

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Agilus 120 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 120 mg natrijevega dantrolenata hemiheptahidrata.

Po rekonstituciji z 20 ml vode za injekcije en mililiter raztopine vsebuje 5,3 mg natrijevega dantrolenata hemiheptahidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 3530 mg hidroksipropilbetadeksa in 6,9 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje

Rumeno-oranžni liofilizirani prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

V kombinaciji z ustreznimi podpornimi ukrepi je zdravilo Agilus indicirano za zdravljenje maligne hipertermije pri odraslih in otrocih vseh starosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Agilus je treba začeti takoj, ko obstaja sum na maligno hipertermijsko krizo, tj. ko se pojavi značilna togost mišic, presnovna acidoza in/ali hitro naraščajoča telesna temperatura.

Odmerjanje

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih je treba zdravilo Agilus dajati hitro z intravensko injekcijo v začetnem odmerku 2,5 mg/kg telesne mase.

Dokler trajajo glavni klinični simptomi tahikardije, hipoventilacije, trajne hiperacidoze (potrebno je spremljanje pH in parcialnega tlaka ogljikovega dioksida (pCO_2)) in hipertermije, je treba bolusno injekcijo v odmerku 2,5 mg/kg ponoviti vsakih 10 minut, dokler se fiziološke in presnovne nepravilnosti ne izboljšajo (glejte poglavje 5.1). Pri razmišljanju o kumulativnem odmerku 10 mg/kg ali več je treba ponovno preučiti diagnozo maligne hipertermije.

Naslednja tabela prikazuje primere odmerjanja na podlagi števila vial, potrebnih za začetni odmerek 2,5 mg/kg, ki ga je treba takoj injicirati:

Preglednica 1. Primeri odmerjanja

Primeri odmerjanja glede na telesno maso za doseganje polnilnega odmerka 2,5 mg/kg za odrasle in otroke				
Število vial, ki jih je treba pripraviti ^a	Razpon telesne mase	Primer priporočila za odmerjanje		
		Telesna masa	Odmerek za dajanje	Količina za dajanje ^a
1	Do 48 kg	3 kg	7,5 mg	1,4 ml
		6 kg	15 mg	2,8 ml
		12 kg	30 mg	5,6 ml
		24 kg	60 mg	11,3 ml
		48 kg	120 mg	22,6 ml
2	Od 49 kg do 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Od 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aSkupna prostornina ene rekonstituirane viala je 22,6 ml.

^bZa vse telesne mase začetni odmerek in morebitni ponavljajoči se odmerki ne smejo preseči 300 mg, kar ustreza 2,5 viala.

Zdravljenje recidiva (ponovitev)

Opozoriti je treba, da se lahko hipermetabolične značilnosti maligne hipertermije ponovijo v prvih 24 urah po začetni razrešitvi. Če pride do recidiva, je treba zdravilo Agilus ponovno dajati v odmerku 2,5 mg/kg vsakih 10 minut, dokler se znaki maligne hipertermije še enkrat ne razrešijo. Enaki pomisleki glede spremljanja presnovnih nepravilnosti in titriranja odmerkov v začetni epizodi veljajo tudi za zdravljenje recidiva.

Pediatrska populacija

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Vsako vialo je treba pripraviti z dodajanjem 20 ml vode za injekcije in vialo stresati, dokler se raztopina ne raztopi. Rekonstituirana raztopina Agilus je rumeno-oranžna raztopina s končno prostornino 22,6 ml.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Agilus pri obvladovanju maligne hipertermične krize ni nadomestilo za druge podporne ukrepe. Te je treba individualno nadaljevati v različnih oblikah.

Previdnost je potrebna, če se pojavijo simptomi hiperkaliemije (mišična paraliza, spremembe elektrokardiograma, bradikardne aritmije) ali v primerih že obstoječe hiperkaliemije (ledvična insuficienca, zastrupitev z digitalisom itd.), saj je bilo v študijah na živalih dokazano povečanje kalija v serumu kot posledica sočasne uporabe dantrolena in verapamila. Sočasna uporaba zdravila Agilus in zaviralcev kalcijevih kanalčkov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Agilus je namenjeno samo za intravensko uporabo. Zaradi visoke pH vrednosti raztopine (pH 9,5) se je treba izogibati ekstravaskularnemu injiciranju, saj lahko povzroči nekrozo tkiva. Zaradi tveganja za vaskularno okluzijo se je treba izogibati intraarterijskim injekcijam.

Izogibati se je treba razlitju raztopine na kožo. Če raztopina pride na kožo, jo je treba odstraniti z zadostno količino vode (glejte poglavje 6.6).

Med zdravljenjem z dantrolenom lahko pride do okvare jeter. To so opazili pri dolgotrajni peroralni uporabi in lahko povzroči smrt.

