

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Agilus 120 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 120 mg naatriumdantroleenhemihheptahüdraati.

Pärast lahustamist 20 ml süsteveega sisaldab üks milliliiter lahust 5,3 mg naatriumdantroleenhemihheptahüdraati.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga viaal sisaldab 3530 mg hüdroksüpropüülbetadeksi ja 6,9 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Kollakasoranž lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Koos piisavate tugimeetmetega on Agilus näidustatud maliigse hüpertermia raviks täiskasvanutel ja igas vanuses lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Agilusega tuleb alustada kohe, kui kahtlustatakse maliigse hüpertermia kriisi, mille väljendumisele on iseloomulikud lihasjäikus, metaboolne atsidoos ja/või kiire kehatemperatuuri tõus.

Annustamine

Agilust tuleb manustada kiiresti intravenoosse süstena algannuses 2,5 mg/kg kehakaalu kohta nii täiskasvanutele kui ka lastele.

Niikaua kui esinevad tahhükardia, hüpoventilatsiooni, püsiva hüperhappesuse (vajalik on pH ja süsinikdioksiidi (pCO₂) partsiaalrõhu jälgimine) ja hüpertermia peamised kliinilised sümptomid, tuleb boolussüsti 2,5 mg/kg korrata iga 10 minuti järel kuni füsioloogiliste ja ainevahetushäirete paranemiseni (vt lõik 5.1). Kui kaalutakse kumulatiivset 10 mg/kg või suuremat annust, tuleb maliigse hüpertermia diagnoos uuesti läbi vaadata.

Järgmises tabelis on toodud näited annustamise kohta, mis põhineb algannuse 2,5 mg/kg kiireks süstimiseks vajalikul viaalide arvu.

Tabel 1. Annustamisnäited

| Annustamisnäited kehakaalu järgi küllastusannuse 2,5 mg/kg saavutamiseks nii täiskasvanutel kui ka lastel | | | | |
|--|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Ettevalmistatavate viaalide arv^a | Kehakaaluvahemik | Annustamissoovituse näide | | |
| | | Kehakaal | Manustatav annus | Manustatav maht^a |
| 1 | Kuni 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 | 49 kg kuni 96 kg | 72 kg | 180 mg | 33,9 ml |
| | | 96 kg | 240 mg | 45,2 ml |
| 3 | Alates 97 kg | 120 kg | 300 mg | 56,5 ml |
| | | 144 kg ^b | 300 mg ^b | 56,5 ml |

^a Ühe viaali lahustatud sisu kogumaht on 22,6 ml.

^b Ühegi kehakaalu puhul ei tohi algannus ega ükski korduv annus ületada 300 mg, mis vastab 2,5 viaalile.

Retsidiivide (taastekke) ravi

Tuleb meeles pidada, et maliigse hüpertermia hüpermetaboolsed tunnused võivad taastekkida esimese 24 tunni jooksul pärast esialgset taandumist. Retsidiivi ilmnemisel tuleb Agilust uuesti manustada annuses 2,5 mg/kg iga 10 minuti järel, kuni maliigse hüpertermia nähud on taas taandunud. Algse episoodi kaalutlused metaboolsete kõrvalkallete jälgimisel ja annuste tiitrimisel kehtivad ka retsidiivide ravis.

Lapsed

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks.

Iga viaali sisu ettevalmistamiseks tuleb lisada 20 ml süstevett ja viaali loksutada, kuni ravim on lahustunud. Manustamiskõlblik Agilus on kollakasoranž lahus, mille lõppmaht on 22,6 ml.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Agiluse kasutamine maliigse hüpertermia kriisi ravimiseks ei asenda teisi toetavaid meetmeid. Nende kasutamist tuleb erinevates vormides individuaalselt jätkata.

Hüperkaleemia sümptomite (lihashalvatus, muutused elektrokardiogrammis, bradükardilised arütmiaid) ilmnemisel või olemasoleva hüperkaleemia esinemisel (neerupuudulikkus, digitaalse mürgistus jne) tuleb olla ettevaatlik, kuna loomkatsetes on dantroleeni ja verapamiili koosmanustamisel ilmnunud seerumi kaaliumisisalduse suurenemine. Agiluse ja kaltsiumikanali blokaatorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Agilus on ette nähtud ainult intravenoosseks kasutamiseks. Lahuse kõrge pH-väärtuse (pH 9,5) tõttu tuleb vältida ekstravaskulaarset süstimist, kuna see võib põhjustada kudede nekroosi. Vaskulaarse oklusiooni ohu tõttu tuleb vältida intraarteriaalset süstimist.

Lahuse sattumist nahale tuleb vältida. Kui lahus satub nahale, tuleb see eemaldada rohke veega (vt lõik 6.6).

Dantroleeniravi ajal võib tekkida maksakahjustus. Seda on täheldatud pikaajalisel suukaudsel manustamisel ja see võib lõppeda surmaga.

