

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agilus 120 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 120 mg dantroleeninatriumhemiheptahydraattia.

Kun valmiste on saatettu käyttökuuntoon 20 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 5,3 mg dantroleeninatriumhemiheptahydraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 3 530 mg hydroksipropyylibeetadeksia ja 6,9 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Keltaoranssi kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yhdessä riittävien tukitoimenpiteiden kanssa Agilus on tarkoitettu pahanlaatuisen hypertermian hoitoon aikuisille ja kaikenikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Agilus-hoito on aloitettava heti, kun epäillään pahanlaatuista hypertermiakriisiä, jonka tunnuspiirteitä ovat lihasjäykkyys, metabolinen asidoosi ja/tai nopeasti nouseva kehonlämpö.

Annostus

Agilus on annettava aikuisille ja pediatriisille potilaille nopeasti laskimonsisäisenä injektiona, jonka aloitusannos on 2,5 mg/painokilo.

Niin kauan kuin takykardian, hypoventilaation, jatkuvan liikahappoisuuden (pH:n ja hiilidioksidin osapaineen [pCO₂:n] seuranta on tarpeen) ja hypertermian tärkeimmät kliiniset oireet jatkuvat, 2,5 mg/kg:n bolusinjektio on toistettava 10 minuutin välein, kunnes fysiologiset ja metaboliset poikkeavuudet paranevat (ks. kohta 5.1). Jos kumulatiivista 10 mg/kg:n tai tätä suurempaa annosta harkitaan, pahanlaatuisen hypertermian diagnoosia on tarkasteltava uudelleen.

Seuraavassa taulukossa on esimerkkejä annostelusta, joka perustuu välittömästi nopeaa injektiota varten tarvittavan 2,5 mg/kg:n alkuannoksen edellyttämien injektiopullojen määrään:

Taulukko 1. Esimerkkejä annostelusta

Esimerkkejä latausannoksen 2,5 mg/kg annostelusta kehon painon mukaan sekä aikuisille että lapsille				
Valmisteltavien injektiopullojen määrä ^a	Kehon painon vaihteluväli	Esimerkki annostelusuosituksesta		
		Kehon paino	Annettava annos	Annettava määrä ^a
1	Enintään 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	49–96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Alkaen 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aYhden käyttökuntoon saatetun injektiopullon kokonaistilavuus on 22,6 ml.

^bKaikkien kehon painojen osalta aloitusannos ja mahdolliset toistuvat annokset eivät saa ylittää 300 mg:aa, mikä vastaa 2,5:tä injektiopulloa.

Uusiutumisen (toistumisen) hoito

On huomioitava, että pahanlaatuisen hypertermian hypermetaboliset piirteet voivat uusiutua ensimmäisten 24 tunnin sisällä oireiden häviämisestä. Jos tila uusiutuu, Agilus-valmistetta on annettava uudelleen annoksella 2,5 mg/kg 10 minuutin välein, kunnes pahanlaatuisen hypertermian oireet häviävät uudelleen. Sama ensimmäisen episodin yhteydessä tehtävä metabolisten poikkeavuuksien seuranta ja annosten titraaminen koskee myös uusiutuneen tilan hoitoa.

Pediatriset potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Laskimoon.

Jokainen injektiopullo on saatettava käyttökuntoon lisäämällä 20 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä ja ravistamalla injektiopulloa, kunnes liuos on liennut. Käyttökuntoon saatettu Agilus on keltaoranssi liuos, jonka lopullinen tilavuus on 22,6 ml.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Agilus-valmisteen käyttö pahanlaatuisen hypertermisen kriisin hoidossa ei korvaa muita tukitoimenpiteitä. Näitä on jatkettava yksilöllisesti eri muodoissaan.

Varovaisuutta on noudatettava, jos hyperkalemian oireita ilmenee (lihashalvaus, sydänsähkökäyrän muutokset, bradykardiset rytmihäiriöt) tai jos potilaalla on ennestään hyperkalemia (munuaisten vajaatoiminta, digitalismyrkytys jne.), koska dantroleenin ja verapamiilin samanaikaisen käytön on osoitettu suurentavan seerumin kaliumpitoisuutta eläimillä tehdyissä tutkimuksissa. Agilus-valmisteen ja kalsiumkanavan estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Agilus on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon. Liuoksen korkean pH-arvon (pH 9,5) vuoksi ekstravaskulaarista injektioita on vältettävä, koska se voi johtaa kudoksetuhoon. Verisuonitukoksen riskin vuoksi valtimonsisäisiä injektioita on vältettävä.

Liuoksen roiskumista iholle on vältettävä. Jos liuosta joutuu iholle, se on poistettava riittävällä määrällä vettä (ks. kohta 6.6).

Dantroleenihoidon aikana voi ilmetä maksavaurioita. Niitä on havaittu pitkäkestoisessa suun kautta annostelussa, ja ne voivat johtaa kuolemaan.

Apuaineet

Hydroksipropyylibeetadeksi

Agilus sisältää 3 530 mg hydroksipropyylibeetadeksia (syklodekstriiniä) per injektioampulli, joka vastaa 156,2 mg/ml:aa käyttövalmistetta liuosta. Hydroksipropyylibeetadeksi lisää dantroleenin liukoisuutta ja vähentää siten valmistelu-aikaa ja nesteiden tilavuutta.