Pomožne snovi

Hidroksipropilbetadeks

Zdravilo Agilus vsebuje 3530 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrina) v eni viali, kar ustreza 156,2 mg/ml v rekonstituirani raztopini. Hidroksipropilbetadeks poveča topnost dantrolena in s tem skrajša čas priprave ter zmanjša volumen tekočine.

Hidroksipropilbetadeks so v študijah na živalih povezovali z ototoksičnostjo (glejte poglavje 5.3), v študijah v drugih kliničnih okoljih pa so opazili primere okvare sluha. Pri ravneh izpostavljenosti hidroksipropilbetadeksu, ki so primerljive z višjim razponom priporočenih odmerkov zdravila Agilus, so opazili primere okvare sluha. V večini primerov je bila okvara sluha prehodna in rahle ali blage resnosti. Pri bolnikih, ki potrebujejo velike odmerke zdravila Agilus (več kot 10 mg/kg), je treba ponovno oceniti diagnozo (glejte poglavje 4.2).

Potencialno tveganje za okvaro sluha je lahko še posebej zaskrbljujoče pri bolnikih s povečanim tveganjem za izgubo sluha, npr. ponavljajočimi se/kroničnimi okužbami ušes.

Pričakuje se, da bo izpostavljenost hidroksipropilbetadeksu iz zdravila Agilus večja pri bolnikih z okvaro ledvic. Možna tveganja, povezana s hidroksipropilbetadeksom, so lahko pri teh bolnikih večja.

Natrij

To zdravilo vsebuje 6,9 mg natrija na vialo, kar ustreza 0,345 % priporočenega največjega dnevnega vnosa 2 g natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izolirana poročila o primerih in študije na živalih kažejo na interakcijo med dantrolenom in zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot sta verapamil in diltiazem, v obliki srčnega popuščanja. Sočasna uporaba zdravila Agilus in zaviralcev kalcijevih kanalčkov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba zdravila Agilus z nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti, kot je vekuronij, lahko okrepi njihov učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi dantrolena pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno vpliva zdravila na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Po intravenskem zdravljenju z dantrolenom so poročali o poporodni atoniji maternice. Tveganje za sindrom ohlapnega dojenčka pri novorojenčkih je bilo opisano tudi pri dajanju intravenskega dantrolena materi med carskim rezom. Dantrolen prehaja skozi posteljico in se sme uporabljati med nosečnostjo le, če možne koristi odtehtajo možno tveganje za mater in otroka.

Dojenje

Podatki o uporabi dantrolena med dojenjem niso na voljo. Glede na njegov varnostni profil tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti, saj se dantrolen izloča v materino mleko. Zato je treba med dajanjem zdravila Agilus prenehati z dojenjem. Na podlagi razpolovnega časa izločanja dantrolena se lahko dojenje ponovno začne 60 ur po zadnjem odmerku.

Plodnost

Podatki o učinkih dantrolena na plodnost pri ljudeh niso na voljo. V študijah na živalih niso opazili neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Agilus ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj lahko povzroči oslabelelost skeletnih mišic, omotico in vrtoglavico. Ker lahko nekateri od teh simptomov trajajo do 48 ur, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Agilus je skeletno-mišični relaksant. Najpogostejše poročani neželeni učinek pri intravenskem dajanju dantrolena, šibkost skeletnih mišic, je povezan s tem načinom delovanja.

Opazeni neželeni učinki so povezani z dantrolenom in njegovimi formulacijami za akutno, intravensko uporabo in za kronično, peroralno uporabo. Nekateri od naštetih neželenih učinkov lahko opazimo tudi kot posledico osnovne maligne hipertermične krize. Neželeni učinki so predstavljeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnosti so opredeljene kot:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)

Zelo redki ($< 1/10\,000$)

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov zdravila

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki zdravila
Bolezni imunskega sistema	Neznana	preobčutljivost, anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje ^a	Neznana	hiperkaliemija
Bolezni živčevja	Neznana	omotica, somnolenca, epileptični napadi, dizartrijska, glavobol
Očesne bolezni	Neznana	okvara vida
Srčne bolezni ^a	Neznana	srčno popuščanje, bradikardija, tahikardija
Žilne bolezni	Neznana	tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Neznana	respiratorna odpoved, respiratorna depresija
Bolezni prebavil	Neznana	bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, gastrointestinalna krvavitev, driska, disfagija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Neznana	zlatenica ^b , hepatitis ^b , nenormalno delovanje jeter, odpoved jeter, vključno s smrtnim izidom ^b , bolezni idiosinkratičnih ali preobčutljivih jeter
Bolezni kože in podkožja	Neznana	urtikarija, eritem, hiperhidroza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Neznana	mišična šibkost, mišična utrujenost

Bolezni sečil ^a	Neznana	kristalurija
Motnje reprodukcije in dojk	Neznana	maternična hipotonija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznana	utrujenost, reakcija na mestu aplikacije, astenija

^aTe neželene učinke so opazili v predkliničnih študijah.

^bTe neželene učinke so opazili pri kroničnem, peroralnem zdravljenju.