Abiained

Hüdroksüpropüülbetadeks

Agilus sisaldab igas viaalis 3530 mg hüdroksüpropüülbetadeksi (tsüklodekstriin), mis vastab 156,2 mg/ml valmislahuses. Hüdroksüpropüülbetadeks suurendab dantroleeni lahustuvust ja seega vähendab ettevalmistusaega ning vedeliku mahtu.

Hüdroksüpropüülbetadeksi on loomkatsetes seostatud ototoksilisusega (vt lõik 5.3) ja teistes kliinilistes tingimustes tehtud uuringutes on täheldatud kuulmiskahjustuse teket. Kuulmiskahjustuse juhtumeid on täheldatud hüdroksüpropüülbetadeksi kokkupuutetasemetel, mis on võrreldavad Agiluse soovituslike suuremate annustega. Enamasti on kuulmiskahjustus olnud mööduv ja vähese kuni kerge raskusastmega. Patsientidel, kes vajavad suuri Agiluse annuseid (üle 10 mg/kg), tuleks diagnoos üle vaadata (vt jaotis 4.2).

Võimalik kuulmiskahjustuse tekkerisk võib olla eriti murettekitav suurenenud kuulmislanguse tekkeriskiga patsientidel, nt korduvate/krooniliste kõrvapõletikega patsiendid.

Neerukahjustusega patsientidel on ekspositsioon Agilusest pärinevale hüdroksüpropüülbetadeksile eeldatavasti suurem. Hüdroksüpropüülbetadeksiga seotud võimalikud riskid võivad neil patsientidel olla suuremad.

Naatrium

Ravim sisaldab 6,9 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,345%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g naatriumi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Üksikud juhtumiaruanded ja loomkatsed viitavad dantroleeni ning kaltsiumikanali blokaatorite, nagu verapamiil ja diltiaseem, koostoimele südamepuudulikkuse kujunemisel. Agiluse ja kaltsiumikanali blokaatorite samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Agiluse manustamine koos mittedepolariseerivate lihasrelaksantidega, nagu vekuroonium, võib nende toimet tugevdada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dantroleeni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on neid piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Pärast intravenooset dantroleeni manustamist on teatatud sünnitusjärgsest emaka atooniast. Lisaks on kirjeldatud hüpotoonilise lapse sündroomi riski vastsündinutel, kui emale manustati keisrilõike ajal intravenooselt dantroleeni. Dantroleen läbib platsentat ja seda tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku riski emale ning lapsele.

Imetamine

Andmed dantroleeni kasutamise kohta imetamise ajal puuduvad. Ohutusprofiili kohaselt ei saa välistada riski rinnaga toidetavale imikule, sest dantroleen eritub rinnapiima. Seetõttu tuleb rinnaga toitmine lõpetada Agiluse manustamise ajaks. Arvestades dantroleeni poolväärtusaega, võib imetamist uuesti alustada 60 tundi pärast viimase annuse saamist.

Fertiilsus

Andmed dantroleeni mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Loomkatsetes kahjulikke toimeid fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Agilus mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna see võib põhjustada skeletilihaste nõrkust, peeringlust ning uimasust. Kuna mõned neist sümptomitest võivad püsida kuni 48 tundi, ei tohi patsiendid autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Agilus on skeletilihaste relaksant. Intravenoosse dantroleeni manustamise kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime, skeletilihaste nõrkus, on seotud selle toimemehhanismiga.

Täheldatud kõrvaltoimed on seotud dantroleeni ja selle akuutseks intravenoosseks ning pikaajaliseks suukaudseks kasutamiseks mõeldud ravimvormidega. Mõnda loetletud kõrvaltoimet võib lugeda ka olemasoleva maliigse hüpertermia kriisi tagajärjeks. Kõrvaltoimed on esitatud allpool organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud alltoodud viisil.

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Tabel 2. Ravimi kõrvaltoimete loetelu

| Organsüsteemi klass | Sagedus | Ravimi kõrvaltoimed |
|--|----------------|---|
| Immuunsüsteemi häired | Teadmata | Ülitundlikkus, anafülaktiline reaktsioon |
| Ainevahetus- ja toitumishäired ^a | Teadmata | Hüperkaleemia |
| Närvisüsteemi häired | Teadmata | Peeringlus, unisus, krambihood, düsartria, peavalu |
| Silma kahjustused | Teadmata | Nägemishäired |
| Südame häired ^a | Teadmata | Südamepuudulikkus, bradükardia, tahhükardia |
| Vaskulaarsed häired | Teadmata | Tromboflebiit |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Teadmata | Hingamispuudulikkus, hingamisdepressioon |
| Seedetrakti häired | Teadmata | Kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, düsfaagia |
| Maksa ja sapiteede häired | Teadmata | Kollatõbi ^b , hepatiit ^b , maksafunktsiooni häired, maksapuudulikkus, sh surmaga lõppev maksahaigus ^b , idiosünkraatilised või ülitundlikkusega seotud maksahaigused |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Teadmata | Urtikaaria, erüteem, hüperhidroos |

| | | |
|---|----------|--|
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Teadmata | Lihasnõrkus, lihasväsimus |
| Neerude ja kuseteede häired ^a | Teadmata | Kristalluuria |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Teadmata | Emaka hüpotoonus |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Teadmata | Väsimus, manustamiskoha reaktsioon, asteenia |

^aNeid kõrvaltoimeid täheldati mittekliinilistes uuringutes.