Hydroksipropyylibeetadeksi on yhdistetty ototoksisuuteen eläinkokeissa (ks. kohta 5.3), ja muissa kliinisissä olosuhteissa tehdyissä tutkimuksissa on havaittu kuulon heikkenemistä. Kuulon heikkenemisen tapauksia on havaittu hydroksipropyylibeetadeksin altistustasoilla, jotka vastaavat suositeltujen Agilus-annosten yläpäättä. Useimmissa tapauksissa kuulon heikkeneminen on ollut ohimenevää ja vaikeusasteeltaan vähäistä tai lievää. Niiden potilaiden, jotka tarvitsevat suuria Agilus-annoksia (yli 10 mg/kg), diagnoosi on arvioitava uudelleen (ks. kohta 4.2).

Mahdollinen kuulon heikkenemisen riski voi edellyttää erityistä seuranta-aikaa potilailla, joilla on suurempi kuulonaleneman riski, esim. toistuvia/kroonisia korvatulehduksia.

Agilus-valmisteen aikaansaaman hydroksipropyylibeetadeksille altistumisen odotetaan olevan suurempaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Hydroksipropyylibeetadeksiin liittyvät mahdolliset riskit voivat olla suurempia näillä potilailla.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 6,9 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 0,345 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yksittäiset tapauselostukset ja eläimillä tehdyt tutkimukset viittaavat dantroleenin ja kalsiumkanavan salpaajien, kuten verapamiilin ja diltiatseemin, väliseen yhteisvaikutukseen sydämen vajaatoiminnan muodossa. Agilus-valmisteen ja kalsiumkanavan estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Agilus-valmisteen samanaikainen käyttö ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien, kuten vekuronin, kanssa voi tehostaa niiden vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dantroleenin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyistä tutkimuksista saadut tiedot eivät riitä lisääntymistoksisuuden selvittämiseen (ks. kohta 5.3). Synnytyksen jälkeistä kohdun atoniaa on raportoitu laskimoon annettujen dantroleenihoidon jälkeen. Velton lapsen oireyhtymän riskiä vastasyntyneillä on kuvattu myös silloin, kun dantroleenia annettiin äidille laskimoon keisarileikkauksen aikana. Dantroleeni läpäisee istukan,

ja sitä tulee käyttää raskauden aikana vain, kun mahdollinen hyöty on suurempi kuin äidille ja lapselle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Dantroleenin käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoja. Sen turvallisuusprofiilin perusteella riskiä imeväiselle ei voida sulkea pois, koska dantroleeni erittyy äidinmaitoon. Siksi imetys on lopetettava Agilus-hoidon ajaksi. Dantroleenin eliminaation puoliintumisajan perusteella imetys voidaan aloittaa uudelleen 60 tunnin kuluttua viimeisestä annoksesta.

Hedelmällisyys

Tietoja dantroleenin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Agilus-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska se voi aiheuttaa luustolihasheikkoutta, huimausta ja pyöräytystä. Koska jotkin näistä oireista voivat kestää jopa 48 tuntia, potilaat eivät saa ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Agilus on luustolihasrelaksantti. Yleisimmin raportoitu laskimoon annetun dantroleenin haittatapahtuma, luustolihasheikkous, liittyy tähän vaikutusmekanismiin.

Havaitut haittavaikutukset liittyvät dantroleeniin ja sen lääkemuotoihin akuutissa, laskimonsisäisessä käytössä ja pitkäkestoisessa, suun kautta tapahtuvassa käytössä. Joitakin luetelluista haittavaikutuksista voidaan havaita myös taustalla olevan pahanlaatuisen hypertermiakriisin seurauksena. Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan.

Esiintyvyydet määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Taulukko 2: Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys, anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus ^a	Tuntematon	Hyperkalemia
Hermosto	Tuntematon	Heitehuimaus, uneliaisuus, kouristuskohtaus, dysartria, päänsärky
Silmät	Tuntematon	Näön heikkeneminen
Sydän ^a	Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta, bradykardia, takykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Tuntematon	Hengitysvajaus, hengityslama
Ruoansulatuselimistö	Tuntematon	Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatuskanavan verenvuoto, ripuli, nielemishäiriö
Maksa ja sappi	Tuntematon	Keltaisuus ^b , hepatiitti ^b , epänormaali maksan toiminta, maksan vajaatoiminta, myös kuolemaan johtava ^b , idiosynkraattiset tai yliherkkyyteen liittyvät maksasairaudet

Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Nokkosihottuma, punoitus, liihakohoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon	Lihashyökköus, lihasväsytys
Munuaiset ja virtsatiet ^a	Tuntematon	Kristalluria
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Kohdun hypotonia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Tuntematon	Väsytys, antopaikan reaktio, voimattomuus

^aNäitä haittavaikutuksia havaittiin ei-kliinisissä tutkimuksissa.

^bNäitä haittavaikutuksia on havaittu pitkäkestoisen suun kautta tapahtuvan hoidon yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusten esiintyvyyden, tyyppin ja vaikeusasteen odotetaan olevan lapsilla samoja kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Pahanlaatuinen hypertermia on hätätilanne, jossa suuri Agilus-annos voidaan joutua injisoimaan nopeasti (ks. kohta 4.2).

