin ta' potassium fid-demm (iperkalemija), li jistgħu jikkawżaw gheja, dgħufija fil-muskoli, thossok ma tiflaħx u disturbi fir-ritmu tal-qalb
- sturdament, nġhas, aċċessjoni, diffikultà biex titkellem (dizartrija), uġiġh ta' ras
- tibdil fil-vista
- insuffiċjenza tal-qalb, rata ta' taħbit tal-qalb bil-mod (bradikardija), taħbit tal-qalb mgħaġġel (takikardija)
- infjammazzjoni f'vina li twassal għal embolu tad-demm u mblukkar (tromboflebite)
- diffikultà biex tiehu n-nifs (insuffiċjenza respiratorja), teħid tan-nifs bil-mod wisq u fjakk (tnaqqis respiratorju)
- uġiġh fiż-żaqq (uġiġh addominali), dardir (thossok ma tiflaħx), rimettar, hrug ta' demm fil-musrana u fl-istonku b'sintomi ta' demm fl-ippurgar jew rimettar (emorraġġja gastrointestinali), dijarea, diffikultà biex tibra' (disfaġġja)
- għajnejn u ġilda sofor (suffeġra)*, infjammazzjoni tal-fwied (epatite)*, insuffiċjenza tal-fwied li tista' tkun fatali*, bidliet fit-test tad-demm tal-funzjoni tal-fwied, mard tal-fwied minhabba kawża mhux magħrufa jew reazzjoni allergika
- raxx bil-ħakk (urtikarja), ġilda li tihmar (eritema), hrug ta' għaraq eċċessiv (iperidrozi)
- dgħufija fil-muskoli, muskoli għajjenin
- frak tal-kristall fl-awrina (kristallurja)
- kontrazzjonijiet dgħajfa waqt it-twelid (ipotonja fl-utru)
- thossok għajjen (gheja), dgħufija ġenerali (astenja), reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

*Dawn l-effetti sekondarji ġew osservati f' sitwazzjonijiet fejn it-trattament b' dantrolene nġhata mill-halq għal żmien twil.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Agilus

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Din il-medicina se tinħażen fl-isptar, u dawn l-istruzzjonijiet huma maħsuba għall-persunal tal-kura tas-saħħa biss.

Kunnett mhux miftuħ: m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-kunnett fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni rikostitwita: Uża fi żmien 24 siegħa. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun protetta mid-dawl. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C u tagħmlux fil-frigġ.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u fuq il-kartuna ta' barra tal-kunjetti wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Għal użu ta' darba biss. Armi kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita li jifdal.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Agilus

Is-sustanza attiva hi dantrolene sodium hemiheptahydrate.

Kunnett wiehed fih 120 mg dantrolene sodium hemiheptahydrate. Wara r-rikostituzzjoni b' 20 mL ilma għall-injezzjonijiet, kull millilitru tas-soluzzjoni jkun fih 5.3 mg dantrolene sodium hemiheptahydrate.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hydroxypropylbetadex (cyclodextrin) u macrogol (E1521). Ara sezzjoni 2 "Agilus fih cyclodextrin u sodium".

Kif jidher Agilus u l-kontenut tal-pakkett

Kunjetti tal-ħġieg, b'tapp tal-gomma u sigill, li fihom 120 mg ta' trab isfar-orangjo għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

Kartuna ta' 6 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Požoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Agilus għandu jinbeda hekk kif tiġi ssuspettata kriżi ta' ipertermija malinna, jiġifieri li karatteristikament tkun tinvolvi riġidità tal-muskoli, aċidożi metabolika u/jew temperatura tal-ġisem li tiżdied b'mod rapidu.

Požoloġija

Agilus għandu jingħata malajr permezz ta' injezzjoni ġol-vini f'doża inizjali ta' 2.5 mg/kg piż tal-ġisem għal pazjenti adulti u pedjatriċi.

