

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agilus 120 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg ημι-επταένυδρου νατρίουχου δαντρολενίου.

Μετά την ανασύσταση με 20 ml ύδατος για ενέσιμα, κάθε χιλιοστόλιτρο διαλύματος περιέχει 5,3 mg ημι-επταένυδρου νατρίουχου δαντρολενίου.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3.530 mg υδροξυπροπυλο-betadex και 6,9 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

Κίτρινη-πορτοκαλί λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε συνδυασμό με κατάλληλα μέτρα υποστήριξης, το Agilus ενδείκνυται για τη θεραπεία της κακοήθους υπερθερμίας σε ενήλικες και παιδιά όλων των ηλικιών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Agilus θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μόλις υπάρχει υποψία για κρίση κακοήθους υπερθερμίας, δηλαδή με την εμφάνιση χαρακτηριστικών μυϊκής ακαμψίας, μεταβολικής οξέωσης ή/και ταχείας αύξησης της θερμοκρασίας του σώματος.

Δοσολογία

Το Agilus πρέπει να χορηγείται ταχέως με ενδοφλέβια ένεση σε αρχική δόση 2,5 mg/kg σωματικού βάρους για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Εφόσον τα κύρια κλινικά συμπτώματα της ταχυκαρδίας, του υποαερισμού, της παρατεταμένης υπεροξυτήτας (απαιτείται παρακολούθηση του pH και της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (pCO₂)) και της υπερθερμίας επιμένουν, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μια bolus ένεση 2,5 mg/kg κάθε 10 λεπτά έως ότου βελτιωθούν οι φυσιολογικές και μεταβολικές ανωμαλίες (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν εξεταστεί το ενδεχόμενο αθροιστικής δόσης 10 mg/kg ή μεγαλύτερης, θα πρέπει να επανεξεταστεί η διάγνωση της κακοήθους υπερθερμίας.

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει παραδείγματα δοσολογίας με βάση τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για την αρχική δόση των 2,5 mg/kg, η οποία απαιτείται αμέσως με ταχεία ένεση:

Πίνακας 1. Παραδείγματα δοσολογίας

Παραδείγματα δοσολογίας με βάση το σωματικό βάρος για την επίτευξη δόσης φόρτισης των 2,5 mg/kg τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά				
Αριθμός φιαλιδίων προς παρασκευή ^α	Εύρος σωματικού βάρους	Παράδειγμα προτεινόμενης δοσολογίας		
		Σωματικό βάρος	Δόση προς χορήγηση	Όγκος προς χορήγηση ^α
1	Μέχρι 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	Από 49 kg έως 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Από 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^β	300 mg ^β	56,5 ml

^αΟ συνολικός όγκος ενός ανασυσταθέντος φιαλιδίου είναι 22,6 ml

^βΓια όλα τα σωματικά βάρη, η αρχική δόση και τυχόν επαναλαμβανόμενες δόσεις δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 300 mg, που ισοδυναμούν με 2,5 φιαλίδια.

Θεραπεία υποτροπής (επανεμφάνισης)

Πρέπει να σημειωθεί ότι τα υπερμεταβολικά χαρακτηριστικά της κακοήθους υπερθερμίας μπορεί να επανεμφανιστούν εντός των πρώτων 24 ωρών μετά την αρχική υποχώρηση. Εάν υπάρξει υποτροπή, το Agilus θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου σε δόση 2,5 mg/kg κάθε 10 λεπτά έως ότου υποχωρήσουν πάλι τα σημεία κακοήθους υπερθερμίας. Οι ίδιοι προβληματισμοί που ισχύουν για την παρακολούθηση των μεταβολικών ανωμαλιών και την τιτλοδότηση των δόσεων σε ένα αρχικό επεισόδιο, ισχύουν και για τη θεραπεία της υποτροπής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Κάθε φιαλίδιο πρέπει να παρασκευάζεται με την προσθήκη 20 ml ύδατος για ενέσιμα και το φιαλίδιο να ανακινείται μέχρι να διαλυθεί το διάλυμα. Το ανασυσταθέν Agilus είναι ένα διάλυμα κίτρινου-πορτοκαλί χρώματος με τελικό όγκο 22,6 ml.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση του Agilus στη διαχείριση κρίσης κακοήθους υπερθερμίας δεν είναι υποκατάστατο άλλων υποστηρικτικών μέτρων. Αυτά πρέπει να συνεχίζονται ξεχωριστά στις διάφορες μορφές που αυτά έχουν.

Προσοχή θα πρέπει να επιδεικνύεται σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων υπερκαλιαιμίας (μυϊκή παράλυση, μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, βραδυκαρδικές αρρυθμίες) ή σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας υπερκαλιαιμίας (νεφρική ανεπάρκεια, τοξικός δακτυλιδισμός κ.λπ.), αφού μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αύξηση του καλίου του ορού ως αποτέλεσμα της συγχορήγησης δαντρολενίου με βεραπαμίλη. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Agilus και αναστολέων διαύλων ασβεστίου (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Agilus προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Λόγω της υψηλής τιμής pH του διαλύματος (pH 9,5), πρέπει να αποφεύγεται η εξωαγγειακή έγχυση, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ιστική νέκρωση. Λόγω του κινδύνου αγγειακής απόφραξης, πρέπει να αποφεύγονται οι ενδοαρτηριακές ενέσεις.

Πρέπει να αποφεύγεται η διαρροή διαλύματος πάνω στο δέρμα. Εάν πέσει διάλυμα πάνω στο δέρμα, πρέπει να απομακρυνθεί με αρκετό νερό (βλ. παράγραφο 6.6).

Μπορεί να εμφανιστεί ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαντρολένιο. Αυτό έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας, από στόματος χορήγησης και μπορεί να έχει θανατηφόρο πορεία.