Dantroleeni toimii lihasrelaksanttina. Vaikeaa lihashyökköutta ja siitä johtuvaa hengityslamaa voi esiintyä. Siksi tahattoman yliannostuksen yhteydessä on käytettävä oireenmukaisia ja yleisiä tukitoimenpiteitä.

Dialyysin vaikuttavuutta dantroleenin yliannostuksessa ei tunneta. Dantroleenille ei ole spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lihasrelaksantit, muut lihasrelaksantit, dantroleeni ja johdokset, ATC-koodi: M03CA01.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Dantroleeni on luustolihasrelaksantti, joka sitoutuu ryanodiinireseptori-1:een (RYR1), estäen kalsiumin vapautumista sarkoplasmakalvostosta (SR). Dantroleenilla on vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta sydänlihaksen supistumiseen, paitsi mahdollisesti suuremmilla annoksilla. Ohimenevää epäjohtonmukaista lamaavaa vaikutusta ruoansulatuskanavan sileisiin lihaksiin havaittiin suuria laskimonsisäisiä annoksia käytettäessä.

RYR1 toimii kalsiumioni (Ca²⁺)-kanavana, joka sijaitsee luurankoliuksen sarkoplasmakalvostossa ja aktivoituna johtaa lihasten supistumiseen. Pahanlaatuiselle hypertermialle herkillä henkilöillä RYR1:n toimintaa häiritsevät laukaisevat tekijät, kuten haihtuvat anestesia-aineet ja/tai sukkinyylikoliini, eikä se repolarisoidu, mikä johtaa säätelemättömään Ca²⁺:n vapautumiseen sarkoplasmakalvostosta. Tästä aiheutuva sarkoplasman Ca²⁺:n nousu aiheuttaa jatkuvaa lihasten supistumista ja aerobisen ja anaerobisen metabolian liiallista stimulaatiota, mikä johtaa lisääntyneeseen hapen ja

adenosiinitrifosfaatin kulutukseen sekä metaboliseen asidoosiin ja tuottaa lämpöä. Nämä yhdessä tuottavat hypermetabolisen tilan, josta seuraa hypertermia. Dantroleeni sitoutuu RYR1:een ja vakauttaa sen lepotilaa, mikä estää Ca^{2+} :n vapautumisen sarkoplasmakalvostosta ja pysäyttää metabolisen kaskadin. Dantroleenihoito vaikuttaa vain silloin, kun Ca^{2+} :aa ei ole vielä täysin tyhjennetty sarkoplasmakalvostosta. Näin ollen dantroleenia tulee käyttää mahdollisimman varhaisessa vaiheessa edellyttäen, että lihasperfuusio on edelleen riittävästi varmistettu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Dantroleenin teho on hyvin osoitettu. Laskimoon annettavan dantroleenin tunnettujen ja mahdollisten riskien arviointi perustuu myös markkinoilletulon jälkeisiin altistustietoihin. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyistä julkaistuista tutkimuksista on saatu tukea-antavia tietoja turvallisuudesta.

Tajuissaan olevilla terveillä tutkittavilla (n = 12) havaittiin lihasnykäysjännityksen vaimenemisen stabiloituvan 2–3 minuutin kuluessa siitä, kun heille annettiin toistuvina bolusannoksina laskimoon 0,1 mg/kg dantroleenia 5 minuutin välein. Palautumista ei ilmennyt ennen seuraavaa annosta. Annoksen 2,5 mg/kg on osoitettu tuottavan maksimaalisen annosvasteen lihaksissa.

Agilus-valmisteesta ei ole tehty kliinisen tehon ja turvallisuuden tutkimuksia. Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla tehtiin suhteellista biologista hyötyosuutta koskeva kaksiosainen, osittain satunnaistettu, avoin kerta-annostutkimus, jossa verrattiin Agilus-valmistetta 20 mg:n laskimoon annettavaan dantroleeniin (n = 21). Tässä tutkimuksessa molempien valmisteiden raportoidut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia dantroleenin tunnetun vaikutusmekanismin kanssa luustolihasrelaksanttina ja aiempien tutkimuskirjallisuudessa olevien tietojen kanssa.

Julkaistuissa tapaussarjoissa dantroleenin nopeampi annostelu korreloi parempien tulosten kanssa. Suhteellista biologista hyötyosuutta koskevassa tutkimuksessa yhden Agilus-injektiopullon (120 mg) käyttökuntoon saattaminen kesti keskimäärin 50 sekuntia ja yhden 20 mg:n laskimoon annettavan dantroleenin injektiopullon käyttökuntoon saattaminen 90 sekuntia.

Koko injektiopullon valmistus-/antoprosessin laboratoriosimulaatiotutkimuksessa yhden Agilus-injektiopullon (120 mg) ja yhden 20 mg:n laskimoon annettavan dantroleenin injektiopullon valmistukseen ja antoon kuluneet keskimääräiset ajat olivat seuraavat:

- Aikuisten kanyyli: 1 minuutti 53 sekuntia (Agilus) ja 3 minuuttia (20 mg:n dantroleeni laskimoon)
- Lasten kanyyli: 1 minuutti 57 sekuntia (Agilus) ja 4 minuuttia 2 sekuntia (20 mg:n dantroleeni laskimoon)

Oireiden uusiutumista arvioidaan esiintyvän 10–15 %:lla pahanlaatuista hypertermiaa sairastavista potilaista. Oireiden uusiutuminen on todennäköisempää vaikea-asteisissa tapauksissa, joissa tarvitaan suurempia dantroleenin annoksia alkuperäisen reaktion hallintaan saamiseksi.