^bNeid kõrvaltoimeid on täheldatud pikaajalise suukaudse ravi korral.

Lapsed

Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste on lastel eeldatavasti sama mis täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Maliigne hüpertermia on hädaolukord, mille korral võib osutada vajalikuks Agiluse suure annuse kiire süstimine (vt lõik 4.2).

Dantroleen toimib lihasrelaksandina. Tekkida võib raske lihasnõrkus koos sellest tuleneva hingamisdepressiooniga. Seetõttu tuleb tahtmatu üleannustamise korral rakendada sümptomaatilisi ja üldisi toetavaid meetmeid.

Dialüüsi väärtus dantroleeni üleannustamisel ei ole teada. Dantroleenil ei ole spetsiifilist antidooti.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: müorelaksandid, otsese toimega müorelaksandid, ATC-kood: M03CA01.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Dantroleen on skeletilihaste relaksant, mis seondub rüanodiini retseptor 1-ga (RYR1), mille tulemusel pärsitakse kaltsiumi vabanemist sarkoplasmaatilisest retiikulumist (SR). Dantroleen mõjutab südamelihase kokkutõmbumist vähe või üldse mitte, välja arvatud suuremates annustes. Suurte intravenoosete annuste kasutamisel täheldati mööduvat ebaühtlast pärssivat toimet seedetrakti silelihastele.

RYR1 toimib kaltsiumiiooni (Ca²⁺) kanalina, mis asub skeletilihaste SR-is ja aktiveerituna põhjustab lihaste kokkutõmbumist. Maliigse hüpertermia tekke soodumusega isikutel häirivad RYR1 funktsiooni teatud initsiaatorid, nt lenduvad anesteetikumid ja/või suksinüülkoliin, ning see ei repolariseeru, mis viib Ca²⁺ reguleerimata vabanemiseni SR-ist. Sellest tulenev sarkoplasmaatilise Ca²⁺ sisalduse tõus põhjustab püsivat lihaste kokkutõmbumist ning aeroobse ja anaeroobse metabolismi liigset stimuleerimist, mille tulemuseks on hapniku ning adenosiintrifosfaadi suurenenud tarbimine, metaboolne atsidoos ja soojuse teke, mille koosmõjul tekib hüpermetaboolne seisund ning lõpuks hüpertermia. Dantroleen seondub RYR1-ga ja stabiliseerib selle puhkeoleku, mis omakorda pärsib Ca²⁺ vabanemist SR-ist ja peatab metaboolse kaskaadi. Ravi dantroleeniga toimib ainult siis, kui Ca²⁺

ei ole veel täielikult SR-ist väljunud, st dantroleeni tuleks kasutada võimalikult varakult, tingimusel et lihasperfusioon on endiselt piisavalt tagatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Dantroleeni efektiivsus on hästi tõestatud. Intravenoosse dantroleeniga seotud teadaolevate ja võimalike riskide hindamine põhineb ka turustamisjärgse ekspositsiooni andmetel. Avaldatud uuringud tervetel vabatahtlikel pakuvad toetavaid ohutusandmeid.

Teadvusel tervetel isikutel (n = 12) stabiliseerus lihaskontraktsiooni pingsuse langus 2...3 minuti jooksul pärast 5-minutilise intervalliga korratavaid 0,1 mg/kg dantroleeni intravenoosseid boolusannuseid. Enne järgmist annust taastumist ei ilmnenud. On näidatud, et annus 2,5 mg/kg tagab lihastes maksimaalse annuse-reaktsiooni seose.

Agiluse kliinilise efektiivsuse ja ohutuse uuringuid pole tehtud. Tervetel täiskasvanud vabatahtlikel (n = 21) tehti kaheosaline osaliselt randomiseeritud avatud ühekordse annusega suhtelise biosaadavuse uuring, milles võrreldi Agilust ja 20 mg intravenooset dantroleeni. Mõlema ravimi uuringus teatatud kõrvaltoimed olid kooskõlas dantroleeni kui skeletilihaste relaksandi teadaoleva toimemehhanismi ja varasema kirjandusega.

Avaldatud juhtumite seerias on dantroleeni kiirem manustamine korrelatsioonis paranenud tulemustega. Suhtelise biosaadavuse uuringus oli keskmine aeg, mis kulus 1 viaali Agiluse (120 mg) ja 1 viaali 20 mg intravenoosse dantroleeni lahustamiseks, vastavalt 50 sekundit ja 90 sekundit.

Üldise viaali ettevalmistamis- ja manustamisprotsessi laboratoorses simulatsiooniuringus saadud 1 viaali Agiluse (120 mg) ning 1 viaali 20 mg intravenoosse dantroleeni ettevalmistamiseks ning manustamiseks kulunud keskmised ajad on toodud allpool.