Pediatrična populacija

Pričakuje se, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Maligna hipertermija je izredna situacija, v kateri bo morda potrebno hitro injiciranje visokega odmerka zdravila Agilus (glejte poglavje 4.2).

Dantrolen deluje kot mišični relaksant. Pojavi se lahko huda mišična šibkost s posledično respiratorno depresijo. Zato je treba v primeru nenamernega prevelikega odmerjanja uporabiti simptomatske in splošne podporne ukrepe.

Vrednost dialize pri prevelikem odmerjanju dantrolena ni znana. Specifičnega antidota za dantrolen ni na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: mišični relaksanti z direktnim delovanjem, oznaka ATC: M03CA01.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Dantrolen je relaksant skeletnih mišic, ki se veže na rianodinski receptor 1 (RYR1) in zavira sproščanje kalcija iz sarkoplazmatskega retikuluma (SR). Dantrolen ima zelo malo vpliva ali pa sploh ne vpliva na krčenje srčne mišice, razen morda pri večjih odmerkih. V primeru velikih intravenskih odmerkov so opazili prehodni nedosledni depresiven učinek na gladke mišice prebavil.

RYR1 deluje kot kanal kalcijevih ionov (Ca^{2+}), ki se nahaja na SR skeletne mišice in ko je aktiviran, povzroči krčenje mišic. Pri posameznikih, dovzetnih za maligno hipertermijo, je delovanje RYR1 moteno zaradi sprožilcev, kot so hlapni anestetiki in/ali suksinilholin, in se ne repolarizira, kar vodi do nereguliranega sproščanja Ca^{2+} iz SR. Posledično povečanje sarkoplazme Ca^{2+} povzroča trajno krčenje mišic in prekomerno stimulacijo aerobne in anaerobne presnove, kar ima za posledico povečano porabo kisika in adenozin trifosfata, presnovno acidozo in ustvarja toploto, ki skupaj vzpostavi hipermetabolično stanje in hipertermijo. Dantrolen se veže na RYR1 in stabilizira njegovo stanje mirovanja, s čimer zavira sproščanje Ca^{2+} iz SR in ustavi presnovno kaskado. Zdravljenje z dantrolenom lahko deluje le, če Ca^{2+} še ni v celoti izpraznjen iz SR, zato je treba dantrolen uporabiti čim prej, pod pogojem, da je perfuzija mišic še vedno ustrezno zagotovljena.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost dantrolena je dobro dokazana. Ocena znanih in potencialnih tveganj intravenskega dantrolena temelji tudi na podatkih o izpostavljenosti v obdobju trženja. Objavljene študije pri zdravih prostovoljcih zagotavljajo podpirne podatke o varnosti.

Pri zdravih preiskovancih pri zavesti ($n = 12$) je bilo ugotovljeno, da se depresija napetosti mišičnega trzanja stabilizira v 2–3 minutah po ponavljajočih se intravenskih bolusnih odmerkih 0,1 mg/kg dantrolena vsakih 5 minut. Pred naslednjim odmerkom ni bilo okrevanja. Dokazano je, da odmerek 2,5 mg/kg povzroči največji odziv na odmerek v mišicah.

Klinične študije učinkovitosti in varnosti zdravila Agilus niso bile izvedene. Pri zdravih odraslih prostovoljcih ($n = 21$) so izvedli dvodelno, delno randomizirano, odprto študijo enkratnega odmerka relativne biološke uporabnosti zdravila Agilus v primerjavi z 20 mg intravenskega dantrolena. Neželeni učinki, o katerih so poročali v študiji za obe zdravili, so bili skladni z znanim mehanizmom delovanja dantrolena kot relaksanta skeletnih mišic in s prejšnjo literaturo.

V objavljenih serijah primerov je hitrejšo dajanje dantrolena povezano z izboljšanimi rezultati. V študiji relativne biološke uporabnosti je bil povprečni čas, potreben za rekonstitucijo 1 viala zdravila Agilus (120 mg) 50 sekund, 1 viala 20 mg intravenskega dantrolena pa 90 sekund.

V laboratorijski simulacijski študiji celotnega postopka priprave/dajanja viala so bili povprečni časi priprave in dajanja 1 viala zdravila Agilus (120 mg) in 1 viala 20 mg intravenskega dantrolena naslednji:

- kanila za odrasle: 1 minuto in 53 sekund (zdravilo Agilus) in 3 minute (intravenski dantrolen);
- pediatrična kanila: 1 minuta in 57 sekund (zdravilo Agilus) in 4 minute in 2 sekundi (intravenski dantrolen).

Ocenjuje se, da se recidiv pojavi pri 10–15 % bolnikov z maligno hipertermijo in je verjetnejši v hudih primerih, ko so za nadzor začetne reakcije potrebni višji odmerki dantrolena.

