

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Agilus 120 mg прах за инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 120 mg дантролен натрий хемихептахидрат.

След реконституиране с 20 ml вода за инжекции, всеки милилитър от разтвора съдържа 5,3 mg дантролен натрий хемихептахидрат.

### Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа 3 530 mg хидроксипропилбетадекс и 6,9 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инжекционен разтвор

Жълто-оранжев лиофилизиран прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

В комбинация с подходящи поддържащи мерки, Agilus е показан за лечение на злокачествена хипертермия при възрастни и деца от всички възрасти.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Agilus трябва да започне веднага при съмнение за злокачествена хипертермична криза, т.е. при характерна клинична картина с мускулна ригидност, метаболитна ацидоза и/или бързо повишаваща се телесна температура.

#### Дозировка

Agilus трябва да се прилага бързо чрез интравенозна инжекция при начална доза 2,5 mg/kg телесно тегло за възрастни и педиатрични пациенти.

Докато продължават основните клинични симптоми – тахикардия, хиповентилация, продължителна свръхкиселинност (изисква се мониториране на рН и парциално налягане на въглероден диоксид (pCO<sub>2</sub>)) и хипертермията, болус инжекция 2,5 mg/kg трябва да се повтаря на всеки 10 минути, докато физиологичните и метаболитните показатели се подобрят (вж. точка 5.1). Ако се счита за необходима кумулативна доза 10 mg/kg или по-висока, диагнозата злокачествена хипертермия трябва да се преразгледа.

Следващата таблица предоставя примери за дозиране въз основа на броя на флаконите, необходими за първоначалната доза 2,5 mg/kg, която е нужна незабавно и се прилага чрез бързо инжектиране:

**Таблица 1. Примери за дозиране**

<b>Примери за дозиране според телесното тегло за постигане на натоварваща доза от 2,5 mg/kg както за възрастни, така и за деца</b>				
<b>Брой флакони за приготвяне<sup>a</sup></b>	<b>Диапазон на телесното тегло</b>	<b>Примерна препоръка за дозиране</b>		
		<b>Телесно тегло</b>	<b>Доза за приложение</b>	<b>Обем за приложение<sup>a</sup></b>
1	До 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	От 49 kg до 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	От 97 kg нагоре	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg <sup>b</sup>	300 mg <sup>b</sup>	56,5 ml

<sup>a</sup>Общият обем на един разтворен флакон е 22,6 ml.

<sup>b</sup>За всяко телесно тегло първоначалната доза и всички повтарящи се дози не трябва да надвишават 300 mg, еквивалентни на 2,5 флакона.

#### Лечение на рекрудесценция (рецидив)

Трябва да се отбележи, че хиперметаболитните характеристики на злокачествената хипертермия могат да се появят отново в рамките на първите 24 часа след първоначалното отзвучаване. Ако възникне рекрудесценция, Agilus трябва да се приложи отново при доза 2,5 mg/kg на всеки 10 минути, докато признаците на злокачествена хипертермия регресират отново. Същите съображения за проследяване на метаболитни нарушения и титриране на дозите при начален епизод се прилагат и за лечението на рекрудесценция.

#### Педиатрична популация

Не е необходима корекция на дозата.

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Всеки флакон трябва да се приготви чрез добавяне на 20 ml вода за инжекции и след това разклащане на флакона до пълно реконституиране. Разтвореният Agilus е жълто-оранжев разтвор с краен обем 22,6 ml.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Употребата на Agilus при лечението на злокачествена хипертермична криза не е заместител на други поддържащи мерки. Те трябва да бъдат продължени индивидуално в различните им форми.

Нужно е повишено внимание, ако се появят симптоми на хиперкалиемия (мускулна парализа, промени в електрокардиограмата, брадикардии) или в случаи на съществуваща хиперкалиемия (бъбречна недостатъчност, дигиталисова интоксикация и т.н.), тъй като повишаването на серумния калий е доказано при проучвания при животни като резултат от едновременното приложение на дантролен с верапамил. Съпътстваща употреба на Agilus и блокери на калциевите канали не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Agilus е само за интравенозно приложение. Поради високата стойност на рН на разтвора (рН 9,5), екстравакуларното инжектиране трябва да се избягва, тъй като може да доведе до тъканна некроза. Поради риск от съдова оклузия, интраартериалните инжекции трябва да се избягват.

Трябва да се избягва разливането на разтвор върху кожата. Ако разтворът попадне върху кожата, трябва да се отстрани с достатъчно вода (вж. точка 6.6).

По време на терапия с дантролен може да възникне увреждане на черния дроб. Това е наблюдавано при по-дългосрочно перорално приложение и може да има летален изход.