- Täiskasvanute kanüül: vastavalt 1 minut ja 53 sekundit ning 3 minutit
- Laste kanüül: vastavalt 1 minut ja 57 sekundit ning 4 minutit ja 2 sekundit

Hinnanguliselt esineb retsidiiv 10...15% maliigse hüpertermiaga patsientidest ja tõenäolisemalt rasketel juhtudel, mil esialgse reaktsiooni ohjamiseks on vaja suuremaid dantroleeni annuseid.

Aastatel 1979 kuni 2020 kogutud asjakohaseid andmeid sisaldavas retrospektiivses ülevaates ja juhtumiuuringute analüüsis said 116 täiskasvanud patsienti (18-aastased ja vanemad) maliigse hüpertermia raviks dantroleeni. Nendest patsientidest jäid teatatu kohaselt ellu 112 (97%). Manustatud raviannuse mediaan oli 2,4 mg/kg ja enamikul patsientidest (58%) piisas maliigse hüpertermia (MH) episoodi leevendamiseks raviannusest 2,5 mg/kg. 87% patsientidest ei ületanud raviannused 5 mg/kg ja 95% patsientidest ei ületanud annused 10 mg/kg.

Lapsed

Aastatel 1979 kuni 2020 kogutud asjakohaseid andmeid sisaldavas retrospektiivses ülevaates ja juhtumiuuringute analüüsis said 91 lapspatsienti (< 1-kuused kuni 18-aastased) maliigse hüpertermia raviks dantroleeni. Nendest patsientidest jäid teatatu kohaselt ellu 87 (96%). Manustatud raviannuse mediaan oli kõigis lapspatsientide vanuserühmades sarnane ja jäi vahemikku 2 kuni 3 mg/kg ning enamikul patsientidest (59%) piisas maliigse hüpertermia episoodi leevendamiseks raviannusest 2,5 mg/kg. 89% patsientidest ei ületanud raviannused 5 mg/kg ja 98% patsientidest ei ületanud annused 10 mg/kg.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Teadvusel tervetel isikutel (n = 12) teatati täisvere maksimaalsest kontsentratsioonist (C_{max}) 4,2 mcg/ml pärast 2,4 mg/kg intravenooset dantroleeni manustamist, mis blokeeris kuni 75% skeletilihaste kontraktsioonist. Kahtlustatava või diagnoositud maliigse hüpertermiaga patsientidel

(n = 6), kes said profülaktilist ravi intravenoosse dantroleeniga 2,5 mg/kg, olid C_{max}-väärtused vahemikus 4,3 kuni 6,5 mcg/ml.

Jaotumine

Dantroleen seondub pöörduvalt plasma albumiiniga. *In vitro* seondus dantroleen inimese plasmas 94,9% ulatuses valkudega Agiluse kontsentratsiooni 6 mcg/ml korral. Pärast 120 mg Agiluse ühekordse intravenoosse annuse manustamist tervetele vabatahtlikele oli jaotusruumala 49,2 l.

Biotransformatsioon

Metabolism maksas toimub mikrosomaalsete ensüümide abil nii hüdantoiintsükli 5-hüdoksüülimise teel kui ka nitrorühma redutseerimisega amiiniks koos järgneva atsetüülimisega.

5-hüdoksüüdantroleenil on sarnane aktiivsus kui lähteainel, kuid atsetaminodantroleenil lihaseid lõõgastav toime puudub.

Eritumine

Tervete vabatahtlikega tehtud Agiluse kliinilises uuringus oli dantroleeni eliminatsiooni poolväärtusaeg (t_{1/2}) 9...11 tundi pärast 60 ja 120 mg üksikannuse intravenooset manustamist.

Eritumine toimub peamiselt neerude ja sapiteede kaudu, kusjuures neerude kaudu eritumine toimub isegi pikaajalisel kasutamisel suhtega 79% 5-hüdoksüüdantroleeni, 17% atsetüülaminodantroleeni ja 1...4% muutumatul kujul dantroleeni. Renaalne kliirens (5-OH-dantroleen) on 1,8 kuni 7,8 l/h.

Lapsed

Ühes kliinilises uuringus lastel, kellele manustati dantroleeni annuses 2,4 mg/kg, oli dantroleeni farmakokineetiline profiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Lastel (n = 10) vanuses 2 kuni 7 aastat, kellele oli planeeritud väike plaaniline operatsioon, oli T_{1/2} umbes 10 tundi. Võrreldes täiskasvanute populatsiooniga ei ole tuvastatud ühtegi lastele (mis tahes vanuserühmas) spetsiifilist ohutusprobleemi.