V retrospektivnem pregledu in analizi študij primerov, ki so vsebovale ustrezne podatke med letoma 1979 in 2020, je 116 odraslih bolnikov (starih 18 let in več) prejelo dantrolen kot zdravljenje maligne hipertermije. Med temi bolniki je preživel 112 (97 %) bolnikov. Mediana terapevtskega odmerka je bila 2,4 mg/kg, pri večini bolnikov (58 %) pa je terapevtski odmerek 2,5 mg/kg zadostoval za odpravo epizode maligne hipertermije (MH). Pri 87 % bolnikov terapevtski odmerki niso presegli 5 mg/kg, pri 95 % bolnikov pa odmerki niso presegli 10 mg/kg.

Pediatrična populacija

V retrospektivnem pregledu in analizi študij primerov, ki so vsebovale ustrezne podatke med letoma 1979 in 2020, je 91 pediatričnih bolnikov (starih < 1 mesec do 18 let) prejelo dantrolen kot zdravljenje maligne hipertermije. Med temi bolniki je preživel 87 (96 %) bolnikov. Mediana uporabljenega terapevtskega odmerka je bila podobna za vse pediatrične starostne skupine in je segala od 2 do 3 mg/kg, pri večini bolnikov (59 %) pa je terapevtski odmerek 2,5 mg/kg zadostoval za odpravo epizode MH. Pri 89 % bolnikov terapevtski odmerki niso presegli 5 mg/kg, pri 98 % bolnikov pa odmerki niso presegli 10 mg/kg.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri zdravih osebah pri zavesti ($n = 12$) so po intravenskem dajanju 2,4 mg/kg dantrolena poročali o najvišji koncentraciji ($C_{\max}$) v polni krvi 4,2 mcg/ml, kar je blokiralo do 75 % krčenja skeletnih mišic. Pri bolnikih s sumom ali dokazano maligno hipertermijo ($n = 6$), ki so prejeli profilaktično zdravljenje z dantrolenom 2,5 mg/kg intravensko, so se poročane vrednosti $C_{\max}$ gibale med 4,3 in 6,5 mcg/ml.

Porazdelitev

Dantrolen se reverzibilno veže na albumin v plazmi. V človeški plazmi se je *in vitro* pri koncentraciji zdravila Agilus 6 mcg/ml dantrolen do 94,9 % vezal na beljakovine. Po enkratnem 120 mg intravenskem odmerku zdravila Agilus pri zdravih prostovoljcih je bil volumen porazdelitve 49,2 l.

Biotransformacija

Presnova v jetrih poteka prek mikrosomskih encimov tako s 5-hidroksilacijo na hidantoininskem obroču kot z redukcijo nitro skupine v amin s poznejšo acetilacijo. 5-hidroksidantrolen ima podobno delovanje kot matična snov, medtem ko acetamino-dantrolen nima nobenega mišičnega relaksacijskega učinka.

Izločanje

V klinični študiji, izvedeni pri zdravih prostovoljcih z zdravilom Agilus je bil razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) dantrolena po enkratnih intravenskih odmerkih 60 mg oz. 120 mg med 9–11 ur za obe zdravili.

Izločanje poteka zlasti prek ledvic in žolča, pri čemer se skozi ledvice izloči, tudi pri dolgotrajni uporabi, 79 % 5-hidroksidantrolena, 17 % acetilamino-dantrolena in 1 % do 4 % nespremenjenega dantrolena. Ledvični očistek (5-OH-dantrolen) je od 1,8 do 7,8 l/h.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični profil dantrolena, o katerem so poročali v eni klinični študiji pri otrocih, ki so prejeli odmerke 2,4 mg/kg, je bil podoben kot pri odraslih. $t_{1/2}$ je bil približno 10 ur pri otrocih ($n = 10$), starih od 2 do 7 let, predvidenih za manjši elektivni kirurški poseg. V primerjavi z odraslo populacijo niso bili ugotovljeni nobeni varnostni pomisleki, specifični za pediatrično populacijo (katera koli starostna skupina).

Hidroksipropilbetadeks

Hidroksipropilbetadeks, sestavina zdravila Agilus, se očisti nespremenjen z ledvično filtracijo, s kratkim razpolovnim časom od 1 do 2 uri, o katerem so poročali pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Subakutna in kronična toksičnost