### Помощни вещества

#### *Хидроксипропилбетадекс*

Agilus съдържа 3 530 mg хидроксипропилбетадекс (вид циклодекстрин) във всеки флакон, което е еквивалентно на 156,2 mg/ml в разтворения разтвор. Хидроксипропилбетадекс повишава разтворимостта на дантролен и по този начин намалява времето за приготвяне и обема на течността.

Хидроксипропилбетадекс е свързан с ототоксичност при проучвания при животни (вж. точка 5.3), а случаи на увреждане на слуха са наблюдавани в проучвания в други клинични центрове. Наблюдавани са случаи на увреждане на слуха при нива на експозиция на хидроксипропилбетадекс, сравними с горния край на препоръчителния дозов диапазон на Agilus. В повечето случаи слуховото увреждане е преходно и леко до умерено по тежест. При пациенти, които се нуждаят от високи дози Agilus (над 10 mg/kg), диагнозата трябва да се преразгледа (вж. точка 4.2).

Потенциалният риск от увреждане на слуха може да бъде от особено значение при пациенти с повишен риск от загуба на слуха, напр. повтарящи се/хронични ушни инфекции.

Очаква се експозицията на хидроксипропилбетадекс от Agilus да бъде по-висока при пациенти с бъбречно увреждане. Потенциалните рискове, свързани с хидроксипропил бетадекс, може да са по-високи при тези пациенти.

#### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа 6,9 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 0,345% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Изолирани съобщения на случаи и проучвания при животни показват взаимодействие между дантролен и блокери на калциевите канали, като верапамил и дилтиазем, довело до сърдечна недостатъчност. Съпътстващата употреба на Agilus и блокери на калциевите канали не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на Agilus с недеполяриращи мускулни релаксанти, например векурониум, може да засили техния ефект.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на дантролен при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Съобщава се за следродилна атония на матката след интравенозна терапия с дантролен. Рискът от синдром на отпуснатото бебе при новородени също е описан, когато интравенозен дантролен е приложен на майката по време на цезарово сечение. Дантролен преминава през плацентата и може да се използва по време на бременност само когато потенциалната полза е по-голяма от възможния риск за майката и детето.

### Кърмене

Липсва информация от употребата на дантролен по време на кърмене. Според неговия профил на безопасност не може да се изключи риск за кърмачето, тъй като дантролен се екскретира в кърмата. Поради това кърменето трябва да се преустанови по време на приложение на Agilus. Предвид полуживота на елиминиране на дантролен, кърменето може да започне отново 60 часа след последната доза.

### Фертилитет

Няма данни за ефектите на дантролен върху фертилитета при хора. При проучвания при животни не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Agilus повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като може да доведе до слабост на скелетните мускули, замаяност и световъртеж. Тъй като някои от тези симптоми могат да продължат до 48 часа, пациентите не трябва да шофират или работят с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Agilus е релаксант на скелетната мускулатура. Най-често съобщаваното нежелано събитие при интравенозно приложение на дантролен, слабост на скелетната мускулатура, е свързано с този механизъм на действие.

Наблюдаваните нежелани реакции са свързани с дантролен и неговите форми за остро интравенозно приложение и за продължително перорално приложение. Някои от изброените нежелани реакции могат да се наблюдават и в резултат на съществуващата злокачествена хипертермична криза. Нежеланите реакции са представени по-долу според системно-органични класове и честота.

Честотата се определя като:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Много редки ( $< 1/10\ 000$ )

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

**Таблица 2: Списък на нежеланите лекарствени реакции**

<b>Системно-органен клас</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелани лекарствени реакции</b>
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Свръхчувствителност, анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето <sup>a</sup>	С неизвестна честота	Хиперкалиемия
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Замаяност, сънливост, гърчове, дизартрия, главоболие
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Зрителни увреждания
Сърдечни нарушения <sup>a</sup>	С неизвестна честота	Сърдечна недостатъчност, брадикардия, тахикардия
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Респираторна недостатъчност, Респираторна депресия
Стомашно-чревни нарушения	С неизвестна честота	Коремна болка, гадене, повръщане, стомашно-чревен кръвоизлив, диария, дисфагия
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Жълтеница <sup>b</sup> , хепатит <sup>b</sup> , нарушена чернодробна функция, чернодробна недостатъчност, включително летален изход <sup>b</sup> , чернодробни заболявания, свързани с идиосинкразия или свръхчувствителност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Уртикария, еритема, хиперхидроза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	С неизвестна честота	Мускулна слабост, мускулна умора
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища <sup>a</sup>	С неизвестна честота	Кристалурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Хипотонус на матката
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	С неизвестна честота	Умора, реакция на мястото на приложение, астения

<sup>a</sup>Тези нежелани реакции са наблюдавани при неклинични проучвания.