Έκδοχα

Υδροξυπροπυλο-betadex

Το Agilus περιέχει 3.530 mg υδροξυπροπυλο-betadex (μια κυκλοδεξτρίνη) σε κάθε φιαλίδιο, το οποίο ισοδυναμεί με 156,2 mg/ml στο ανασυσταθέν διάλυμα. Το υδροξυπροπυλο-betadex αυξάνει την διαλυτότητα του δαντρολενίου και με τον τρόπο αυτό μειώνεται ο χρόνος παρασκευής και ο όγκος του υγρού.

Από μελέτες σε ζώα το υδροξυπροπυλο-betadex έχει συσχετιστεί με ωτοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3), ενώ σε μελέτες σε άλλα κλινικά περιβάλλοντα παρατηρήθηκαν περιπτώσεις επιβαρυνμένης ακοής. Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις επιβαρυνμένης ακοής προβλημάτων στην ακοή από την έκθεση στο υδροξυπροπυλο-betadex σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα του υψηλότερου εύρους των συνιστώμενων δόσεων του Agilus. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η επιβαρυνμένη ακοή ήταν παροδική και ελαφριάς έως μέτριας βαρύτητας. Για τους ασθενείς που απαιτούν υψηλές δόσεις του Agilus (πάνω από 10 mg/kg) θα πρέπει να γίνεται επαναξιολόγηση της διάγνωσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ο πιθανός κίνδυνος δημιουργίας επιβαρυνμένης ακοής, μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για απώλεια ακοής, π.χ. υποτροπιάζουσες/χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού.

Η έκθεση σε υδροξυπροπυλο-betadex από το Agilus αναμένεται να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Οι πιθανοί κίνδυνοι που σχετίζονται με το υδροξυπροπυλο-betadex μπορεί να είναι υψηλότεροι σε αυτούς τους ασθενείς.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 6,9 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 0,345% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου που προτείνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για τους ενήλικες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών και μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ του δαντρολενίου και των αναστολέων διαύλων ασβεστίου, όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη, με τη μορφή καρδιακής ανεπάρκειας. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Agilus και αναστολέων διαύλων ασβεστίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Agilus με μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, όπως το βεκουρόνιο, μπορεί να ενισχύσει τη δράση τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με την χρήση του δαντρολενίου σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Μετά τον τοκετό έχει αναφερθεί ατονία μήτρας μετά από ενδοφλέβια θεραπεία με δαντρολένιο. Έχει επίσης περιγραφεί ο κίνδυνος εμφάνισης του συνδρόμου υποτονικού παιδιού (floppy child) σε νεογνά μετά από ενδοφλέβια χορήγηση δαντρολενίου στη μητέρα κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής. Το δαντρολένιο διαπερνά τον πλακούντα και θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνον όταν το πιθανό όφελος αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο για τη μητέρα και το παιδί.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του δαντρολενίου κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας του, ο κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί, καθώς το δαντρολένιο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ως εκ τούτου, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια χορήγησης του Agilus. Με βάση τον χρόνο ημιζωής του δαντρολενίου, ο θηλασμός μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου 60 ώρες μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του δαντρολενίου στη γονιμότητα του ανθρώπου. Σε μελέτες σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Agilus έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία των σκελετικών μυών, ζάλη και τάση λιποθυμίας. Δεδομένου ότι ορισμένα από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να επιμείνουν για έως και 48 ώρες, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Agilus είναι ένα σκελετικό μυοχαλαρωτικό. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της ενδοφλέβιας χορήγησης δαντρολενίου, η αδυναμία σκελετικών μυών, σχετίζεται με αυτόν τον τρόπο δράσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συνδέονται με το δαντρολένιο και τα σκευάσματά του για οξεία, ενδοφλέβια χρήση και για χρόνια, από στόματος χρήση. Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται μπορεί, επίσης, να παρατηρηθούν ως αποτέλεσμα της υποκείμενης κρίσης κακοήθους υπερθερμίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και τη συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται σύμφωνα με:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστής συχνότητας: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Πίνακας 2: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστής συχνότητας	Υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές ^α	Μη γνωστής συχνότητας	Υπερκαλιαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Μη γνωστής συχνότητας	Ζάλη, υπνηλία, επιληπτική κρίση, δυσαρθρία, κεφαλαλγία
Διαταραχές του οφθαλμού	Μη γνωστής συχνότητας	Ελάττωση της όρασης
Καρδιακές διαταραχές ^α	Μη γνωστής συχνότητας	Καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυκαρδία, ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας	Θρομβοφλεβίτιδα
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Μη γνωστής συχνότητας	Αναπνευστική ανεπάρκεια, αναπνευστική καταστολή
Γαστρεντερικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας	Κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετος, γαστρεντερική αιμορραγία, διάρροια, δυσφαγία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Μη γνωστής συχνότητας	Ίκτερος ^β , ηπατίτιδα ^β , μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ηπατική ανεπάρκεια συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου έκβασης ^β , ιδιοσυγκρασιακές ή υπερευαίσθητες ηπατικές νόσοι
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Μη γνωστής συχνότητας	Κνίδωση, ερύθημα, υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μη γνωστής συχνότητας	Μυϊκή αδυναμία, μυϊκή κόπωση
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος ^α	Μη γνωστής συχνότητας	Κρυσταλλουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη γνωστής συχνότητας	Υποτονία μήτρας
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Μη γνωστής συχνότητας	Κόπωση, αντίδραση στη θέση χορήγησης, εξασθένιση

^αΑυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες

^βΑυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με χρόνια, από στόματος θεραπεία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδιες με αυτές των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η κακοήθης υπερθερμία είναι μια κατάσταση έκτακτης ανάγκης όπου μπορεί να είναι απαραίτητη η ταχεία έγχυση υψηλής δόσης Agilus (βλ. παράγραφο 4.2).