Vuosina 1979–2020 tehtyjen riittävästi tietoja sisältävien tapaustutkimusten retrospektiivisessä tarkastelussa ja analyysissä 116 aikuispotilasta (18-vuotiaita ja sitä vanhempia) sai dantroleenia pahanlaatuisen hypertermian hoitoon. Näistä potilaista 112:n (97 %) ilmoitettiin selvinneen hengissä. Annetun terapeuttisen annoksen mediaani oli 2,4 mg/kg, ja suurimmalla osalla potilaista (58 %) 2,5 mg/kg:n terapeuttinen annos oli riittävä pahanlaatuisen hypertermian episodin purkamiseksi. 87 %:lla potilaista terapeuttiset annokset eivät ylittäneet 5 mg/kg:aa, ja 95 %:lla potilaista annokset eivät ylittäneet 10 mg/kg:aa.

Pediatriiset potilaat

Vuosina 1979–2020 tehtyjen riittävästi tietoja sisältävien tapaustutkimusten retrospektiivisessä tarkastelussa ja analyysissä 91 pediatria potilasta (alle 1 kuukauden – 18 vuoden ikäisiä) sai dantroleenia pahanlaatuisen hypertermian hoitoon. Näistä potilaista 87:n (96 %) ilmoitettiin selvinneen hengissä. Annetun terapeuttisen annoksen mediaani oli samanlainen kaikissa pediatriassa

ikäryhmissä, vaihteluväli 2–3 mg/kg, ja suurimmalla osalla potilaista (59 %) 2,5 mg/kg:n terapeuttinen annos oli riittävä pahanlaatuisen hypertermian episodin purkamiseksi. 89 %:lla potilaista terapeuttiset annokset eivät ylittäneet 5 mg/kg:aa, ja 98 %:lla potilaista annokset eivät ylittäneet 10 mg/kg:aa.

5.2 Farmakokinetiikka

Tajuissaan olevilla terveillä tutkittavilla (n = 12) enimmäispitoisuus kokoveressä (C_{max}) oli 4,2 mikrog/ml, kun dantroleenia annettiin 2,4 mg/kg laskimoon, mikä salpasi jopa 75 % luustolihasten supistumisesta. Potilailla, joilla on epäilty tai on todettu pahanlaatuisen hypertermia (n = 6) ja jotka saivat profylaktisena hoitona dantroleenia 2,5 mg/kg laskimoon, raportoidut C_{max} -pitoisuudet olivat 4,3–6,5 mikrog/ml.

Jakautuminen

Dantroleeni sitoutuu kumoutuvasti plasman albumiiniin. Ihmisen plasmassa *in vitro*, Agilus-pitoisuuden ollessa 6 mikrog/ml, dantroleeni sitoutui proteiineihin 94,9-prosenttisesti. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 120 mg:n kerta-annos Agilusta laskimoon, jakautumistilavuus oli 49,2 l.

Biotransformaatio

Metabolia maksassa tapahtuu mikrosomaalisten entsyymien kautta sekä hydantoinirenaan 5-hydroksylaation että nitroryhmän amiiniksi pelkistymisen kautta, jota seuraa asetylaatio. 5-hydroksidantroleenilla on samanlainen vaikutus kuin kanta-aineella, kun taas asetaminodantroleenilla ei ole mitään lihasrelaksanttivaikutusta.

Eliminaatio

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä Agilus-valmisteeseen kliinisessä tutkimuksessa dantroleenin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 9–11 tuntia yhden 60 ja 120 mg:n laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Erittyminen tapahtuu pääasiassa munuaisten ja sapen kautta. Munuaisten kautta erittyy myös pitkäaikaisessa käytössä 79 % 5-hydroksidantroleenina, 17 % asetyyliamino-dantroleenina ja 1–4 % muuttumattomana dantroleenina. Munuaispuhdistuma (5-OH-dantroleeni) on 1,8–7,8 l/h.

Pediatriset potilaat

Yhdessä lapsilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa, jossa dantroleenia annettiin 2,4 mg/kg, dantroleenin farmakokineettinen profiili oli samanlainen kuin aikuisilla. 2–7-vuotiailla lapsilla, joille oli suunnitteilla pieni elekttiivinen leikkaus (n = 10), puoliintumisaika oli noin 10 tuntia. Erityisiä pediatria (minkä tahansa ikäryhmän) turvallisuusongelmia ei ole havaittu aikuisväestöön nähden.