<sup>b</sup>Тези нежелани реакции са наблюдавани при продължително перорално лечение.

### Педиатрична популация

Очаква се честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца да бъдат същите като при възрастни.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Злокачествената хипертермия е спешна ситуация, при която може да се наложи бързо инжектиране на висока доза Agilus (вж. точка 4.2).

Дантролен действа като миорелаксант. Може да възникне тежка мускулна слабост с последваща респираторна депресия. Следователно в случай на случайно предозиране, трябва да се прилагат симптоматични и общи поддържащи мерки.

Ползата от диализа при предозиране с дантролен не е известна. Няма специфичен антидот на дантролен.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: миорелаксанти, директно действащи средства, АТС код: M03CA01.

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Дантролен е релаксант на скелетните мускули, който се свързва с рианодинов рецептор 1 (RYR1), като потиска освобождаването на калций от саркоплазмения ретикулум (CP). Дантролен има малък или никакъв ефект върху съкращението на сърдечния мускул, освен евентуално при по-високи дози. В случай на високи интравенозни дози се наблюдава преходен непостоянен депресивен ефект върху гладката стомашно-чревна мускулатура.

RYR1 действа като калциев ( $\text{Ca}^{2+}$ ) канал, който се намира в CP на скелетните мускули и когато се активира, води до мускулна контракция. При индивиди, податливи на злокачествена хипертермия, функцията на RYR1 се нарушава от тригери като летливи анестетици и/или сукцинилхолин и не се реполяризира, което води до нерегулирано освобождаване на  $\text{Ca}^{2+}$  от CP. Последващото повишаване на саркоплазмения  $\text{Ca}^{2+}$  причинява продължителна мускулна контракция и прекомерно стимулиране на аеробния и анаеробния метаболизъм, което води до повишена консумация на кислород и аденозин трифосфат, метаболитна ацидоза и генерира топлина, които заедно водят до хиперметаболитно състояние; настъпва хипертермия. Дантролен се свързва с RYR1 и стабилизира състоянието му на покой, като по този начин потиска освобождаването на  $\text{Ca}^{2+}$  от CP и спира метаболитната каскада. Терапията с дантролен може да действа само когато  $\text{Ca}^{2+}$  все още не е напълно изчерпан от CP, т.е. дантролен трябва да се използва възможно най-рано, при условие че мускулната перфузия все още е адекватно осигурена.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на дантролен е добре установена. Оценката на известните и потенциалните рискове от интравенозно прилагане на дантролен се основава и на постмаркетингови данни за експозицията. Публикуваните проучвания при здрави доброволци предоставят подкрепящи данни за безопасност.

При здрави участници в съзнание ( $n = 12$ ) е установено, че потискането на мускулните контракции се стабилизира в рамките на 2-3 минути след повтарящи се интравенозни болус дози 0,1 mg/kg дантролен на всеки 5 минути. Не е имало възстановяване преди следващата доза. Доказано е, че доза 2,5 mg/kg предизвиква максимален отговор в мускулите.

Не са провеждани клинични проучвания за ефикасност и безопасност на Agilus. Проведено е частично рандомизирано отворено проучване от 2 части, с единична доза, за относителна бионаличност на Agilus в сравнение с 20 mg интравенозен дантролен при здрави възрастни доброволци ( $n = 21$ ). Нежеланите реакции, съобщени по време на проучването и за двата продукта, са в съответствие с известния механизъм на действие на дантролен като релаксант на скелетните мускули и със съществуващата литература.

В публикувани серии от случаи по-бързото приложение на дантролен е свързано с подобрени резултати. В проучването за относителна бионаличност средното време, необходимо за реконституиране на 1 флакон Agilus (120 mg) и 1 флакон 20 mg интравенозен дантролен е съответно 50 секунди и 90 секунди.

В лабораторно симуляционно проучване на цялостния процес на приготвяне на флакона/прилагане средното време, необходимо за приготвяне и прилагане на 1 флакон Agilus (120 mg) и флакон 20 mg интравенозен дантролен, е както следва:

- Канюла за възрастни: съответно 1 минута и 53 секунди и 3 минути
- Педиатрична канюла: съответно 1 минута и 57 секунди и 4 минути и 2 секунди

Изчислено е, че рекрудесценция настъпва при 10-15% от пациентите със злокачествена хипертермия и е по-вероятно да настъпи при тежки случаи, при които са необходими по-високи дози дантролен за контролиране на първоначалната реакция.