Το δαντρολένιο δρα ως μυοχαλαρωτικό. Μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή μυϊκή αδυναμία με επακόλουθη αναπνευστική καταστολή. Ως εκ τούτου, σε περιπτώσεις τυχαίας υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εφαρμόζονται συμπτωματικά και γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

Η αξία της αιμοκάθαρσης σε υπερδοσολογία δαντρολενίου δεν είναι γνωστή. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το δαντρολένιο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: μυοχαλαρωτικά, παράγοντες άμεσης δράσης, κωδικός ATC: M03CA01.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το δαντρολένιο είναι ένα χαλαρωτικό των σκελετικών μυών που συνδέεται στον υποδοχέα της ρυανοδίνης-1 (RYR1) καταστέλλοντας την απελευθέρωση του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (ΣΔ). Το δαντρολένιο έχει μικρή ή καμία επίδραση στη συστολή του καρδιακού μυός, εκτός ενδεχομένως από υψηλότερες δόσεις. Σε περιπτώσεις υψηλών ενδοφλέβιων δόσεων παρατηρήθηκε μια παροδική και μη σταθερή κατασταλτική επίδραση στους λείους μυς του γαστρεντερικού συστήματος.

Ο RYR1 δρα ως διάυλος των ιόντων τηςβεστίου (Ca^{2+}) που βρίσκεται στο ΣΔ των σκελετικών μυών και όταν ενεργοποιείται οδηγεί σε μυϊκή συστολή. Σε άτομα ευαίσθητα στην κακοήθη υπερθερμία, η λειτουργία του RYR1 διαταράσσεται από εκλυτικά αίτια όπως πτητικά αναισθητικά ή/και σουκκινυλοχολίνη και δεν επαναπολώνεται, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτη απελευθέρωση Ca^{2+} από το ΣΔ. Η επακόλουθη αύξηση του σαρκοπλασματικού Ca^{2+} προκαλεί διαρκή μυϊκή συστολή και υπερβολική διέγερση του αερόβιου και αναερόβιου μεταβολισμού, η οποία οδηγεί σε αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και τριφωσφορικής αδενοσίνης, μεταβολική οξέωση και παράγει θερμότητα, η οποία, μαζί, εγκαθιδρύει μια υπερμεταβολική κατάσταση και ακολουθεί υπερθερμία.

Το δαντρολένιο συνδέεται στο RYR1 και σταθεροποιεί την κατάσταση ηρεμίας του, καταστέλλοντας έτσι την απελευθέρωση Ca^{2+} από το ΣΔ και αναστέλλοντας τον μεταβολικό καταρράκτη. Η θεραπεία με δαντρολένιο μπορεί να λειτουργήσει μόνο όταν το Ca^{2+} δεν έχει ακόμη απομακρυνθεί πλήρως από το ΣΔ, δηλαδή το δαντρολένιο πρέπει να χρησιμοποιείται όσο το δυνατό νωρίτερα, υπό την προϋπόθεση ότι η μυϊκή αιμάτωση εξακολουθεί να είναι επαρκώς εξασφαλισμένη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του δαντρολενίου είναι καλά τεκμηριωμένη. Η αξιολόγηση των γνωστών και δυνητικών κινδύνων του ενδοφλέβιου δαντρολενίου βασίζεται επίσης σε δεδομένα έκθεσης μετά την κυκλοφορία. Δημοσιευμένες μελέτες σε υγιείς εθελοντές παρέχουν υποστηρικτικά δεδομένα ασφάλειας.

Σε υγιή άτομα που είχαν τις αισθήσεις τους ($n = 12$), η καταστολή της τάσης μυϊκής σύσπασης βρέθηκε να σταθεροποιείται εντός 2-3 λεπτών μετά από επαναλαμβανόμενες ενδοφλέβιες δόσεις bolus 0,1 mg/kg δαντρολενίου κάθε 5 λεπτά. Δεν υπήρξε ανάκαμψη πριν από την επόμενη δόση. Μια δόση 2,5 mg/kg έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί μέγιστη απόκριση δόσης στους μύες.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Agilus. Σε υγιείς ενήλικες εθελοντές ($n = 21$) πραγματοποιήθηκε μια 2-μερής, μερικώς τυχαιοποιημένη, ανοικτής

επισημάνσης, μονής δόσης μελέτη, σχετικής βιοδιαθεσιμότητας, του Agilus έναντι 20 mg ενδοφλέβιου δαντρολενίου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη μελέτη και για τα δύο προϊόντα ήταν σύμφωνες με τον γνωστό μηχανισμό δράσης του δαντρολενίου ως σκελετικού μυοχαλαρωτικού και με την προηγούμενη βιβλιογραφία.

Σε δημοσιευμένες σειρές περιπτώσεων η ταχύτερη χορήγηση δαντρολενίου συσχετίζεται με βελτιωμένες εκβάσεις. Στη μελέτη σχετικής βιοδιαθεσιμότητας, ο μέσος χρόνος που απαιτήθηκε για την ανασύσταση 1 φιαλιδίου Agilus (120 mg) και 1 φιαλιδίου 20 mg ενδοφλέβιου δαντρολενίου ήταν 50 δευτερόλεπτα και 90 δευτερόλεπτα, αντίστοιχα.

Σε μια εργαστηριακή μελέτη προσομοίωσης της συνολικής διαδικασίας προετοιμασίας/χορήγησης του φιαλιδίου, οι μέσοι χρόνοι που χρειάστηκαν για την προετοιμασία και τη χορήγηση 1 φιαλιδίου Agilus (120 mg) και 1 φιαλιδίου 20 mg ενδοφλέβιου δαντρολενίου ήταν οι ακόλουθοι:

- Καθετήρας ενηλίκων: 1 λεπτό και 53 δευτερόλεπτα και 3 λεπτά, αντίστοιχα
- Παιδιατρικός καθετήρας: 1 λεπτό και 57 δευτερόλεπτα και 4 λεπτά και 2 δευτερόλεπτα, αντίστοιχα

Η υποτροπή εκτιμάται ότι εμφανίζεται στο 10-15% των ασθενών με κακοήθη υπερθερμία και είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε σοβαρές περιπτώσεις στις οποίες απαιτούνται υψηλότερες δόσεις δαντρολενίου για τον έλεγχο της αρχικής αντίδρασης.