Hydroksipropylybeetadeksi

Hydroksipropylybeetadeksi, joka on Agilus-valmisteeseen ainesosa, poistuu muuttumattomana munuaissuodatuksella. Lyhyt puoliintumisaika, 1–2 tuntia, on raportoitu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Subakuutti ja krooninen toksisuus

Rotilla tehtiin 14 vuorokauden Agilus-valmisteeseen toistuvan laskimoon annon tutkimus annoksilla 2,5 mg/kg/vrk (73,5 mg/kg/vrk hydroksipropylybeetadeksia ja 8,3 mg/kg/vrk PEG 3350:tä) ja 10 mg/kg/vrk (294,2 mg/kg/vrk hydroksipropylybeetadeksia ja 33 mg/kg/vrk PEG 3350:tä). Agilus-valmisteeseen haittavaikutukseton annostaso (No adverse effect level, NOAEL) oli 2,5 mg/kg/vrk

(ihmiselle annettava vastaava annos dantroleenia 0,4 mg/kg/vrk). Munuaisvaikutuksia havaittiin toistuvan annon yhteydessä 10 mg/kg/vrk -hoitoryhmässä (dantroleenin ihmiselle annettava vastaava annos 1,6 mg/kg/vrk) sekä kontrolliryhmässä, joka sai saman määrän apuaineita. Näin ollen nämä munuaisvaikutukset liittyivät hydroksipropyylibeetadeksin tunnettuun toksisuuteen, joka on peräisin vakuolisoihtuneista munuaistiehyen epiteelisoluista sekä uros- että naarasrotilla, ja lisääntyneeseen vakuolisoihtuneiden alveolimakrofagien ilmaantuvuuteen urosrotilla, mutta ne olivat lieviä. Nämä vaikutukset ovat yhdenmukaisia vakiintuneen kumoutuvan luokkavaikutuksen kanssa, joka liittyy apuaine hydroksipropyylibeetadeksin käyttöön, kun sitä annetaan pitkäaikaisesti jyrksijöille. Tässä tutkimuksessa ei tutkittu kuulotoimintoja/ototoksisuutta.

Rotilla, koirilla ja apinoilla tehdyissä kroonisen toksisuuden tutkimuksissa dantroleenin anto suun kautta yli 30 mg/kg/vrk:n annoksilla (ihmisen vastaavat annokset 4,8 mg/kg/vrk, 16,7 mg/kg/vrk ja 9,7 mg/kg/vrk) 12 kuukauden ajan heikensi kasvua tai hidasti painonnousua. Hepatotoksisia vaikutuksia ja mahdollisesti munuaistukosta havaittiin. Molemmat olivat kumoutuvia. Näiden löydösten merkitystä dantroleenin akuutin laskimonsisäisen käytön kannalta ihmisten pahanlaatuisen hypertermian hoidossa ei ole määritetty.

Mutageenisuus

Dantroleeni tuotti positiivisia tuloksia Ames *S. typhimurium* -testissä sekä maksan metaboloivan järjestelmän kanssa että ilman sitä.

Karsinogeenisuus

Dantroleeninatriumin ruokavalioannokset rotilla annoksilla 15 mg/kg/vrk, 30 mg/kg/vrk ja 60 mg/kg/vrk (ihmisen vastaavat annokset 2,4 mg/kg/vrk, 4,8 mg/kg/vrk ja 9,7 mg/kg/vrk) enintään 18 kuukauden ajan johtivat hyvänlaatuisten maksan lymfaattisten kasvainten lisääntymiseen suurimmalla annostasolla ja vain naarailta rintarauhas kasvainten lisääntymiseen.

Sprague-Dawley-rotilla tehdyssä 30 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa, jossa dantroleenia annettiin rotille, suurin annostaso lyhensi rintarauhas kasvainten puhkeamiseen kuluvaa aikaa. Suurimmalla annostasolla naarasrotilla esiintyi enemmän maksan lymfangioomia ja maksan angiosarkoomia. Fischer-344-rotilla tehdyssä 30 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa havaittiin annosriippuvaista rintarauhas- ja kiveskasvainten puhkeamiseen kuluvan ajan lyhenemistä.

Näiden löydösten merkitystä dantroleenin lyhytaikaisen laskimonsisäisen käytön kannalta ihmisten pahanlaatuisen hypertermian hoidossa ei tunneta.

Lisääntymistoksikologia

Uros- ja naaraspuolisilla täysikasvuissa rotilla ja tiineillä naaraskaneilla oraalilla dantroleeniformulaatioilla, joiden annos oli enintään 45 mg/kg/vrk (ihmisen vastaavat annokset 7,3 mg/kg/vrk ja 14,5 mg/kg/vrk), ei ollut haitallisia vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen tai yleiseen lisääntymiskykyyn, mutta tiineillä kaneilla niiden saanti annoksella 45 mg/kg/vrk tiineyspäivinä 6–18 johti poikasilla ylimääräisten kylkiluiden lisääntyneeseen muodostumiseen yksipuolisesti tai molemminpuolisesti.

Hydroksipropyylibeetadeksi

On olemassa näyttöä hydroksipropyylibeetadeksin aiheuttamasta ototoksisuudesta useilla ei-kliinisillä lajeilla kerta-annoksena ja toistuvasti ihon alle annon jälkeen. Rotilla (hydroksipropyylibeetadeksin ototoksisuudelle herkimpiä lajeja) annos 2 000 mg/kg on lähellä kriittistä annosta, joka aiheuttaa merkittävän kuulonaleneman ja sisäkorvavaurion ihon alle annon jälkeen. Yli 2 000 mg/kg:n annokset aiheuttavat merkittäviä karvasoluvaurioita ja hävittävät kokonaan vääristymätuotteena syntyvät otoakustiset päästöt, kun taas pienemmillä annoksilla on suhteellisen vähän vaikutusta toiminnallisiin ja rakenteellisiin mittausarvoihin. Kirjallisuudesta peräisin olevissa tutkimuksissa ei ole raportoitu

ototoksisuutta rotilla annostasolla 500–1 000 mg/kg. Näiden löydösten merkitys ihmisen hydroksipropylibeetadeksille altistumisen kannalta ei ole selkeä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropylibeetadeksi
Makrogoli (E1521)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä 24 tunnin kuluessa.