В ретроспективен преглед и анализ на проучвания на случаи, съдържащи адекватни данни между 1979 г. и 2020 г., 116 възрастни пациенти (на 18 години и повече) са получили дантролен като лечение на злокачествена хипертермия. От тези пациенти при 112 (97%) се съобщава преживяемост. Средната приложена терапевтична доза е 2,4 mg/kg и при повечето пациенти (58%) терапевтична доза 2,5 mg/kg е достатъчна за купиране на епизод на злокачествена хипертермия (ЗХ). При 87% от пациентите терапевтичните дози не надвишават 5 mg/kg, а при 95% от пациентите дозите не надвишават 10 mg/kg.

#### Педиатрична популация

В ретроспективен преглед и анализ на проучвания на случаи, съдържащи адекватни данни между 1979 г. и 2020 г., 91 педиатрични пациенти (на възраст < 1 месец до 18 години) са получили дантролен като лечение на злокачествена хипертермия. От тези пациенти при 87 (96%) се съобщава преживяемост. Средната приложена терапевтична доза е сходна за всички педиатрични възрастови групи и варира от 2 до 3 mg/kg, а при повечето пациенти (59%) терапевтична доза 2,5 mg/kg е достатъчна за купиране на епизод на ЗХ. При 89% от пациентите терапевтичните дози не надвишават 5 mg/kg, а при 98% от пациентите дозите не надвишават 10 mg/kg.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

При здрави участници в съзнание (n = 12) е съобщена максимална концентрация ( $C_{max}$ ) в цяла кръв 4,2  $\mu\text{g/ml}$  след 2,4 mg/kg дантролен интравенозно, блокиращ до 75% от контракциите на скелетните мускули. При пациенти със съмнение за или доказана злокачествена хипертермия (n = 6), които са получили профилактично лечение с 2,5 mg/kg дантролен интравенозно, съобщените стойности на  $C_{max}$  варират между 4,3 и 6,5 mcg/ml.

#### Разпределение

Дантролен се свързва обратимо с плазмения албумин. В човешка плазма *in vitro* при концентрация 6  $\mu\text{g/ml}$  Agilus дантролен се свързва с протеини 94,9%. След единична интравенозна доза 120 mg Agilus при здрави доброволци обемът на разпределение е 49,2 l.

#### Биотрансформация

Метаболизмът в черния дроб се осъществява чрез микрозомални ензими както чрез 5-хидроксилиране на хидантоиновия пръстен, така и чрез редукция на нитро групата до амин с последващо ацетилиране. 5-хидроксидантролен има активност, подобна на тази на основното вещество, докато ацетамино-дантролен няма миорелаксиращ ефект.



## Елиминиране

В клинично проучване, проведено при здрави доброволци с Agilus, елиминационният полуживот ( $t_{1/2}$ ) на дантролен е между 9-11 часа след единични интравенозни дози 60 и 120 mg.

Екскрецията е главно бъбречна и жлъчна, като бъбречната екскреция се осъществява (дори при продължителна употреба) в съотношение 79% 5-хидроксидантролен, 17% ацетиламинодантролен и 1 до 4% непроменен дантролен. Бъбречният клирънс (5-ОН-дантролен) е 1,8 до 7,8 l/h.

## Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на дантролен, съобщен в едно клинично проучване при деца при дози 2,4 mg/kg, е подобен на този, наблюдаван при възрастни.  $t_{1/2}$  е около 10 часа при деца ( $n = 10$ ) между 2- и 7-годишна възраст, които имат насрочена лека планова операция. Не са установени специфични за педиатрията (която и да е възрастова група) проблеми с безопасността в сравнение с популацията възрастни.

## Хидроксипропилбетадекс

Хидроксипропилбетадекс, една от съставките на Agilus, се очиства непроменен чрез бъбречна филтрация, с кратък полуживот от 1 до 2 часа, съобщено при пациенти с нормална бъбречна функция.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Подостра и хронична токсичност

Проведено е 14-дневно проучване с многократно интравенозно приложение на Agilus при плъхове при дози 2,5 mg/kg/ден (73,5 mg/kg/ден хидроксипропилбетадекс и 8,3 mg/kg/ден PEG 3350) и 10 mg/kg/ден (294,2 mg/kg/ден хидроксипропилбетадекс и 33 mg/kg/ден PEG 3350). Нивото без наблюдавани неблагоприятни ефекти (NOAEL) е 2,5 mg/kg/ден за Agilus (еквивалентна доза при хора за дантролен 0,4 mg/kg/ден). Ефекти върху бъбреците са наблюдавани при многократно приложение в третираната група с 10 mg/kg/ден (еквивалентна доза при хора за дантролен 1,6 mg/kg/ден), както и в контролната група, получаваща същия обем помощни вещества. Следователно ефектите върху бъбреците са свързани с известната токсичност на хидроксипропилбетадекс - вакуолизирани бъбречни тубулни епителни клетки както при мъжки, така и при женски плъхове и повишена честота на вакуолизирани алвеоларни макрофаги при мъжки плъхове, но са с ниска степен. Тези ефекти са в съответствие с добре установен обратим ефект на класа, свързан с употребата на помощното вещество хидроксипропилбетадекс, когато се прилага продължително при гризачи. В това проучване не са изследвани слухови функции/ототоксичност.