Hüdoksüpropüülbetadeks

Agiluse koostisosa hüdoksüpropüülbetadeks eritub muutumatul kujul neerufiltratsiooni teel lühikese poolväärtusajaga 1...2 tundi, mida on kirjeldatud normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Alaäge ja krooniline toksilisus

14-päevane intravenoosse korduvannuse uuring Agilusega tehti rottidel annustega 2,5 mg/kg/ööpäev (73,5 mg/kg/ööpäev hüdoksüpropüülbetadeksi ja 8,3 mg/kg/ööpäev PEG 3350) ja 10 mg/kg/ööpäev (294,2 mg/kg/ööpäev hüdoksüpropüülbetadeksi ja 33 mg/kg/ööpäev PEG 3350). Agiluse ilma kõrvaltoimeteta annus (*no adverse effect level*, NOAEL) oli 2,5 mg/kg/ööpäev (dantroleeni võrdväärne annus inimesel 0,4 mg/kg/ööpäev). Toimeid neerudele täheldati nii korduval manustamisel 10 mg/kg/ööpäev saavas ravirühmas (dantroleeni võrdväärne annus inimesel 1,6 mg/kg/ööpäev) kui ka kontrollrühmas, kus manustati sama kogus abiaineid. Seega olid toimed neerudele seotud hüdoksüpropüülbetadeksi teadaoleva toksilisusega neerutorukeste epiteelirakkude vakuoliseerumise näol nii isastel kui ka emastel rottidel ja vakuoliseerunud alveolaarsete makrofaagide suurenenud esinemissagedusega isastel rottidel, kuid vähesel määral. Need toimed on kooskõlas hästi tuntud pöörduva klassiefektiga, mis on seotud abiaine hüdoksüpropüülbetadeksi pikaajalise manustamisega närilistele. Selles uuringus ei uuritud kuulmisfunktsioone/ototoksilisust.

Rottide, koerte ja ahvidega tehtud kroonilise toksilisuse uuringutes viis dantroleeni suukaudne manustamine annuses üle 30 mg/kg/ööpäev (inimese võrdväärne annus vastavalt 4,8; 16,7 ja

9,7 mg/kg/ööpäev) 12 kuu jooksul kasvu või kehakaalu tõusu vähenemiseni. Tähtsamat hepatotoksilisi toimeid ja võimalikku neeruobstruktsiooni, mis olid pöörduvad. Nende leidude olulisus dantroleeni akuutse intravenoosse manustamise korral maliigse hüpertermia raviks inimestel ei ole teada.

Mutageensus

Dantroleen andis positiivseid tulemusi Ames *S. typhimurium*'i testis nii maksa metaboliseeriva süsteemi olemasolul kui ka puudumisel.

Kantserogeensus

Naatriumdantroleeni kuni 18 kuud toiduga manustatavad annused 15, 30 ja 60 mg/kg/ööpäev rottidel (inimese võrdväärne annus vastavalt 2,4; 4,8 ja 9,7 mg/kg/ööpäev) põhjustasid healoomuliste lümfaatiliste maksakasvajate esinemissageduse suurenemist kõrgeima annusega ja ainult emasloomadel rinnanäärme- ja munandikasvajate esinemissageduse suurenemist.

30-kuulises uuringus Sprague-Dawley rottidel, kellele söödeti dantroleeni, vähendas kõrgeim annus rinnanäärme- ja munandikasvajate tekke riski. Suurima annuse kasutamisel täheldati emastel rottidel maksa lümfangiomi ja maksa angiosarkoomide esinemissageduse suurenemist.

30-kuulises uuringus Fischer-344-rottidega täheldati annusest sõltuvat rinnanäärme- ja munandikasvajate tekke riski vähenemist.

Nende leidude olulisus intravenoosse dantroleeni lühiajalise manustamise korral maliigse hüpertermia raviks inimestel ei ole teada.

Reproduktiivtoksilisus

Isastel ja emastel täiskasvanud rottidel ning emastel tiinetel küülikutel ei avaldanud dantroleeni suukaudsed ravimvormid kuni saavutatud suukaudse annuseni 45 mg/kg/ööpäev (inimese võrdväärne annus vastavalt 7,3 ja 14,5 mg/kg/ööpäev) kahjulikku mõju rottide fertiilsusele ega üldisele reproduktiivsusele, kuid tiinetel küülikutel põhjustas annus 45 mg/kg/ööpäev 6. kuni 18. tiinuspäeval järglastel ühel või mõlemal kehapoolel sagedasemat ülemääraste roiete moodustumist.

Hüdroksüpropüülbetadeks

On tõendeid hüdroksüpropüülbetadeksi indutseeritud ototoksilisuse kohta mitmel mittekliinilisel liigil pärast ühekordset ja korduvat subkutaanset annustamist. Rottidel (kõige tundlikum liik hüdroksüpropüülbetadeksi ototoksilisuse suhtes) on annus 2000 mg/kg lähedal kriitilisele annusele, mis põhjustab pärast subkutaanset manustamist märkimisväärset kuulmislangu ja sisekõrva kahjustusi. Suuremad annused kui 2000 mg/kg põhjustavad märkimisväärseid karvarakkude kahjustusi ja kõrvaldavad täielikult vastuse otoakustilisele emissioonile, samas kui väiksematel annustel on funktsionaalsetele ning struktuurilistele meetmetele suhteliselt väike mõju. Kirjanduses esitatud uuringutes ei ole 500 kuni 1000 mg/kg manustamisel rottidel ototoksilisusest teatatud. Nende leidude olulisus inimeste kokkupuutel hüdroksüpropüülbetadeksiga ei ole selge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüpropüülbetadeks
Makrogool (E1521)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Pärast lahustamist

Valmislahus tuleb ära kasutada 24 tunni jooksul.