Σε μια αναδρομική ανασκόπηση και ανάλυση μελετών περιπτώσεων που περιείχαν επαρκή δεδομένα μεταξύ 1979 και 2020, 116 ενήλικες ασθενείς (18 ετών και άνω) έλαβαν δαντρολένιο ως θεραπεία για την κακοήθη υπερθερμία. Μεταξύ αυτών των ασθενών, 112 (97%) αναφέρθηκε ότι επέζησαν. Η διάμεση θεραπευτική δόση που χορηγήθηκε ήταν 2,4 mg/kg και στην πλειονότητα των ασθενών (58%) μία θεραπευτική δόση 2,5 mg/kg ήταν επαρκής για την επίλυση ενός επεισοδίου ΚΥ. Στο 87% των ασθενών, οι θεραπευτικές δόσεις δεν υπερέβησαν τα 5 mg/kg και στο 95% των ασθενών, οι δόσεις δεν υπερέβησαν τα 10 mg/kg.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια αναδρομική ανασκόπηση και ανάλυση μελετών περιπτώσεων που περιείχαν επαρκή δεδομένα μεταξύ 1979 και 2020, 91 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας < 1 μηνός και έως 18 ετών) έλαβαν δαντρολένιο ως θεραπεία για την κακοήθη υπερθερμία. Μεταξύ αυτών των ασθενών, 87 (96%) αναφέρθηκε ότι επέζησαν. Η διάμεση θεραπευτική δόση που χορηγήθηκε ήταν παρόμοια σε όλες τις παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες, η οποία κυμαίνονταν από 2 έως 3 mg/kg και στην πλειονότητα των ασθενών (59%) μία θεραπευτική δόση 2,5 mg/kg ήταν επαρκής για την επίλυση ενός επεισοδίου ΚΥ. Στο 89% των ασθενών, οι θεραπευτικές δόσεις δεν υπερέβησαν τα 5 mg/kg και στο 98% των ασθενών, οι δόσεις δεν υπερέβησαν τα 10 mg/kg.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε υγιή άτομα που έχουν τις αισθήσεις τους ($n = 12$), αναφέρθηκε μια μέγιστη συγκέντρωση στο ολικό αίμα (C_{max}) των 4,2 mcg/ml μετά από 2,4 mg/kg ενδοφλέβιου δαντρολενίου, εμποδίζοντας έως και το 75% της συστολής των σκελετικών μυών. Σε ασθενείς με υποψία ή αποδεδειγμένη κακοήθη υπερθερμία ($n = 6$) που έλαβαν προφυλακτική θεραπεία με 2,5 mg/kg ενδοφλέβιου δαντρολενίου, οι αναφερόμενες τιμές C_{max} κυμαίνονταν μεταξύ 4,3 και 6,5 mcg/ml.

Κατανομή

Το δαντρολένιο δεσμεύεται αντιστρεπτά στη λευκωματίνη πλάσματος. Στο ανθρώπινο πλάσμα *in vitro* σε συγκέντρωση 6 mcg/ml Agilus, το δαντρολένιο δεσμευόταν κατά 94,9% σε πρωτεΐνες. Μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 120 mg Agilus σε υγιείς εθελοντές, ο όγκος κατανομής ήταν 49,2 l.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός στο ήπαρ πραγματοποιείται μέσω μικροσωμικών ενζύμων τόσο μέσω της 5-υδροξυλίωσης στον δακτύλιο της υδαντοΐνης όσο και μέσω αναγωγής της νιτρομάδας σε αμίνη με επακόλουθη ακετυλίωση. Το 5-υδροξυδαντρολένιο έχει παρόμοια ενεργότητα με εκείνη της μητρικής ουσίας, ενώ το ακεταμινο-δαντρολένιο δεν έχει καμία μυοχαλαρωτική δράση.

Αποβολή

Σε μια κλινική μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές με το Agilus, ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) για το δαντρολένιο ήταν μεταξύ 9-11 ωρών μετά από εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις των 60 και 120 mg.

Η απέκκριση είναι κυρίως νεφρική και χολική, όπου η νεφρική απέκκριση λαμβάνει χώρα, ακόμη και σε μακροχρόνια χρήση, σε αναλογία 79% 5-υδροξυδαντρολένιο, 17% ακετυλαμινο-δαντρολένιο και 1 έως 4% αμετάβλητο δαντρολένιο. Η νεφρική κάθαρση (5-OH-δαντρολένιο) είναι 1,8 έως 7,8 l/h.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του δαντρολενίου που αναφέρθηκε σε μία κλινική μελέτη σε παιδιά με δόση 2,4 mg/kg ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Ο $t_{1/2}$ ήταν περίπου 10 ώρες σε παιδιά (n = 10) ηλικίας 2 έως 7 ετών που είχαν προγραμματιστεί για μικρές κατ' επιλογή χειρουργικές επεμβάσεις. Δεν εντοπίστηκαν ειδικά παιδιατρικά ζητήματα ασφάλειας (σε οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα) σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων.