При проучвания за хронична токсичност при плъхове, кучета и маймуни пероралното приложение на дантролен при дози над 30 mg/kg/ден (еквивалентна доза при хора съответно 4,8, 16,7 и 9,7 mg/kg/ден) в продължение на 12 месеца води до забавяне на растежа или намалено наддаване на тегло. Наблюдавани са хепатотоксични ефекти и възможна бъбречна обструкция, които са обратими. Значението на тези находки по отношение на острото интравенозно приложение на дантролен при лечение на злокачествена хипертермия при хора не е определено.

## Мутагенност

Дантролен дава положителни резултати при теста Ames с *S. typhimurium* както при наличие, така и при отсъствие на чернодробни метаболизиращи ензими.

## Канцерогенност

Дантролен натрий, прилаган с храната, при плъхове при дози 15, 30 и 60 mg/kg/ден (еквивалентна доза при хора съответно 2,4, 4,8 и 9,7 mg/kg/ден) за период до 18 месеца водят до повишаване на доброкачествените неоплазми на чернодробните лимфни съдове при най-високото дозово ниво и, само при женските, до увеличаване на туморите на млечната жлеза.

В 30-месечно проучване при плъхове Sprague-Dawley, хранени с дантролен, най-високото дозово ниво води до намаляване на времето до поява на неоплазми на млечната жлеза. Женски плъхове при най-високо дозово ниво показват повишена честота на чернодробни лимфангиоми и чернодробни ангиосаркоми.

В 30-месечно проучване при плъхове Fischer-344 е наблюдавано дозозависимо намаляване на времето до поява на тумори на млечната жлеза и тестисите.

Значението на тези находки по отношение на краткосрочната употреба на интравенозен дантролен за лечение на злокачествена хипертермия при хора не е известна.

## Репродуктивна токсичност

При мъжки и женски възрастни плъхове и женски бременни зайци пероралните форми на дантролен до достигната перорална доза 45 mg/kg/ден (еквивалентна доза при хора съответно 7,3 и 14,5 mg/kg/ден) нямат неблагоприятни ефекти върху фертилитета при плъховете или общата репродуктивна способност, но при бременни зайци доза 45 mg/kg/ден на гестационни дни 6-18 води до повишено образуване на едностранни или двустранни допълнителни ребра при малките.

## Хидроксипропилбетадекс

Има данни за индуцирана от хидроксипропилбетадекс ототоксичност при няколко животински вида след еднократно и многократно подкожно приложение. При плъхове (най-чувствителният вид към ототоксичност на хидроксипропилбетадекс) доза 2 000 mg/kg е близка до критичната доза за предизвикване на значителна загуба на слуха и кохлеарно увреждане след подкожно приложение. Дози, по-големи от 2 000 mg/kg, причиняват значително увреждане на космените клетки и напълно премахват отоакустичните емисии при DPOAEs тест, докато по-ниските дози имат относително малък ефект върху функционалните и структурните измерители.

В литературни проучвания не е установена ототоксичност от 500 до 1 000 mg/kg при плъхове. Значението на тези находки по отношение на експозицията на хора на хидроксипропилбетадекс не е ясна.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Хидроксипропилбетадекс  
Макрогол (E1521)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

3 години

#### След реконституиране

Приготвеният разтвор трябва да се използва в рамките на 24 часа.

Приготвеният разтвор трябва да се пази от светлина. Да не се съхранява при над 25 °С и да не се съхранява в хладилник.

Доказана е химична и физична стабилност след реконституиране за 24 часа при 25 °С.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/реконституиране изключва риска от микробно замърсяване, разтвореният продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 24 часа при 25 °С.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Неотвореният флакон не изисква специални температурни условия за съхранение.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране вижте точка 6.3.

### **6.5 Естество и съдържание на контейнера**

Сътеклен флакон тип I с гумена запушалка и обкатка.

Видове опаковки: по 6 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и друга работа**

Всеки флакон трябва да се разтвори чрез добавяне на 20 ml вода за инжекции и разклащане за приблизително 1 минута, преди да се провери за видими частици. Може да се наложи допълнително разклащане. Приготвеният разтвор трябва да има жълто-оранжев цвят и да не съдържа видими частици. Обемът на разтвора в разтворен флакон е 22,6 ml.