Pri podganah so izvedli 14-dnevno intravensko študijo s ponavljajočimi se odmerki zdravila Agilus v odmerkih 2,5 mg/kg/dan (73,5 mg/kg/dan hidroksipropilbetadeksa in 8,3 mg/kg/dan PEG 3350) in 10 mg/kg/dan (294,2 mg/kg/dan hidroksipropilbetadeksa in 33 mg/kg/dan PEG 3350). Odmerek brez neželenega učinka (NOAEL – no adverse effect level) je bil 2,5 mg/kg/dan za zdravilo Agilus (ekvivalentni odmerek za ljudi za dantrolen 0,4 mg/kg/dan). Učinke na ledvice so opazili pri ponavljajočem dajanju v skupini, ki je prejela 10 mg/kg/dan (ekvivalentni odmerek za človeka za dantrolen 1,6 mg/kg/dan), kot tudi v kontrolni skupini, ki je prejela enak volumen pomožnih snovi. Zato so bili učinki na ledvice povezani z znano toksičnostjo hidroksipropilbetadeksa na vakuolizirane epitelijske celice ledvičnih tubulov pri samcih in samicah podgan ter povečano incidenco vakuoliziranih alveolarnih makrofagov pri samcih podgan, vendar so bili nizke stopnje. Ti učinki so skladni z dobro uveljavljenim reverzibilnim učinkom razreda, povezanim z uporabo pomožne snovi hidroksipropilbetadeksa, kadar se daje kronično glodalcem. V tej študiji niso raziskovali slušnih funkcij/ototoksičnosti.

V študijah kronične toksičnosti pri podganah, psih in opicah je 12-mesečno peroralno dajanje dantrolena v odmerkih, večjih od 30 mg/kg/dan (ekvivalentni odmerki za človeka znašajo 4,8 mg/kg/dan pri podganah, 16,7 mg/kg/dan pri psih in 9,7 mg/kg/dan pri opicah), povzročilo

zmanjšanje rasti ali povečanja telesne mase. Opazili so hepatotoksične učinke in morebitno obstrukcijo ledvic, ki so bili reverzibilni. Pomen teh ugotovitev za akutno intravensko uporabo dantrolena pri zdravljenju maligne hipertermije pri ljudeh ni bil ugotovljen.

Mutagenost

Dantrolen je v testu Ames dal pozitivne rezultate za *S. typhimurium* tako v prisotnosti kot odsotnosti jetrnega presnovnega sistema.

Karcinogenost

Prehranski odmerki natrijevega dantrolenata pri podganah v odmerkih 15, 30 in 60 mg/kg/dan (ekvivalentni odmerki za človeka znašajo 2,4, 4,8 in 9,7 mg/kg/dan) do 18 mesecev so povzročili povečanje benignih jetrnih limfatičnih novotvorb pri najvišji ravni odmerka in samo pri ženskah povečanje tumorjev dojke.

V 30-mesečni študiji pri podganah Sprague-Dawley, ki so jih hranili z dantrolenom, je najvišja raven odmerka povzročila zmanjšanje časa nastanka novotvorb dojk. Pri samicah podgan se je pri najvišji ravni odmerka pokazala povečana incidenca jetrnih limfangiomov in jetrnih angiosarkomov.

V 30-mesečni študiji pri podganah Fischer-344 so opazili od odmerka odvisno skrajšanje časa pojava tumorjev na mlečnih žlezah in modih.

Pomen teh podatkov pri kratkoročni intravenski uporabi dantrolena pri zdravljenju maligne hipertermije pri ljudeh ni znan.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri odraslih podganjih samcih in samicah in brejih kunčjih samicah peroralne formulacije dantrolena do doseženega peroralnega odmerka 45 mg/kg/dan (ekvivalentni odmerek za človeka znaša 7,3 mg/kg/dan pri podganjih samcih in samicah in 14,5 mg/kg/dan pri brejih kunčjih samicah) niso imele neželenih učinkov na plodnost podgan ali splošno sposobnost razmnoževanja, vendar so pri brejih kunčjih samicah odmerki 45 mg/kg/dan na gestacijske dneve 6–18 povzročili povečano tvorbo enostranskih ali dvostranskih dodatnih reber pri mladičih.

Hidroksipropilbetadeks

Obstajajo dokazi o s hidroksipropilbetadeksom povzročeni ototoksičnosti pri več nekliničnih vrstah po enkratnem in večkratnem subkutanem odmerjanju. Pri podganah (najbolj občutljivih vrstah za ototoksičnost hidroksipropilbetadeksa) je odmerek 2000 mg/kg blizu kritičnemu odmerku za povzročitev znatne izgube sluha in kohlearne poškodbe po subkutani uporabi. Odmerki, večji od 2000 mg/kg, povzročijo znatno poškodbo lasnih celic in popolnoma odpravijo izkrivljanje otoakustičnih emisij zdravila, medtem ko manjši odmerki relativno malo vplivajo na funkcionalne in strukturne ukrepe. V študijah iz literature pri podganah niso poročali o ototoksičnosti zaradi odmerka od 500 do 1000 mg/kg. Pomen teh ugotovitev za izpostavljenost ljudi hidroksipropilbetadeksu ni jasan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Hidroksipropilbetadeks
Makrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Po rekonstituciji

Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti v 24 urah.

Rekonstituirano raztopino je treba zaščititi pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in ne shranjujte v hladilniku.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo po rekonstituciji je bila dokazana za 24 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucije izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo presegati 24 ur pri 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje neodprte viala ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena viala tipa I z gumijastim zamaškom in tesnilom.