Υδροξυπροπυλο-betadex

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αναφέρθηκε ότι το υδροξυπροπυλο-betadex, ένα συστατικό του Agilus, αποβάλλεται αμετάβλητο με νεφρική διήθηση και έχει σύντομο χρόνο ημιζωής, 1 έως 2 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Υποξεία και χρόνια τοξικότητα

Διεξήχθη μια μελέτη 14 ημερών σε αρουραίο, με επαναλαμβανόμενες δόσεις ενδοφλέβιας χορήγησης του Agilus με δόσεις των 2,5 mg/kg/ημέρα (73,5 mg/kg/ημέρα υδροξυπροπυλο-betadex και 8,3 mg/kg/ημέρα PEG 3350) και των 10 mg/kg/ημέρα (294,2 mg/kg/ημέρα υδροξυπροπυλο-betadex και 33 mg/kg/ημέρα PEG 3350). Η δόση στο επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) ήταν 2,5 mg/kg/ημέρα για το Agilus (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση για το δαντρολένιο 0,4 mg/kg/ημέρα). Κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, παρατηρήθηκαν νεφρικές επιδράσεις στην ομάδα θεραπείας των 10 mg/kg/ημέρα (ισοδύναμη ανθρώπινη δόση για το δαντρολένιο 1,6 mg/kg/ημέρα) καθώς και στην ομάδα ελέγχου που έλαβε τον ίδιο όγκο εκδόχων. Κατά συνέπεια, οι νεφρικές επιδράσεις συνδέθηκαν με τη γνωστή τοξικότητα του υδροξυπροπυλο-betadex στα κενοτοπιώδη επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων τόσο σε αρσενικούς όσο και σε θηλυκούς αρουραίους και την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κενοτοπιωδών κυψελιδικών μακροφάγων σε αρσενικούς αρουραίους, αλλά ήταν χαμηλού βαθμού. Αυτές οι επιδράσεις συνάδουν με μια καλά αποδεδειγμένη αναστρέψιμη δράση κατηγορίας που σχετίζεται με τη χρήση του εκδόχου του υδροξυπροπυλο-betadex όταν χορηγείται χρόνια σε τρωκτικά. Στην παρούσα μελέτη δεν διερευνήθηκαν ακουστικές λειτουργίες/ωτοτοξικότητα.

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας με αρουραίους, σκύλους και πιθήκους, η από στόματος χορήγηση δαντρολενίου σε δόση μεγαλύτερη από 30 mg/kg/ημέρα (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 4,8, 16,7 και 9,7 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα) επί 12 μήνες οδήγησε σε μείωση της ανάπτυξης ή της αύξησης του σωματικού βάρους. Παρατηρήθηκαν ηπατοτοξικές επιδράσεις και ενδεχομένως νεφρική απόφραξη, οι οποίες ήταν αναστρέψιμες. Δεν έχει καθοριστεί η σχέση αυτών των ευρημάτων με την οξεία ενδοφλέβια χρήση του δαντρολενίου στη θεραπεία της κακοήθους υπερθερμίας σε ανθρώπους.

Μεταλλαξιγένεση

Το δαντρολένιο έδωσε θετικά αποτελέσματα στη δοκιμασία Ames *S. typhimurium* τόσο παρουσία όσο και απουσία συστήματος μεταβολισμού του ήπατος.

Καρκινογένεση

Διαιτητικές δόσεις νατριούχου δαντρολενίου σε αρουραίους σε δόσεις των 15, 30 και 60 mg/kg/ημέρα (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση των 2,4, 4,8 και 9,7 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα) για διάστημα έως και 18 μηνών οδήγησαν σε αύξηση των καλοήθων ηπατικών λεμφαδενικών νεοπλασιών στο υψηλότερο επίπεδο δόσης ενώ, μόνο στα θηλυκά, σε μια αύξηση των όγκων του μαστού.

Σε μια μελέτη 30 μηνών σε αρουραίους Sprague-Dawley που τρέφονταν με δαντρολένιο, το υψηλότερο επίπεδο δόσης προκάλεσε μείωση του χρόνου εμφάνισης των νεοπλασιών του μαστού. Οι θηλυκοί αρουραίοι στο υψηλότερο επίπεδο δόσης παρουσίασαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών λεμφαγγειωμάτων και ηπατικών αγγειοσαρκωμάτων.

Σε μια μελέτη 30 μηνών σε αρουραίους Fischer-344, παρατηρήθηκε μια σχετιζόμενη με τη δόση μείωση του χρόνου εμφάνισης όγκων του μαστού και των όρχεων.

Δεν είναι γνωστή η σχέση αυτών των ευρημάτων με τη βραχυχρόνια ενδοφλέβια χρήση του δαντρολενίου στη θεραπεία της κακοήθους υπερθερμίας σε ανθρώπους.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Σε αρσενικούς και θηλυκούς ενήλικους αρουραίους και θηλυκά έγκυα κουνέλια, τα από στόματος σκευάσματα δαντρολενίου μέχρι την επιτευχθείσα από στόματος δόση των 45 mg/kg/ημέρα (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 7,3 και 14,5 mg/kg/ημέρα αντίστοιχα) δεν είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των αρουραίων ή στη γενική αναπαραγωγική ικανότητα, αλλά στα έγκυα κουνέλια τα 45 mg/kg/ημέρα κατά τις ημέρες κύησης 6-18 οδήγησαν σε αυξημένο σχηματισμό μονόπλευρων ή αμφοτερόπλευρων υπεράριθμων πλευρών στα νεογνά.

Υδροξυπροπυλο-betadex

Υπάρχουν ενδείξεις ωτοτοξικότητας που προκαλείται από το υδροξυπροπυλο-betadex σε πολλά μη κλινικά είδη μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση. Στους αρουραίους (το πιο ευαίσθητο είδος στην ωτοτοξικότητα του υδροξυπροπυλο-betadex), μια δόση των 2.000 mg/kg είναι κοντά στην κρίσιμη δόση για την επαγωγή σημαντικής απώλειας ακοής και κοχλιακής βλάβης μετά από υποδόρια χορήγηση. Δόσεις μεγαλύτερες από 2.000 mg/kg προκαλούν σημαντική βλάβη στα τριχωτά κύτταρα και εξαλείφουν πλήρως τις ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων ακουστικής παραμόρφωσης, ενώ χαμηλότερες δόσεις έχουν σχετικά μικρή επίδραση στα λειτουργικά και δομικά μέτρα. Στις μελέτες στη βιβλιογραφία, δεν έχει αναφερθεί ωτοτοξικότητα από τα 500 έως 1.000 mg/kg σε αρουραίους. Η σχέση αυτών των ευρημάτων με την έκθεση του ανθρώπου στο υδροξυπροπυλο-betadex δεν είναι σαφής.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Υδροξυπροπυλο-betadex
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να προστατεύεται από το φως. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C και μην ψύχετε.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά την ανασύσταση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 25 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I με ελαστικό πώμα και σφραγίδα ασφαλείας.