Разтворът Agilus не трябва да се смесва с други разтвори, нито да се прилага през същия венозен достъп (вж. точка 6.2).

Трябва да се избягва разливането на разтвор върху кожата. Ако разтворът попадне върху кожата, трябва да се отстрани с достатъчно вода (вж. точка 4.4).

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба и всяко останало количество реконституиран разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Амстердам  
Нидерландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Амстердам  
Нидерландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Agilus 120 mg прах за инжекционен разтвор  
дантролен натрий хемихептахидрат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 120 mg дантролен натрий хемихептахидрат.  
След реконституиране всеки милилитър от разтвора съдържа 5,3 mg дантролен натрий хемихептахидрат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа: хидроксипропилбетадекс, макрогол (E1521).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инжекционен разтвор

6 флакона

10 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение след реконституиране.  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Изхвърлете всяко останало количество от приготвения разтвор.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте неотворения флакон в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Приготвеният разтвор трябва да се пази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C и да не се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Амстердам  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Agilus 120 mg прах за инжекционен разтвор  
дантролен натрий хемихептахидрат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 120 mg дантролен натрий хемихептахидрат.  
След реконституиране всеки милилитър от разтвора съдържа 5,3 mg дантролен натрий хемихептахидрат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа: хидроксипропилбетадекс, макрогол (E1521).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инжекционен разтвор

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение след реконституиране.  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Изхвърлете всички остатъци от реконституирания разтвор.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте неотворения флакон в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвеният разтвор трябва да се пази от светлина. Да не се съхранява над 25 °С и да не се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Амстердам  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Неприложимо

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Неприложимо

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Неприложимо

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Agilus 120 mg прах за инжекционен разтвор

дантролен натрий хемихептахидрат (dantrolene sodium hemiheptahydrate)

**Прочетете внимателно цялата листовка, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Това лекарство се използва в спешни ситуации и лекарят ще реши кога имате нужда от него.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Agilus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Agilus
3. Как се прилага Agilus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Agilus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Agilus и за какво се използва

Agilus съдържа дантролен натрий. Това е вид лекарство, наречено мускулен релаксant с директно действие. Той се прикрепя към компонент на мускулните клетки и помага на мускулите на тялото да се отпуснат, когато са прекалено стимулирани.

Заедно с други поддържащи мерки, това лекарство се използва за лечение на злокачествена хипертермия при възрастни и деца от всички възрасти. Злокачествената хипертермия е животозастрашаващо спешно състояние, при което скелетните мускули на тялото са свръхстимулирани и не могат да се отпуснат. Това може да причини много бързо повишаване на телесната Ви температура и/или натрупване на отпадъчни продукти в тялото (метаболитна ацидоза), което може да попречи на жизненоважни органи да работят правилно.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Agilus

##### Не трябва да Ви се прилага Agilus

- ако сте алергични към дантролен натрий или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Вероятно това лекарство ще Ви бъде дадено, преди да прочетете тази листовка.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако:

- в момента приемате лекарства за високо кръвно налягане или стенокардия, наречени „блокери на калциевите канали“. Приемането на тези лекарства едновременно с Agilus може да повиши количеството калий в кръвта Ви, което може да причини неравномерен сърдечен ритъм или неспособност да движите някои от мускулите си.
- ако смятате, че част от лекарството е разлято върху кожата Ви, то трябва да се измие с вода.

Наблюдавано е увреждане на черния дроб при пациенти при продължително перорално приложение на дантролен натрий. Кажете на лекаря си, ако смятате, че имате симптоми на чернодробно увреждане (напр. ако кожата и очите Ви изглеждат жълтеникави или имате коремна болка и подуване).

### **Други лекарства и Agilus**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Следните лекарства могат да повлияят на действието на Agilus или Agilus може да повлияе на начина, по който те действат:

- лекарства за високо кръвно налягане и стенокардия, наречени „блокери на калциевите канали“, като верапамил или дилтиазем, могат да доведат до сърдечна недостатъчност, ако се прилагат едновременно с Agilus. (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- мускулни релаксанти, например векурониум, могат да повишат ефекта на отпускане на мускулите на Agilus, ако се прилагат едновременно.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако е възможно, преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

Agilus няма да се използва, ако сте бременна, освен ако не се счита за необходимо. След като Ви бъде приложен Agilus, мускулите на матката Ви може да са слаби. Ако получите Agilus по време на цезарово сечение, Вашето новородено бебе може да получи мускулна слабост.

#### Кърмене

Не трябва да кърмите, докато получавате Agilus или в продължение на 60 часа след последната доза. Уведомете лекаря си, ако кърмите.