Sakemm is-sintomi kliniċi ewlenin ta' takikardija, ipoventilazzjoni, iperaċidità sostnuta (monitoraġġ tal-pH u pressjoni parzjali tad-diossidu tal-karbonju (pCO_2) meħtieġ) u ipertermija jippersistu, għandha terġa' tingħata injezzjoni bolus ta' 2.5 mg/kg kull 10 minuti sakemm l-anormalitajiet fiżjoloġiċi u metaboliċi jitjiebu. Jekk tiġi kkunsidrata doża kumulattiva ta' 10 mg/kg jew aktar, id-dijanjosji ta' ipertermija malinna għandha tiġi eżaminata mill-ġdid.

It-tabella li ġejja tipprovdi eżempji ta' dożaġġ ibbażat fuq in-numru ta' kunjetti li hemm b'żonn għad-doża inizjali ta' 2.5 mg/kg, meħtieġa immedjatament b'injezzjoni rapida:

Tabella 1: Eżempji ta' dożaġġ

Eżempji ta' dożaġġ skont il-piż tal-ġisem biex tinkiseb doża kbira tal-bidu ta' 2.5 mg/kg kemm għall-adulti kif ukoll għat-tfal				
Numru ta' kunjetti li jridu jiġu ppreparati^a	Medda tal-piż tal-ġisem	Eżempju ta' rakkomandazzjoni ta' dożaġġ		
		Piż tal-ġisem	Doża li għandha tingħata	Volum li għandu jingħata^a
1	Sa 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	Minn 49 kg sa 96 kg	72 kg	180 mg	33.9 mL
		96 kg	240 mg	45.2 mL
3	Minn 97 kg	120 kg	300 mg	56.5 mL
		144 kg ^b	300 mg ^b	56.5 mL

^aIl-volum totali ta' kunjett wieħed rikostitwit huwa 22.6 mL.

^bGħall-piżijiet kollha tal-ġisem, id-doża inizjali u kwalunkwe doża ripetuta m'għandhomx jaqbuż t-300 mg, ekwivalenti għal 2.5 kunjetti.

Trattament ta' feġġ mill-ġdid (rikorrenza)

Għandu jiġi nnutat li l-karatteristiċi ipermetaboliċi tal-ipertermija malinna jistgħu jerġgħu jfeġġu fl-ewwel 24 siegħa wara li jkunu inizjalment għaddew Jekk ifeġġu mill-ġdid, Agilus għandu jerġa' jingħata f'doża ta' 2.5 mg/kg kull 10 minuti sakemm is-sinjali ta' ipertermija malinna jonqsu għal darb'ohra. L-istess kunsiderazzjonijiet għall-monitoraġġ tal-anormalitajiet metaboliċi u t-titrazzjoni tad-dożi f'episodju inizjali japplikaw għat-trattament ta' feġġ mill-ġdid.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu ġol-vini.

Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna, preparazzjoni u tqandil

Preparazzjoni

Kull kunjett għandu jiġi rikostitwit billi żżid 20 mL ilma għall-injezzjonijiet u thawwad għal madwar minuta, qabel ma tispezzjona għall-frak. Jista' jkun meħtieġ aktar thawwid. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ta' kulur isfar-oranġjo u ħielsa mill-frak Il-volum ta' soluzzjoni f'kunjett rikostitwit huwa ta' 22.6 mL.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni għet murija għal 24 siegħa f'25 °C. Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' ftuħ/rikostituzzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobika, il-prodott rikostitwit għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx jaqbuż l-24 siegħa f'25 °C.

Hażna

Il-kunjett mhux miftuħ m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun protetta mid-dawl. Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C u tagħmlux fil-frigġ.

Immaniġġjar

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Is-soluzzjoni Agilus rikostitwita m'għandhiex tithallat ma' soluzzjonijiet oħra jew tingħata permezz tal-istess aċċess mill-vini.

It-tixrid tas-soluzzjoni fuq il-ġilda għandu jiġi evitat. Jekk is-soluzzjoni tiġi fuq il-ġilda, għandha titneħħa b'ammont ta' ilma suffiċjenti.

Dan il-prodott mediċinali huwa għal użu ta' darba biss u kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita residwa għandha tintrema. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.