Valmislahust tuleb hoida valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C ja mitte hoida külmkapis.

Valmislahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks, välja arvatud juhul, kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning need ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 25 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasviaal kummist punnkorgi ja tihendiga.

Pakendis on 6 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne nähtavate osakeste kontrollimist tuleb iga viaali sisu lahustada, lisades 20 ml süstevett ja loksutades umbes 1 minut. Vajalik võib olla täiendav loksutamine. Valmislahus peab olema kollakasoranž ega tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Valmistatud lahuse maht viaalis on 22,6 ml.

Agiluse valmislahust ei tohi segada teiste lahustega ega manustada sama veenitee kaudu (vt lõik 6.2).

Lahuse sattumist nahale tuleb vältida. Kui lahus satub nahale, tuleb see eemaldada rohke veega (vt lõik 4.4).

See ravimpreparaat on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu allesjäänud valmislahus tuleb hävitada. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1805/001

EU/1/24/1805/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Agilus 120 mg süstelahuse pulber
Naatriumdantroleenhemihheptahüdraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 120 mg naatriumdantroleenhemihheptahüdraati.
Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 5,3 mg naatriumdantroleenhemihheptahüdraati.

3. ABIAINED

Abiained: hüdroksüpropüülbetadeks, makrogool (E1521).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber

6 viaali

10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks kasutamiseks pärast lahustamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hävitage järelejäänud valmislahus.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida avamata viaal välispakendis valguse eest kaitstult.
Valmislahust tuleb hoida valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C ja mitte hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAAL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Agilus 120 mg süstelahuse pulber
Naatriumdantroleenhemiheptahüdraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 120 mg naatriumdantroleenhemiheptahüdraati.
Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter lahust 5,3 mg naatriumdantroleenhemiheptahüdraati.

3. ABIAINED

Abiained: hüdroksüpropüülbetadeks, makrogool (E1521).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahustamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hävitage järelejäänud valmislahus.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida avamata viaal välispakendis valguse eest kaitstult.
Valmislahust tuleb hoida valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C ja mitte hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ei kohaldata.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Agilus 120 mg süstelahuse pulber Naatriumdantroleenihemiheptahüdraat

Lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

Seda ravimit kasutatakse hädaolukordades ja arst otsustab, kas vajate seda.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Agilus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Agiluse manustamist
3. Kuidas Agilust manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Agilust säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Agilus ja milleks seda kasutatakse

Agilus sisaldab naatriumdantroleeni. See on ravim, mida nimetatakse otsese toimega lihasrelaksandiks. See kinnitub sihtmärgile lihasrakkudes ja aitab lihastel lõõgastuda, kui need on ülestimuleeritud.

Koos muude tugimeetmetega kasutatakse seda ravimit maliigse hüpertermia raviks täiskasvanutel ja igas vanuses lastel. Maliigne hüpertermia on eluohtlik erakorraline seisund, mille korral on keha skeletilihased ülestimuleeritud ega suuda lõõgastuda. See võib põhjustada kehatemperatuuri väga kiiret tõusu ja/või jääkproduktide kogunemist kehasse (metaboolne atsidoos), mis võib takistada elutähtsate elundite õiget toimimist.

2. Mida on vaja teada enne Agiluse manustamist

Teile ei tohi Agilust manustada

- kui olete naatriumdantroleeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Tõenäoliselt manustatakse teile seda ravimit enne, kui olete seda infolehte lugenud.

Alltoodud juhtudel pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

- Kui võtate hetkel kõrge vererõhu või stenokardia ravimeid, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks. Nende ravimite manustamine samal ajal Agilusega võib suurendada vere kaaliumisisaldust, mis võib põhjustada südame rütmihäireid või võimetust mõnda lihast liigutada.
- Kui arvate, et nahale on sattunud ravimit, siis tuleb see veega maha pesta.

Naatriumdantroleeni pikaajalisel suukaudsel kasutamisel on täheldatud maksakahjustuse teket. Rääkige oma arstile, kui arvate, et teil on maksakahjustuse sümptomid (nt kui teie nahk ja silmad on kollakad või teil on kõhuvalu ning turse).