### **Шофиране и работа с машини**

След като Ви бъде приложен Agilus, мускулите на ръцете и краката Ви може да са слаби и може да изпитвате световъртеж и замаяване. Тези ефекти може да продължат до 48 часа след като Ви е приложен Agilus. Не шофирайте и не работете с машини през това време.

### **Agilus съдържа циклодекстрин и натрий**

Това лекарство съдържа 3 530 mg хидроксипропилбетадекс (циклодекстрин) във всеки флакон, което е еквивалентно на 156,2 mg/ml в приготвения разтвор.

Уведомете Вашия лекар, ако сте имали проблеми със слуха в миналото, например ако сте склонни към ушни инфекции. Случаи на увреждане на слуха са наблюдавани при пациенти, на които е прилаган хидроксипропилбетадекс при други заболявания, при по-високи дози от препоръчителните за Agilus. Това увреждане на слуха обикновено е краткотрайно и леко. При пациенти, които се нуждаят от високи дози Agilus (над 10 mg/kg), лечението ще бъде преоценено поради този риск.

Потенциалният риск, свързан с хидроксипропилбетадекс, може да се увеличи, ако бъбреците Ви не функционират правилно.

Това лекарство съдържа 6,9 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е по-малко от 0,5% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

### **3. Как се прилага Agilus**

Тази инжекция Ви се поставя от медицински специалист във вена. Дозата Agilus, която Ви се прилага, зависи от Вашето телесно тегло. Дозата ще се повтаря на всеки 10 минути, докато симптомите Ви се подобрят. Ако симптомите Ви не се подобрят след прилагане на лекарството, лекарят може да преразгледа диагнозата Ви и да обмисли алтернативно лечение. Ако получите рецидив, медицинският специалист ще инжектира Agilus отново.

#### **Ако Ви е приложена твърде голяма доза Agilus**

Ако сте получили повече от необходимата доза Agilus, може да възникнат нежелани реакции. Може да възникне тежка мускулна слабост, която да засегне дишането Ви. Лекарят ще Ви наблюдава внимателно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са наблюдавани при активното вещество на Agilus.

**Честотата на следните нежелани реакции не е известна** (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

#### **Сериозни нежелани реакции – лекарят веднага ще спре да Ви прилага Agilus**

- внезапна, тежка алергична реакция със затруднено дишане, подуване, замаяност, ускорен сърдечен ритъм, изпотяване и загуба на съзнание (анафилактична реакция)

#### **Други нежелани реакции**

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са наблюдавани при активното вещество на Agilus:

- алергични реакции (свръхчувствителност)
- високи нива на калий в кръвта (хиперкалиемия), което може да причини умора, мускулна слабост, гадене и нарушения на сърдечния ритъм
- замаяване, сънливост, припадък, затруднен говор (дизартрия), главоболие
- променено зрение
- сърдечна недостатъчност, бавен сърдечен ритъм (брадикардия), ускорен сърдечен ритъм (тахикардия)
- възпаление на вена, водещо до образуване на кръвен съсирек и запушване (тромбофлебит)
- затруднено дишане (дихателна недостатъчност), дишане, което е твърде бавно и повърхностно (респираторна депресия)
- болка в корема (абдоминална болка), гадене, повръщане, кръвене в червата и стомаха със симптоми – кръв в изпражненията или повърнатите материи (стомашно-чревен кръвоизлив), диария, затруднено преглъщане (дисфагия)
- пожълтяване на очите и кожата (жълтеница)\*, възпаление на черния дроб (хепатит)\*, чернодробна недостатъчност, която може да бъде фатална\*, отклонения при кръвни



изследвания за чернодробната функция, чернодробно заболяване поради неизвестна причина или поради алергична реакция

- сърбящ обрив (уртикария), зачервяване на кожата (еритем), прекомерно изпотяване (хиперхидроза)
- мускулна слабост, уморени мускули
- кристални частици в урината (кристалурия)
- слаби контракции при раждане (хипотонус на матката)
- чувство на умора, обща слабост (астения), реакции на мястото на инжектиране

\*Тези нежелани реакции са наблюдавани в ситуации, при които лечение с дантролен е прилагано през устата дълго време.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Agilus**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Това лекарство ще се съхранява в болницата и настоящите указания са предназначени само за медицински персонал.

Неотворен флакон: не изисква специални температурни условия за съхранение. Съхранявайте флакона в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвен разтвор: Използвайте в рамките на 24 часа. Пригответият разтвор трябва да се пази от светлина. Да не се съхранява над 25 °C и да не се съхранява в хладилник.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка на флаконите след „Годен до:“. Срокът на годност се отнася до последния ден от посочения месец.

Само за еднократна употреба. Изхвърлете всяко останало количество от реконституирания разтвор.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Agilus**

Активно вещество е дантролен натрий хемихептахидрат.