Pakiranja s 6 ali 10 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Vsako vialo je treba rekonstituirati z dodajanjem 20 ml vode za injekcije in stresati približno 1 minuto, preden pregledamo, ali so v njej delci. Morda bo potrebno nadaljnje tresenje. Rekonstituirana raztopina mora biti rumeno-oranžne barve in brez delcev. Volumen raztopine v rekonstituirani viali je 22,6 ml.

Rekonstituirane raztopine zdravila Agilus se ne sme mešati z drugimi raztopinami ali dajati prek istega venskega dostopa (glejte poglavje 6.2).

Izogibati se je treba razlitju raztopine na kožo. Če raztopina pride na kožo, jo je treba odstraniti z zadostno količino vode (glejte poglavje 4.4).

To zdravilo je samo za enkratno uporabo in vso preostalo rekonstituirano raztopino je treba zavreči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Agilus 120 mg prašek za raztopino za injiciranje
natrijev dantrolenat hemiheptahidrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 120 mg natrijevega dantrolenata hemiheptahidrata.
Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 5,3 mg natrijevega dantrolenata hemiheptahidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: hidroksipropilbetadeks, makrogol (E1521).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za injiciranje

6 vial

10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji.
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zavržite vso preostalo rekonstituirano raztopino.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zaprto vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Rekonstituirano raztopino je treba zaščititi pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in ne shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA****1. IME ZDRAVILA**

Agilus 120 mg prašek za raztopino za injiciranje
natrijev dantrolenat hemiheptahidrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 120 mg natrijevega dantrolenata hemiheptahidrata.
Po rekonstituciji vsebuje en mililiter raztopine 5,3 mg natrijevega dantrolenata hemiheptahidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje: hidroksipropilbetadeks, makrogol (E1521).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pašek za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo po rekonstituciji.
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zavržite vso preostalo rekonstituirano raztopino.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zaprto vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Rekonstituirano raztopino je treba zaščititi pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in ne shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Navedba smiselno ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Agilus 120 mg prašek za raztopino za injiciranje natrijev dantrolenat hemiheptahidrat

Natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

To zdravilo se uporablja v nujnih primerih in zdravnik se bo odločil, ali ga potrebujete.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Agilus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Agilus
3. Kako se daje zdravilo Agilus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Agilus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Agilus in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Agilus vsebuje natrijev dantrolenat. Je vrsta zdravila, ki se imenuje mišični relaksant z direktnim delovanjem. Veže se na tarčo znotraj mišičnih celic in pomaga mišicam telesa, da se sprostijo, ko postanejo preveč stimulirane.

V kombinaciji z ustreznimi podpornimi ukrepi se to zdravilo uporablja za zdravljenje maligne hipertermije pri odraslih in otrocih vseh starosti. Maligna hipertermija je življenjsko nevarno izredno stanje, v katerem so skeletne mišice telesa preveč stimulirane in se ne morejo sprostiti. To lahko povzroči zelo hitro zvišanje telesne temperature in/ali kopičenje odpadnih produktov v telesu (metabolična acidoza), kar lahko prepreči pravilno delovanje vitalnih organov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Agilus

Zdravila Agilus ne smete prejeti

- če ste alergični na natrijev dantrolenat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Verjetno ste to zdravilo prejeli, preden ste prebrali to navodilo.

Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- trenutno jemljete zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali angine pectoris, imenovana »zaviralci kalcijevih kanalčkov«. Jemanje teh zdravil sočasno z zdravilom Agilus lahko poveča količino kalija v krvi, kar lahko povzroči nepravilno bitje srca ali nezmožnost premikanja nekaterih mišic;
- če menite, da je bilo katero koli zdravilo razlito po vaši koži, ga je treba sprati z vodo.

Pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni dolgotrajni peroralni uporabi natrijevega dantrolenata, so opazili okvaro jeter. Povejte zdravniku, če menite, da imate simptome okvare jeter (npr. če so vaša koža in oči rumenkaste ali imate bolečine in otekline v trebuhu).

Druga zdravila in zdravilo Agilus

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Naslednja zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Agilus ali zdravilo Agilus vpliva na njihovo delovanje:

- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka in angine pectoris, imenovana »zaviralci kalcijevih kanalčkov«, kot sta verapamil ali diltiazem, lahko povzročijo srčno popuščanje, če se dajejo sočasno z zdravilom Agilus (glejte opozorila in previdnostne ukrepe);
- mišični relaksanti, kot je vekuronij, lahko povečajo učinek sproščanja mišic zdravila Agilus, če se dajejo sočasno.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, povejte zdravniku ali medicinski sestri, če je možno, preden prejmete to zdravilo.

Nosečnost

Če ste noseči, zdravila Agilus ne smete uporabljati, razen če je to potrebno. Po prejemu zdravila Agilus lahko mišice maternice oslabijo. Če zdravilo Agilus prejimate med carskim rezom, se lahko pri vašem novorojenčku pojavi mišična oslabelost.