Μεγέθη συσκευασίας 6 ή 10 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου πρέπει να γίνεται με την προσθήκη 20 ml ύδατος για ενέσιμα και ανακίνηση για περίπου 1 λεπτό, πριν ελέγξετε για σωματίδια. Μπορεί να χρειαστεί επιπλέον ανακίνηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να έχει κίτρινο-πορτοκαλί χρώμα και να μην περιέχει σωματίδια. Ο όγκος του διαλύματος σε ένα ανασυσταθέν φιαλίδιο είναι 22,6 ml.

Το ανασυσταθέν διάλυμα Agilus δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα διαλύματα ή να χορηγείται μέσω της ίδιας φλεβικής πρόσβασης (βλ. παράγραφο 6.2).

Πρέπει να αποφεύγεται η διαρροή διαλύματος πάνω στο δέρμα. Εάν πέσει διάλυμα πάνω στο δέρμα, πρέπει να απομακρυνθεί με αρκετό νερό (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση και τυχόν υπολείμματα του ανασυσταθέντος διαλύματος πρέπει να απορρίπτονται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agilus 120 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
ημι-επταένδρο νατριούχο δαντρολενίου

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg ημι-επταένδρου νατριούχου δαντρολενίου.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 5,3 mg ημι-επταένδρου νατριούχου δαντρολενίου.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει: υδροξυπροπυλο-betadex, πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα

6 φιαλίδια

10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Απορρίψτε τυχόν υπολείμματα του ανασυσταθέντος διαλύματος.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε το μη ανοιγμένο φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να προστατεύεται από το φως. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C και μην ψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agilus 120 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
ημι-επταένδρο νατριούχου δαντρολενίου

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg ημι-επταένδρου νατριούχου δαντρολενίου.
Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 5,3 mg ημι-επταένδρου νατριούχου δαντρολενίου.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει: υδροξυπροπυλο-betadex, πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση.
Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Απορρίψτε τυχόν υπολείμματα του ανασυσταθέντος διαλύματος.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε το μη ανοιγμένο φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να προστατεύεται από το φως. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C και μην ψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Δεν εφαρμόζεται.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Agilus 120 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα ημι-επταένυδρο νατριούχο δαντρολένιο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης και ο γιατρός θα έχει αποφασίσει ότι το χρειάζεστε.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Agilus και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Agilus
3. Πώς χορηγείται το Agilus
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Agilus
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Agilus και ποια είναι η χρήση του

Το Agilus περιέχει νατριούχο δαντρολένιο. Είναι ένας τύπος φαρμάκου που ονομάζεται μυοχαλαρωτικό άμεσης δράσης. Προσκολλάται σε κάποιον στόχο μέσα στα μυϊκά κύτταρα και βοηθά τους μυς του σώματος να χαλαρώσουν όταν έχουν υπερδιεγερθεί.

Σε συνδυασμό με άλλα υποστηρικτικά μέτρα, το παρόν φάρμακο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κακοήθους υπερθερμίας σε ενήλικες και παιδιά όλων των ηλικιών. Η κακοήθης υπερθερμία είναι μια απειλητική για τη ζωή, επείγουσα κατάσταση κατά την οποία οι σκελετικοί μύες του σώματος διεγείρονται υπερβολικά και δεν μπορούν να χαλαρώσουν. Αυτό μπορεί να προκαλέσει πολύ γρήγορη αύξηση της θερμοκρασίας του σώματός σας ή/και συσσώρευση αποβλήτων στο σώμα (μεταβολική οξέωση), η οποία μπορεί να εμποδίσει τη σωστή λειτουργία ζωτικών οργάνων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Agilus

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Agilus

- σε περίπτωση αλλεργίας στο νατριούχο δαντρολένιο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πιθανόν να σας χορηγήθηκε αυτό το φάρμακο πριν διαβάσετε το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν:

- παίρνετε επί του παρόντος φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή τη στηθάγχη που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου». Η ταυτόχρονη λήψη αυτών των φαρμάκων μαζί με το Agilus μπορεί να αυξήσει την ποσότητα καλίου στο αίμα σας, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς ή αδυναμία κίνησης ορισμένων μυών σας.
- εάν νομίζετε ότι χύθηκε φάρμακο στο δέρμα σας, θα πρέπει να ξεπλυθεί με νερό.

Έχει παρατηρηθεί ηπατική βλάβη σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε μακροχρόνια, από στόματος χρήση νατριούχου δαντρολενίου. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι έχετε συμπτώματα ηπατικής βλάβης (π.χ. εάν το δέρμα και τα μάτια σας εμφανίζονται κιτρινωπά ή έχετε κούλιακό άλγος και πρήξιμο).