Käyttökuntoon saatettu liuos on suojattava valolta. Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen valmiste on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamiseen/käyttökuntoon saattamiseen käytetty menetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 24:ää tuntia 25 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Avaamaton injektiopullo ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeinen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyypin I lasinen injektiopullo, jossa on kumitulppa ja tiiviste.

Pakkauskoot: 6 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokainen injektiopullo on saatettava käyttökuntoon lisäämällä 20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä ja ravistamalla noin 1 minuutin ajan ennen tarkastamista hiukkasten varalta. Lisäravistelu voi

olla tarpeen. Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava keltaoranssia, eikä siinä saa olla hiukkasia. Liuoksen tilavuus käyttökuntoon saatetussa injektioapullossa on 22,6 ml.

Käyttökuntoon saatettua Agilus-liuosta ei saa sekoittaa muiden liuosten kanssa eikä antaa saman laskimoyhteyden kautta (ks. kohta 6.2).

Liuoksen roiskumista iholle on vältettävä. Jos liuosta joutuu iholle, se on poistettava riittävällä määrällä vettä (ks. kohta 4.4).

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja mahdollinen jäljelle jäänyt käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Agilus 120 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
dantroleeninatriumhemiheptahydraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 120 mg dantroleeninatriumhemiheptahydraattia.
Kun lääke on saatettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää 5,3 mg
dantroleeninatriumhemiheptahydraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää hydroksipropyylibeetadeksia, makrogolia (E1521).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten

6 injektiopulloa
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Hävitä jäljelle jäänyt käyttökuntoon saatettu liuos.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä avaamaton injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Käyttökuntoon saatettu liuos on suojattava valolta. Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Agilus 120 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
dantroleeninatriumhemiheptahydraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen injektiopullo sisältää 120 mg dantroleeninatriumhemiheptahydraattia.
Kun lääke on saatettu käyttökuntoon, yksi millilitra liuosta sisältää 5,3 mg
dantroleeninatriumhemiheptahydraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää hydroksipropyylibeetadeksia, makrogolia (E1521).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Hävitä jäljelle jäänyt käyttökuntoon saatettu liuos.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä avaamaton injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Käyttökuntoon saatettu liuos on suojattava valolta. Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ei oleellinen.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Agilus 120 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten dantroleeninatriumhemiheptahydraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Tätä lääkettä käytetään hätätilanteissa, ja lääkäri on päättänyt, että tarvitset sitä.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Agilus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Agilus-valmistetta
3. Miten Agilus annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Agilus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Agilus on ja mihin sitä käytetään

Agilus sisältää dantroleeninatriumia. Se on lääkeyyppi, jota kutsutaan suoravaikutteiseksi lihasrelaksantiksi. Se kiinnittyy lihassoluissa olevaan kohteeseen ja auttaa kehon lihaksia rentoutumaan, kun ne ovat ylivirittyneessä tilassa.

Yhdessä muiden tukitoimien kanssa tätä lääkettä käytetään pahanlaatuisen hypertermian hoitoon aikuisilla ja kaikenikäisillä lapsilla. Pahanlaatuinen hypertermia on hengenvaarallinen hätätila, jossa kehon luurankolihakset ovat ylivirittyneessä tilassa eivätkä pysty rentoutumaan. Tämä voi aiheuttaa kehon lämpötilan erittäin nopean nousun ja/tai kuona-aineiden kertymisen kehoon (metabolinen asidoosi), mikä voi estää elintärkeitä elimiä toimimasta kunnolla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Agilus-valmistetta

Agilus-valmistetta ei saa antaa

- jos olet allerginen dantroleeninatriumille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Sinulle on todennäköisesti annettu tätä lääkettä ennen kuin luet tämän pakkausselosteen.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, jos

- käytät parhaillaan kohonneen verenpaineen tai rasisurintakivun hoitoon lääkkeitä, joita kutsutaan kalsiumkanavan salpaajiksi. Näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Agilus-valmisteen kanssa voi suurentaa veren kaliumpitoisuutta, mikä voi aiheuttaa epäsäännöllisiä sydänrytmejä tai kyvyttömyyttä liikuttaa joitakin lihaksia.
- epäilet, että lääkettä on läikkynyt ihollesi; se on pestävä pois vedellä.

Maksavaurioita on havaittu potilailla, jotka ovat altistuneet pitkäaikaisesti suun kautta otettavalle dantroleeninatriumille. Kerro lääkärille, jos epäilet että sinulla on maksavaurion oireita (esim. jos ihosi ja silmäsi vaikuttavat kellertäviltä tai sinulla on vatsakipua ja turvotusta).