Dojenje

Med prejetjem zdravila Agilus in še 60 ur po zadnjem odmerku zdravila Agilus ne smete dojiti. Povejte zdravniku, če dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po prejemu zdravila Agilus so lahko mišice vaših rok in nog šibke, lahko pa se pojavi tudi občutek omotice ali vrtoglavice. Ti učinki lahko trajajo do 48 ur po tem, ko ste prejeli zdravilo Agilus. V tem času ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Agilus vsebuje ciklodekstrin in natrij

To zdravilo vsebuje 3530 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrina) v vsaki viali, kar ustreza 156,2 mg/ml v rekonstituirani raztopini.

Povejte svojemu zdravniku, če ste v preteklosti imeli težave s sluhom, npr. če ste nagnjeni k okužbam ušes. Primeri okvare sluha so bili opaženi pri bolnikih, ki so hidroksipropilbetadeks dobivali za druge bolezni, v odmerkih, večjih od odmerka, priporočenega za zdravilo Agilus. Okvara sluha je načeloma kratkotrajna in blaga. Pri bolnikih, ki potrebujejo velike odmerke zdravila Agilus (več kot 10 mg/kg), bo treba zdravljenje zaradi tega tveganja ponovno oceniti.

Morebitno tveganje, povezano s hidroksipropilbetadeksom, se lahko poveča, če vaše ledvice ne delujejo pravilno.

To zdravilo vsebuje 6,9 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v vsaki viali. To je manj kot 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle.

3. Kako se daje zdravilo Agilus

To injekcijo vam bo dal zdravstveni delavec v veno. Odmerek zdravila Agilus, ki ga boste prejeli, je odvisen od vaše telesne mase. Odmerek boste ponavljali vsakih 10 minut, dokler se simptomi ne izboljšajo. Če se simptomi po prejemu zdravila ne izboljšajo, lahko zdravnik ponovno preuči vašo diagnozo in razmisli o alternativnih načinih zdravljenja. Če pride do ponovitve, vam bo zdravstveni delavec ponovno injiciral zdravilo Agilus.

Če ste prejeli preveč zdravila Agilus

Če ste prejeli več zdravila Agilus, kot bi smeli, se lahko pojavijo neželeni učinki. Pojavi se lahko huda mišična šibkost, ki lahko vpliva na vaše dihanje. Zdravnik vas bo skrbno spremljal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri učinkovini v zdravilu Agilus so opazili naslednje neželene učinke:

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov ni znana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Resni neželeni učinki – zdravnik vam bo takoj prenehal dajati zdravilo Agilus

- nenadna, huda alergijska reakcija s težavami pri dihanju, otekanje, vrtoglavica, hitro bitje srca, znojenje in izguba zavesti (anafilaktična reakcija)

Drugi neželeni učinki

Pri zdravilni učinkovini v zdravilu Agilus so opazili naslednje neželene učinke:

- alergijske reakcije (preobčutljivost);
- visoka raven kalija v krvi (hiperkaliemija), ki lahko povzroči utrujenost, šibkost mišic, slabost s siljenjem na bruhanje in motnje srčnega ritma;
- omotica, zaspanost, epileptični napad, težave pri govoru (dizartrijska), glavobol;
- spremenjen vid;
- srčno popuščanje, počasen srčni utrip (bradikardija), hitro bitje srca (tahikardija);
- vnetje v veni, ki vodi do nastanka krvnega strdka in blokade (tromboflebitis);
- težave z dihanjem (respiratorna odpoved), prepočasno in plitvo dihanje (respiratorna depresija);
- bolečine v trebuhu (abdominalna bolečina), navzea (slabost s siljenjem na bruhanje), bruhanje, krvavitev v črevesju in želodcu s simptomi krvi v blatu ali bruhanju (gastrointestinalna krvavitev), driska, težave pri požiranju (disfagija);
- rumene oči in koža (zlatenica)*, vnetje jeter (hepatitis)*, odpoved jeter, ki je lahko smrtna*, spremembe v izvidih krvnih preiskav delovanja jeter, bolezen jeter zaradi neznanega vzroka ali alergijske reakcije;
- srbeč izpuščaj (urtikarija), pordelost kože (eritem), prekomerno potenje (hiperhidroza);
- mišična oslabeledost, utrujene mišice;
- kristalni delci v urinu (kristalurijska);
- šibke kontrakcije pri porodu (maternični hipotonus);
- občutek utrujenosti, splošna šibkost (astenija), reakcije na mestu injiciranja.

*Te neželene učinke so opazili v primerih, ko se je dantrolen dolgo časa dajal peroralno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Agilus

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

To zdravilo bo shranjeno v bolnišnici, ta navodila pa so namenjena samo zdravstvenemu osebju.

Neodprta viala: Ni posebnih temperaturnih omejitev. Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirana raztopina: Uporabite v 24 urah. Rekonstituirano raztopino je treba zaščititi pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in ne shranjujte v hladilniku.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na zunanji škatli viala poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan tega meseca.