Muud ravimid ja Agilus

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Järgmised ravimid võivad mõjutada Agiluse toimet või Agilus võib mõjutada nende toimet:

- kõrge vererõhu ja stenokardia ravimid, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks, nagu verapamiil või diltiaseem, võivad põhjustada südamepuudulikkust, kui neid manustatakse samal ajal Agilusega (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“);
- lihasrelaksandid, nagu vekuroonium, võivad samal ajal manustamisel tugevdada Agiluse lihaseid lõõgastavat toimet.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage võimaluse korral enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Rasedus

Agilust ei kasutata raseduse ajal, kui seda ei peeta vajalikuks. Pärast Agiluse manustamist võivad emakalihased olla nõrgad. Kui teile manustatakse Agilust keisrilõike ajal, võib teie vastündinul tekkida lihasnõrkus.

Imetamine

Agiluse võtmise ajal või 60 tunni jooksul pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita. Rääkige oma arstile, kui toidate last rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Agiluse manustamist võivad teie käe- ja jalalihased olla nõrgad ning teil võib tekkida ka pearinglus või uimasus. Need toimed võivad püsida kuni 48 tundi pärast Agiluse võtmist. Ärge juhtige sel ajal autot ega töötage masinatega.

Agilus sisaldab tsüklodekstriini ja naatriumi

See ravim sisaldab igas viaalis 3530 mg hüdroksüpropüülbetadeksi (tsüklodekstriin), mis vastab valmislahuses kontsentratsioonile 156,2 mg/ml.

Rääkige oma arstile, kui teil on varem olnud probleeme kuulmisega, nt kui teil tekib kergesti kõrvapõletik. Patsientidel, kellele manustatakse hüdroksüpropüülbetadeksi teiste haigusseisundite raviks, on täheldatud kuulmiskahjustuse juhtumeid soovituslikest suuremate Agiluse annuste korral. See kuulmiskahjustus on üldiselt lühiajaline ja kerge. Patsientidel, kes vajavad suuri Agiluse annuseid (üle 10 mg/kg), vaadatakse ravi selle riski tõttu üle.

Hüdroksüpropüülbetadeksiga seotud võimalik risk võib suurened, kui teie neerud ei tööta korralikult.

Ravim sisaldab 6,9 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) igas viaalis. See on vähem kui 0,5% naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Agilust manustatakse

Selle süstib teile veeni tervishoiutöötaja. Agiluse annus sõltub teie kehakaalust. Annust kordusmanustatakse iga 10 minuti järel kuni sümptomid leevenevad. Kui teie sümptomid ei leevene

pärast ravimi saamist, siis võib arst teie diagnoosi uuesti üle vaadata ja kaaluda teisi ravivõimalusi. Kui teil tekib tagasilangus, süstib teie tervishoiutöötaja Agilust uuesti.

Kui teile on manustatud liiga palju Agilust

Kui olete saanud Agilust rohkem kui ette nähtud, võivad tekkida kõrvaltoimed. Tekkida võib raske lihaskõrvaltoime, mis võib mõjutada teie hingamist. Arst jälgib teid hoolikalt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Agiluse toimeaine kasutamisel on täheldatud alltoodud kõrvaltoimeid.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus ei ole teada (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Rasked kõrvaltoimed – arst lõpetab kohe Agiluse manustamise

- Äkki tekkiv raske allergiline reaktsioon, millega kaasneb hingamisraskus, turse, peapööritus, südamepekslemine, higistamine ja teadvusekaotus (anafülaktiline reaktsioon)

Muud kõrvaltoimed

Agiluse toimeaine kasutamisel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus);
- kõrge kaaliumisisaldus veres (hüperkaleemia), mis võib põhjustada väsimust, lihaskõrvaltoimeid, iiveldust ja südame rütmihäireid;
- pearinglus, uimasus, krambihood, kõnehäired (düsartria), peavalu;
- nägemishäired;
- südamepuudulikkus, aeglane südame löögisagedus (bradükardia), südamepekslemine (tahhükardia);
- veenipõletik, mis viib trombi ja ummistuse tekkeni (tromboflebiit);
- hingamisraskused (hingamispuudulikkus), liiga aeglane ja pinnapealne hingamine (hingamisdepressioon);
- kõhuvalu, iiveldus (halb enesetunne), oksendamine, soole- ja maoverejooks, mille sümptomid on vere esinemine väljaheites või okses (seedetrakti verejooks), kõhulahtisus, neelamisraskused (düsfagia);
- silmade ja naha kollasus (ikterus)*, maksapõletik (hepatiit)*, maksapuudulikkus, mis võib lõppeda surmaga*, muutused maksafunktsiooni näitavas vereanalüüsis, teadmata põhjusega maksahaigus või allergiline reaktsioon;
- sügelev lööve (urtikaaria), nahapunetus (erüteem), liigne higistamine (hüperhidroos);
- lihaskõrvaltoime, lihaskõrvaltoime;
- kristallide esinemine uriinis (kristalluuria);
- nõrgad kontraktsioonid sünnitusel (emaka hüpotoonus);
- väsimustunne (kurnatus), üldine nõrkus (asteenia), süstekoha reaktsioonid.