Άλλα φάρμακα και Agilus

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Agilus ή το Agilus μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης τους:

- φάρμακα για την υψηλή αρτηριακή πίεση και τη στηθάγχη που ονομάζονται «αναστολείς διαύλων ασβεστίου», όπως η βεραπαμίλη ή η διλτιαζέμη, μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια εάν χορηγηθούν ταυτόχρονα με το Agilus. (βλέπε προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).
- μυοχαλαρωτικά, όπως το βεκουρόνιο, μπορεί να ενισχύσουν τη μυοχαλαρωτική δράση του Agilus εάν χορηγηθούν ταυτόχρονα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας, εάν είναι δυνατό, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Το Agilus δεν θα χρησιμοποιηθεί εάν είστε έγκυος, εκτός εάν κριθεί απαραίτητο. Μετά τη χορήγηση του Agilus, οι μύες της μήτρας μπορεί να είναι αδύναμοι. Εάν λάβατε το Agilus κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής, το νεογέννητο μωρό σας μπορεί να εμφανίσει μυϊκή αδυναμία.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε το Agilus ή για 60 ώρες μετά την τελευταία δόση. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μετά τη χορήγηση του Agilus, οι μύες των χεριών και των ποδιών σας μπορεί να είναι αδύναμοι ενώ μπορεί επίσης να έχετε αίσθημα ζάλης ή τάση λιποθυμίας. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να διαρκέσουν έως και 48 ώρες μετά τη λήψη του Agilus. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Το Agilus περιέχει κυκλοδεξτρίνη και νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 3.530 mg υδροξυπροπυλο-betadex (μια κυκλοδεξτρίνη) σε κάθε φιαλίδιο, το οποίο ισοδυναμεί με 156,2 mg/ml στο ανασυσταθέν διάλυμα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προβλήματα ακοής στο παρελθόν, π.χ. εάν είστε επιρρεπής σε λοιμώξεις του αυτιού. Σε ασθενείς που χορηγήθηκε υδροξυπροπυλο-betadex για άλλες παθήσεις, σε υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες για το Agilus, παρατηρήθηκαν περιπτώσεις προβλημάτων στην ακοή. Αυτά τα προβλήματα ακοής είναι γενικά σύντομης διάρκειας και ήπια. Για τους ασθενείς που απαιτούν υψηλές δόσεις Agilus (πάνω από 10 mg/kg) πρέπει να γίνεται επαναξιολόγηση της θεραπείας λόγω αυτού του κινδύνου.

Ο δυνητικός κίνδυνος που σχετίζεται με το υδροξυπροπυλο-betadex μπορεί να αυξηθεί εάν τα νεφρά σας δεν λειτουργούν σωστά.

Αυτό το φάρμακο περιέχει σε κάθε φιαλίδιο 6,9 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού). Αυτό είναι λιγότερο από το 0,5% της μέγιστης συνιστώμενης ημερήσιας διαιτητικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

3. Πώς χορηγείται το Agilus

Αυτή η ένεση γίνεται σε μία φλέβα, από έναν επαγγελματία υγείας. Η δόση του Agilus που σας χορηγείται εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας. Η δόση θα επαναλαμβάνεται κάθε 10 λεπτά μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματά σας. Εάν τα συμπτώματά σας δεν βελτιωθούν μετά τη λήψη του φαρμάκου, ο γιατρός ενδέχεται να επανεξετάσει τη διάγνωσή σας και να λάβει υπόψη του εναλλακτικές θεραπείες. Εάν παρουσιάσετε υποτροπή, ο επαγγελματίας υγείας σας θα σας χορηγήσει ξανά μέσω ένεσης Agilus.

Εάν σας χορηγήθηκε μεγαλύτερη δόση Agilus από την κανονική

Εάν πήρατε μεγαλύτερη δόση Agilus από όση θα έπρεπε, ενδέχεται να εμφανιστούν παρενέργειες. Μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή μυϊκή αδυναμία, η οποία μπορεί να επηρεάσει την αναπνοή σας. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τη δραστική ουσία του Agilus:

Η συχνότητα των παρακάτω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - ο γιατρός σας θα σταματήσει αμέσως να σας δίνει το Agilus

- αιφνίδια, σοβαρή αλλεργική αντίδραση με δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο, τάση λιποθυμίας, ταχυκαρδία, εφίδρωση και απώλεια συνείδησης (αναφυλακτική αντίδραση)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με τη δραστική ουσία του Agilus:

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (υπερκαλιαιμία), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, μυϊκή αδυναμία, αίσθημα αδιαθεσίας και διαταραχές του καρδιακού ρυθμού
- ζάλη, υπνηλία, επιληπτική κρίση, δυσκολία στην ομιλία (δυσαρθρία), πονοκέφαλος
- αλλοιωμένη όραση
- καρδιακή ανεπάρκεια, αργός καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία), ταχύς καρδιακός παλμός (ταχυκαρδία)
- φλεγμονή σε φλέβα που προκαλεί θρόμβο αίματος και απόφραξη (θρομβοφλεβίτιδα)
- δυσκολία στην αναπνοή (αναπνευστική ανεπάρκεια), πολύ αργή και ρηχή αναπνοή (αναπνευστική καταστολή)
- πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος), ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), έμετος, αιμορραγία στο έντερο και το στομάχι με συμπτώματα αίματος στα κόπρανα ή στον έμετο (γαστρεντερική αιμορραγία), διάρροια, δυσκολία στην κατάποση (δυσφαγία)

- κίτρινα μάτια και δέρμα (ίκτερος)*, φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)*, ηπατική ανεπάρκεια που μπορεί να αποβεί μοιραία*, αλλαγές στις εξετάσεις αίματος της ηπατικής λειτουργίας, ηπατική νόσος που οφείλεται σε άγνωστη αιτία ή αλλεργική αντίδραση
- εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση), κοκκίνισμα του δέρματος (ερύθημα), υπερβολική εφίδρωση (υπεριδρωσία)
- μυϊκή αδυναμία, κουρασμένοι μύες
- κρυσταλλικά σωματίδια στα ούρα (κρυσταλλουρία)
- αδύναμες συσπάσεις κατά τον τοκετό (υποτονία της μήτρας)
- αίσθημα κόπωσης (κόπωση), γενική αδυναμία (ασθένεια), αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία με δαντρολένιο δίνονταν από το στόμα για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Agilus

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Αυτό το φάρμακο θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο και οι οδηγίες αυτές απευθύνονται μόνο στο προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Ανασυσταθέν διάλυμα: Χρήση εντός 24 ωρών. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να προστατεύεται από το φως. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C και μην ψύχετε.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο εξωτερικό κουτί των φιαλιδίων μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Για μία μόνο χρήση. Απορρίψτε τυχόν υπολείμματα του ανασυσταθέντος διαλύματος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Agilus

Η δραστική ουσία είναι το ημι-επταένυδρο νατριούχο δαντρολένιο.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 120 mg ημι-επταένυδρου νατριούχου δαντρολενίου. Μετά την ανασύσταση με 20 ml νερού για ενέσιμα, κάθε χιλιοστόλιτρο διαλύματος περιέχει 5,3 mg ημι-επταένυδρου νατριούχου δαντρολενίου.