Muut lääkevalmisteet ja Agilus

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Seuraavat lääkkeet voivat vaikuttaa Agiluksen vaikutustapaan, tai Agilus voi vaikuttaa niiden vaikutustapaan:

- Korkean verenpaineen ja rasisrintakivun hoitoon käytettävät lääkkeet, joita kutsutaan kalsiumkanavan salpaajiksi, kuten verapamiili tai diltiatseemi, voivat saada aikaan sydämen vajaatoiminnan, jos niitä annetaan samanaikaisesti Agilus-valmisteen kanssa (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- Lihaskrelaksantit, kuten vekuroni, tehostavat Agilus-valmisteen lihaksia relaksoivaa vaikutusta, jos niitä annetaan samanaikaisesti.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa, jos mahdollista, ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Raskaus

Agilusta ei käytetä, jos olet raskaana, ellei sitä pidetä välttämättömänä. Agilus-valmisteen antamisen jälkeen kohdun lihakset voivat olla heikot. Jos saat Agilus-valmistetta keisarileikkauksen aikana, vastasyntyneellä lapsellasi voi esiintyä lihasheikkoutta.

Imetys

Älä imetä Agilus-hoidon aikana äläkä 60 tuntiin viimeisen annoksen jälkeen. Kerro lääkärille, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kun sinulle on annettu Agilusta, käsi- ja jalkalihaksesi voivat olla heikot, ja sinulla voi olla myös huimauksen tai pyörrytyksen tunnetta. Nämä vaikutukset voivat kestää jopa 48 tuntia Agilus-valmisteen antamisen jälkeen. Älä aja tai käytä koneita tänä aikana.

Agilus sisältää syklodekstriiniä ja natriumia

Tämä lääke sisältää 3 530 mg hydroksipropyylibeetadeksia (syklodekstriiniä) per injektiopullo, joka vastaa 156,2 mg/ml:aa käyttövalmistusta liuosta.

Kerro lääkärille, jos sinulla on aiemmin ollut ongelmia kuulon kanssa, esim. jos sinulla on alttiutta korvatulehduksille. Joitakin kuulon heikkenemisen tapauksia on havaittu potilailla, joille on annettu hydroksipropyylibeetadeksia muiden sairauksien hoitoon, suuremmilla annoksilla kuin suositelluilla Agilus-valmisteen annoksilla. Tämä kuulon heikkeneminen on yleensä lyhytaikaista ja lievää. Niiden potilaiden kohdalla, jotka tarvitsevat suuria Agilus-annoksia (yli 10 mg/kg), hoito arvioidaan uudelleen tästä riskistä johtuen.

Hydroksipropyylibeetadeksiin mahdollisesti liittyvä riski voi suurentua, jos munuaisesi eivät toimi oikein.

Tämä lääke sisältää 6,9 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä on alle 0,5 % suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

3. Miten Agilus annetaan

Terveydenhuollon ammattilainen antaa tämän injektion sinulle laskimoon. Sinulle annettava Agilus-annos riippuu painostasi. Annos toistetaan 10 minuutin välein, kunnes oireesi paranevat. Jos oireet eivät parane tämän lääkkeen saamisen jälkeen, lääkäri voi arvioida diagnoosisi uudelleen ja harkita muita hoitovaihtoehtoja. Jos tila uusiutuu, terveydenhuollon ammattilainen pistää Agilus-valmistetta uudelleen.

Jos sinulle on annettu liikaa Agilus-valmistetta

Jos olet saanut enemmän Agilus-valmistetta kuin sinun pitäisi, haittavaikutuksia voi esiintyä. Vaikeaa lihasheikkoutta voi esiintyä, mikä voi vaikuttaa hengitykseesi. Lääkäri seuraa tilaasi tarkasti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavat haittavaikutukset on havaittu Agilus-valmisteen vaikuttavan aineen osalta:

Alla mainittujen haittavaikutusten esiintyvyyttä ei tunneta (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Vakavat haittavaikutukset – lääkäri lopettaa Agilus-valmisteen antamisen sinulle välittömästi

- äkillinen, vaikea allerginen reaktio, johon liittyy hengitysvaikeuksia, turvotusta, pyörrytystä, nopea syke, hikoilua ja tajunnan menetystä (anafylaktinen reaktio)

Muut haittavaikutukset

Agilus-valmisteen vaikuttavalla aineella on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- korkea veren kaliumpitoisuus (hyperkalemia), joka voi aiheuttaa väsymystä, lihasheikkoutta, pahoinvointia ja sydämen rytmihäiriöitä
- huimaus, uneliaisuus, kouristuskohtaus, puhevaikeudet (dysartria), päänsärky
- muuttunut näkökyky
- sydämen vajaatoiminta, hidas sydämen syke (bradykardia), nopea sydämen syke (takykardia)
- laskimotulehdus, joka johtaa veritulppaan ja tukokseen (tromboflebiitti)
- hengitysvaikeudet (hengitysvajaus), liian hidas ja pinnallinen hengitys (hengityslama)
- vatsakipu, pahoinvointi (huonovointisuus), oksentelu, suoliston ja mahalaukun verenvuoto, jonka oireena on veren esiintyminen ulosteessa tai oksennuksessa (maha-suolikanavan verenvuoto), ripuli, nielemisvaikeudet (dysfagia)
- silmien ja ihon keltaisuus (keltatauti)*, maksatulehdus (hepatiitti)*, maksan vajaatoiminta, joka voi johtaa kuolemaan*, muutokset maksan toimintaa mittaavissa verikokeissa, tuntemattomasta syystä tai allergisesta reaktiosta johtuva maksasairaus
- kutiava ihottuma (nokkosihottuma), ihon punoitus (eryteema), liikkahikoilu (hyperhidroosi)
- lihasheikkous, väsyneet lihakset
- kidehiukkaset virtsassa (kristalluria)
- heikot supistukset synnytyksen aikana (kohdun hypotonia)
- väsymyksen tunne (uupumus), yleinen heikkous (astenia), pistoskohdan reaktiot