*Neid kõrvaltoimeid täheldati olukordades, kus dantroleeni on manustatud pikka aega suu kaudu.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Agilust säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Seda ravimit hoitakse haiglas ja need juhised on mõeldud ainult tervishoiutöötajatele.

Avamata viaal: ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida viaal originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Valmislahus: kasutada 24 tunni jooksul. Valmislahust tuleb hoida valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C ja mitte hoida külmkapis.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalide sildile ja välispakendile „EXP“ järel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Hävitage järelejäänud valmislahus.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Agilus sisaldab

Toimeaine on naatriumdantroleenhemihseptahüdraat.

Üks viaal sisaldab 120 mg naatriumdantroleenhemihseptahüdraati. Pärast lahustamist 20 ml süsteveega sisaldab üks milliliiter lahust 5,3 mg naatriumdantroleenhemihseptahüdraati.

Teised koostisosad on hüdroksüpropüülbetadeks (tsüklodekstriin) ja makrogool (E1521). Vt lõiku 2 „Agilus sisaldab tsüklodekstriini ja naatriumi“.

Kuidas Agilus välja näeb ja pakendi sisu

Kummikorgi ja tihendiga klaasviaalid, mis sisaldavad 120 mg kollakasoranži süstelahuse pulbrit.

Karbis 6 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis ELi/EMP keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Annustamine ja manustamisviis

Ravi Agilusega tuleb alustada kohe, kui kahtlustatakse maliigse hüpertermia kriisi, millele on iseloomulik lihasjäikus, metaboolne atsidoos ja/või kiire kehatemperatuuri tõus.

Annustamine

Agilust tuleb nii täiskasvanutele kui ka lastele manustada kiiresti intravenoosse süstena algannuses 2,5 mg/kg kehakaalu kohta.

Niikaua kui esinevad tahhükardia, hüpoventilatsioon, püsiva ülehappesuse (vajalik on pH ja süsinikdioksiidi (pCO₂) partsiaalrõhu jälgimine) ja hüpertermia peamised kliinilised sümptomid, tuleb boolussüsti 2,5 mg/kg korrata iga 10 minuti järel kuni füsioloogiliste ja ainevahetushäirete paranemiseni. Kui kaalutakse kumulatiivset 10 mg/kg või suuremat annust, tuleb maliigse hüpertermia diagnoos uuesti läbi vaadata.

Järgmises tabelis on toodud näited annustamise kohta, mis põhineb algannuse 2,5 mg/kg kiireks süstimiseks vajalikul viaalide arvul.

Tabel 1. Annustamisnäited

| Annustamisnäited kehakaalu järgi küllastusannuse 2,5 mg/kg saavutamiseks nii täiskasvanutel kui ka lastel | | | | |
|--|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Ettevalmistatavate viaalide arv^a | Kehakaaluvahemik | Annustamissoovituse näide | | |
| | | Kehakaal | Manustatav annus | Manustatav maht^a |
| 1 | Kuni 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 | 49 kg kuni 96 kg | 72 kg | 180 mg | 33,9 ml |
| | | 96 kg | 240 mg | 45,2 ml |
| 3 | Alates 97 kg | 120 kg | 300 mg | 56,5 ml |
| | | 144 kg ^b | 300 mg ^b | 56,5 ml |

^aÜhe viaali lahustatud sisu kogumaht on 22,6 ml.

^bÜhegi kehakaalu puhul ei tohi algannus ega ükski korduv annus ületada 300 mg, mis vastab 2,5 viaalile.

Retsidiivide (taastekke) ravi

Tuleb meeles pidada, et maliigse hüpertermia hüpermetaboolsed tunnused võivad taastekkida esimese 24 tunni jooksul pärast esialgset taandumist. Retsidiivi ilmnemisel tuleb Agilust uuesti manustada annuses 2,5 mg/kg iga 10 minuti järel, kuni maliigse hüpertermia nähud on taas taandunud. Algse episoodi kaalutlused metaboolsete kõrvalekallete jälgimisel ja annuste tiitrimisel kehtivad ka retsidiivide ravis.

Lapsed

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks.

Säilitamise, ettevalmistamise ja käsitlemise erinõuded

Ettevalmistus

Enne nähtavate osakeste kontrollimist tuleb iga viaali sisu lahustada, lisades 20 ml süstevett ja loksutades umbes 1 minut. Vajalik võib olla täiendav loksutamine. Valmislahus peab olema kollakasoranž ega tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Valmistatud lahuse maht viaalis on 22,6 ml.

Valmislahuse keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks, välja arvatud juhul, kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning need ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 25 °C.

Säilitamine

Avamata viaal ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Valmislahust tuleb hoida valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 25 °C ja mitte hoida külmkapis.

Käsitsemine

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Agiluse valmislahust ei tohi segada teiste lahustega ega manustada sama veenitee kaudu.

Lahuse sattumist nahale tuleb vältida. Kui lahus satub nahale, tuleb see eemaldada rohke veega.

See ravimpreparaat on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks ja kogu allesjäänud valmislahus tuleb hävitada. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.