Τα άλλα συστατικά είναι το υδροξυπροπυλο-betadex (μια κυκλοδεξτρίνη) και η πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521). Βλέπε παράγραφο 2 «Το Agilus περιέχει κυκλοδεξτρίνη και νάτριο».

Εμφάνιση του Agilus και περιεχόμενα της συσκευασίας

Γυάλινα φιαλίδια, με ελαστικό πώμα και σφραγίδα ασφαλείας, που περιέχουν 120 mg κόνις κίτρινου-πορτοκαλί χρώματος, για ενέσιμο διάλυμα.

Κουτί των 6 ή 10 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Agilus θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μόλις υπάρχει υποψία για κρίση κακοήθους υπερθερμίας, δηλαδή με την εμφάνιση χαρακτηριστικών μυϊκής ακαμψίας, μεταβολικής οξέωσης ή/και ταχείας αύξησης της θερμοκρασίας του σώματος.

Δοσολογία

Το Agilus πρέπει να χορηγείται ταχέως με ενδοφλέβια ένεση σε αρχική δόση 2,5 mg/kg σωματικού βάρους για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Εφόσον τα κύρια κλινικά συμπτώματα της ταχυκαρδίας, του υποαερισμού, της παρατεταμένης υπεροξέωσης (απαιτείται παρακολούθηση του pH και της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (pCO₂)) και της υπερθερμίας επιμένουν, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μια bolus ένεση 2,5 mg/kg κάθε 10 λεπτά έως ότου βελτιωθούν οι φυσιολογικές και μεταβολικές ανωμαλίες. Εάν εξεταστεί το ενδεχόμενο αθροιστικής δόσης 10 mg/kg ή μεγαλύτερης, θα πρέπει να επανεξεταστεί η διάγνωση της κακοήθους υπερθερμίας.

Ο ακόλουθος πίνακας παρέχει παραδείγματα δοσολογίας με βάση τον αριθμό των φιαλιδίων που απαιτούνται για την αρχική δόση των 2,5 mg/kg, η οποία απαιτείται αμέσως με ταχεία ένεση:

Πίνακας 1: Παραδείγματα δοσολογίας

Παραδείγματα δοσολογίας με βάση το σωματικό βάρος για την επίτευξη δόσης φόρτισης των 2,5 mg/kg τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά				
Αριθμός φιαλιδίων προς παρασκευή ^α	Εύρος σωματικού βάρους	Παράδειγμα προτεινόμενης δοσολογίας		
		Σωματικό βάρος	Δόση προς χορήγηση	Όγκος προς χορήγηση ^α
1	Μέχρι 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	Από 49 kg έως 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Από 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^β	300 mg ^β	56,5 ml

^αΟ συνολικός όγκος ενός ανασυσταθέντος φιαλιδίου είναι 22,6 ml

^βΓια όλα τα σωματικά βάρη, η αρχική δόση και τυχόν επαναλαμβανόμενες δόσεις δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 300 mg, που ισοδυναμούν με 2,5 φιαλίδια.

Θεραπεία υποτροπής (επανεμφάνισης)

Πρέπει να σημειωθεί ότι τα υπερμεταβολικά χαρακτηριστικά της κακοήθους υπερθερμίας μπορεί να επανεμφανιστούν εντός των πρώτων 24 ωρών μετά την αρχική υποχώρηση. Εάν υπάρξει υποτροπή, το Agilus θα πρέπει να χορηγείται εκ νέου σε δόση 2,5 mg/kg κάθε 10 λεπτά έως ότου υποχωρήσουν πάλι τα σημεία κακοήθους υπερθερμίας. Οι ίδιοι προβληματισμοί που ισχύουν για την παρακολούθηση των μεταβολικών ανωμαλιών και την τιτλοδότηση των δόσεων σε ένα αρχικό επεισόδιο, ισχύουν και για τη θεραπεία υποτροπής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη, προετοιμασία και τον χειρισμό

Προετοιμασία

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου πρέπει να γίνεται με την προσθήκη 20 ml ύδατος για ενέσιμα και ανακίνηση για περίπου 1 λεπτό, προτού ελέγξετε για σωματίδια. Μπορεί να χρειαστεί επιπλέον ανακίνηση. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να έχει κίτρινο-πορτοκαλί χρώμα και να μην περιέχει σωματίδια. Ο όγκος του διαλύματος σε ένα ανασυσταθέν φιαλίδιο είναι 22,6 ml.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά την ανασύσταση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 25 °C. Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 25 °C.

Φύλαξη

Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να προστατεύεται από το φως. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C και μην ψύχετε.

Χειρισμός

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το ανασυσταθέν διάλυμα Agilus δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα διαλύματα ή να χορηγείται μέσω της ίδιας φλεβικής πρόσβασης.

Πρέπει να αποφεύγεται η διαρροή διαλύματος πάνω στο δέρμα. Εάν πέσει διάλυμα πάνω στο δέρμα, πρέπει να απομακρυνθεί με αρκετό νερό.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μία μόνο χρήση και τυχόν υπολείμματα του ανασυσταθέντος διαλύματος πρέπει να απορρίπτονται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.