Samo za enkratno uporabo. Zavržite vso preostalo rekonstituirano raztopino.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Agilus

Učinkovina je natrijev dantrolenat hemiheptahidrat.

Ena viala vsebuje 120 mg natrijevega dantrolenata hemiheptahidrata. Po rekonstituciji z 20 ml vode za injekcije en mililiter raztopine vsebuje 5,3 mg natrijevega dantrolenata hemiheptahidrata.

Drugi sestavini zdravila sta hidroksipropilbetadeks (ciklodekstrin) in makrogol (E1521). Glejte poglavje 2 »Zdravilo Agilus vsebuje ciklodekstrin in natrij«.

Izgled zdravila Agilus in vsebina pakiranja

Steklene viala z gumijastim zamaškom in tesnilom, ki vsebujejo 120 mg rumeno-oranžnega praška za raztopino za injiciranje.

Škatla s 6 ali 10 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Agilus je treba začeti takoj, ko obstaja sum na maligno hipertermijsko krizo, tj. ko se pojavi značilna togost mišic, presnovna acidoza in/ali hitro naraščajoča telesna temperatura.

Odmerjanje

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih je treba zdravilo Agilus dajati hitro z intravensko injekcijo v začetnem odmerku 2,5 mg/kg telesne mase.

Dokler trajajo glavni klinični simptomi tahikardije, hipoventilacije, trajne hiperacidoze (potrebno je spremljanje pH in parcialnega tlaka ogljikovega dioksida ($p\text{CO}_2$)) in hipertermije, je treba bolusno injekcijo v odmerku 2,5 mg/kg ponoviti vsakih 10 minut, dokler se fiziološke in presnovne nepravilnosti ne izboljšajo. Pri razmišljanju o kumulativnem odmerku 10 mg/kg ali več je treba ponovno preučiti diagnozo maligne hipertermije.

Naslednja tabela prikazuje primere odmerjanja na podlagi števila vial, potrebnih za začetni odmerek 2,5 mg/kg, ki ga je treba takoj injicirati:

Preglednica 1: Primeri odmerjanja

Primeri odmerjanja glede na telesno maso za doseganje polnilnega odmerka 2,5 mg/kg za odrasle in otroke				
Število vial, ki jih je treba pripraviti ^a	Razpon telesne mase	Primer priporočila za odmerjanje		
		Telesna masa	Odmerek za dajanje	Količina za dajanje ^a
1	Do 48 kg	3 kg	7,5 mg	1,4 ml
		6 kg	15 mg	2,8 ml
		12 kg	30 mg	5,6 ml
		24 kg	60 mg	11,3 ml
		48 kg	120 mg	22,6 ml
2	Od 49 kg do 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Od 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aSkupna prostornina ene rekonstituirane vial je 22,6 ml.

^bZa vse telesne mase začetni odmerek in morebitni ponavljajoči se odmerki ne smejo preseči 300 mg, kar ustreza 2,5 vial.

Zdravljenje recidiva (ponovitev)

Opozoriti je treba, da se lahko hipermetabolične značilnosti maligne hipertermije ponovijo v prvih 24 urah po začetni razrešitvi. Če pride do recidiva, je treba zdravilo Agilus ponovno dajati v odmerku 2,5 mg/kg vsakih 10 minut, dokler se znaki maligne hipertermije še enkrat ne razrešijo. Enaki

pomisleki glede spremljanja presnovnih nepravilnosti in titriranja odmerkov v začetni epizodi veljajo tudi za zdravljenje recidiva.

Pediatrična populacija

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Posebni varnostni ukrepi za shranjevanje, pripravo in rokovanje

Priprava

Vsako vialo je treba rekonstituirati z dodajanjem 20 ml vode za injekcije in stresati približno 1 minuto, preden pregledamo, ali so v njej delci. Morda bo potrebno nadaljnje tresenje. Rekonstituirana raztopina mora biti rumeno-oranžne barve in brez delcev. Volumen raztopine v rekonstituirani viali je 22,6 ml.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo po rekonstituciji je bila dokazana za 24 ur pri 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/rekonstitucije izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če se zdravilo ne uporabi takoj, so čas in pogoji shranjevanja med uporabo odgovornost uporabnika in ne smejo presegati 24 ur pri 25 °C.

Shranjevanje

Za shranjevanje neodprte vialo ni posebnih temperaturnih omejitev. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano raztopino je treba zaščititi pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C in ne shranjujte v hladilniku.

Rokovanje

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Rekonstituirane raztopine zdravila Agilus se ne sme mešati z drugimi raztopinami ali dajati prek istega venskega dostopa.

Izogibati se je treba razlitju raztopine na kožo. Če raztopina pride na kožo, jo je treba odstraniti z zadostno količino vode.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo in vso preostalo rekonstituirano raztopino je treba zavreči. Neuporabljen material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.