Един флакон съдържа 120 mg дантролен натрий хемихептахидрат. След реконституиране с 20 ml вода за инжекции всеки милилитър от разтвора съдържа 5,3 mg дантролен натрий хемихептахидрат.

Другите съставки са хидроксипропилбетадекс (циклодекстрин) и макрогол (E1521). Вижте точка 2 „Agilus съдържа циклодекстрин и натрий“.

## **Как изглежда Agilus и какво съдържа опаковката**

Стъклени флакони с гумена запушалка и обкатка, съдържащи 120 mg жълто-оранжев прах за инжекционен разтвор.

Картонена опаковка с 6 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 NP Амстердам  
Нидерландия

## **Дата на последно преразглеждане на листовката**

## **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

## **Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Agilus трябва да започне веднага при съмнение за злокачествена хипертермична криза, т.е. при характерна клинична картина с мускулна ригидност, метаболитна ацидоза и/или бързо повишаваща се телесна температура.

### Дозировка

Agilus трябва да се прилага бързо чрез интравенозна инжекция при начална доза 2,5 mg/kg телесно тегло за възрастни и педиатрични пациенти.

Докато продължават основните клинични симптоми – тахикардия, хиповентилация, продължителна свръхкиселинност (изисква се мониториране на рН и парциално налягане на въглероден диоксид (pCO<sub>2</sub>)) и хипертермия, болус инжекция 2,5 mg/kg трябва да се повтаря на всеки 10 минути, докато физиологичните и метаболитните показатели се подобрят. Ако се счита за необходима кумулативна доза 10 mg/kg или по-висока, диагнозата злокачествена хипертермия трябва да се преразгледа.

Следващата таблица предоставя примери за дозиране въз основа на броя на флаконите, необходими за първоначалната доза 2,5 mg/kg, която е нужна незабавно и се прилага чрез бързо инжектиране:

**Таблица 1: Примери за дозиране**

<b>Примери за дозиране според телесното тегло за постигане на натоварваща доза от 2,5 mg/kg както за възрастни, така и за деца</b>				
<b>Брой флакони за приготвяне<sup>a</sup></b>	<b>Диапазон на телесното тегло</b>	<b>Примерна препоръка за дозиране</b>		
		<b>Телесно тегло</b>	<b>Доза за приложение</b>	<b>Обем за приложение<sup>a</sup></b>
1	До 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	От 49 kg до 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	От 97 kg нагоре	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg <sup>b</sup>	300 mg <sup>b</sup>	56,5 ml

<sup>a</sup>Общият обем на един разтворен флакон е 22,6 ml.

<sup>b</sup>За всяко телесно тегло първоначалната доза и всички повтарящи се дози не трябва да надвишават 300 mg, еквивалентни на 2,5 флакона.

#### Лечение на рекрудесценция (рецидив)

Трябва да се отбележи, че хиперметаболитните характеристики на злокачествената хипертермия могат да се появят отново в рамките на първите 24 часа след първоначалното отзвучаване на проблема. Ако възникне рекрудесценция, Agilus трябва да се приложи отново при доза 2,5 mg/kg на всеки 10 минути, докато признаците на злокачествена хипертермия регресират отново. Същите съображения за проследяване на метаболитни нарушения и титриране на дозите при начален епизод се прилагат и за лечението на рекрудесценция.

#### Педиатрична популация

Не е необходима корекция на дозата.

#### Начин на приложение

За интравенозно приложение.

#### **Специални предпазни мерки при съхранение, подготовка и работа**

##### Подготовка

Всеки флакон трябва да се разтвори чрез добавяне на 20 ml вода за инжекции и разклащане за приблизително 1 минута, преди да се провери за видими частици. Може да се наложи допълнително разклащане. Пригответият разтвор трябва да има жълто-оранжев цвят и да не съдържа видими частици. Обемът на разтвора в разтворен флакон е 22,6 ml.

Доказана е химична и физична стабилност след реконституиране за 24 часа при 25 °C. От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/реконституиране изключва риска от микробно замърсяване, разтвореният продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, периодът и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 24 часа при 25 °C.

### Съхранение

Неотвореният флакон не изисква специални температурни условия за съхранение. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвеният разтвор трябва да се пази от светлина. Да не се съхранява при над 25 °C и да не се съхранява в хладилник.

### Боравене

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Разтворът Agilus не трябва да се смесва с други разтвори, нито да се прилага през същия венозен достъп.

Трябва да се избягва разливането на разтвор върху кожата. Ако разтворът попадне върху кожата, трябва да се отстрани с достатъчно вода.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба и всяко останало количество реконституиран разтвор трябва да се изхвърли. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.