*Näitä haittavaikutuksia havaittiin tilanteissa, joissa dantroleenihoitoa on annettu suun kautta pitkään.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Agilus-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tätä lääkettä säilytetään sairaalassa, ja nämä ohjeet on tarkoitettu vain hoitohenkilökunnalle.

Avaamaton injektiopullo: ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos: Käytä 24 tunnin kuluessa. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on suojattava valolta. Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Vain kertakäyttöön. Hävitä jäljelle jäänyt käyttökuntoon saatettu liuos.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Agilus sisältää

Vaikuttava aine on dantroleeninatriumhemiheptahydraatti.

Yksi injektiopullo sisältää 120 mg dantroleeninatriumhemiheptahydraattia. Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 20 ml:lla injektioneiteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 5,3 mg dantroleeninatriumhemiheptahydraattia.

Muut aineet ovat hydroksipropyylibeetadeksi (syklodekstriini) ja makrogoli (E1521). Ks. kohta 2 ”Agilus sisältää syklodekstriiniä ja natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lasiset injektiopullot, joissa on kumitulppa ja tiiviste ja jotka sisältävät 120 mg keltaoranssia injektiokuiva-ainetta, liuosta varten.

6 tai 10 injektiopullon pahvipakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Annostus ja antotapa

Agilus-hoito on aloitettava heti, kun epäillään pahanlaatuista hypertermiakriisiä, jonka tunnuspiirteitä ovat lihasjäykkyys, metabolinen asidoosi ja/tai nopeasti nouseva kehonlämpö.

Annostus

Agilus on annettava aikuisille ja pediatriksille potilaille nopeasti laskimonsisäisenä injektiona, jonka aloitusannos on 2,5 mg/painokilo.

Niin kauan kuin takykardian, hypoventilaation, jatkuvan liikkahappoisuuden (pH:n ja hiilidioksidin osapaineen [pCO₂:n] seuranta on tarpeen) ja hypertermian tärkeimmät kliiniset oireet jatkuvat, 2,5 mg/kg:n bolusinjektio on toistettava 10 minuutin välein, kunnes fysiologiset ja metaboliset poikkeavuudet paranevat. Jos kumulatiivista 10 mg/kg:n tai tätä suurempaa annosta harkitaan, pahanlaatuisen hypertermian diagnoosia on tarkasteltava uudelleen.

Seuraavassa taulukossa on esimerkkejä annostelusta, joka perustuu välittömästi nopeaa injektiota varten tarvittavan 2,5 mg/kg:n alkuannoksen edellyttämien injektioipullojen määrään:

Taulukko 1: Esimerkkejä annostelusta

Esimerkkejä latausannoksen 2,5 mg/kg annostelusta kehon painon mukaan sekä aikuisille että lapsille				
Valmisteltavien injektioipullojen määrä ^a	Kehon painon vaihteluväli	Esimerkki annostelusuosituksesta		
		Kehon paino	Annettava annos	Annettava määrä ^a
1	Enintään 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	49–96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Alkaen 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aYhden käyttökuntoon saatetun injektioipullon kokonaistilavuus on 22,6 ml.

^bKaikkien kehon painojen osalta aloitusannos ja mahdolliset toistuvat annokset eivät saa ylittää 300 mg:aa, mikä vastaa 2,5:tä injektioipulloa.

Uusiutumisen (toistumisen) hoito

On huomioitava, että pahanlaatuisen hypertermian hypermetaboliset piirteet voivat uusiutua ensimmäisten 24 tunnin sisällä oireiden häviämisestä. Jos tila uusiutuu, Agilus-valmistetta on annettava uudelleen annoksella 2,5 mg/kg 10 minuutin välein, kunnes pahanlaatuisen hypertermian

oireet häviävät uudelleen. Sama ensimmäisen episodin yhteydessä tehtävä metabolisten poikkeavuuksien seuranta ja annosten titraaminen koskee myös uusiutuneen tilan hoitoa.

Pediatriset potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Laskimoon.

Säilytystä, valmistusta ja käsittelyä koskevat erityiset varotoimet

Valmistelu

Jokainen injektiopullo on saatettava käyttökuntoon lisäämällä 20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä ja ravistamalla noin 1 minuutin ajan ennen tarkastamista hiukkasten varalta. Lisäravistelu voi olla tarpeen. Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava keltaoranssia, eikä siinä saa olla hiukkasia. Liuoksen tilavuus käyttökuntoon saatetussa injektiopullossa on 22,6 ml.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen valmiste on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamiseen/käyttökuntoon saattamiseen käytetty menetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa ylittää 24:ää tuntia 25 °C:ssa.

Säilytys

Avaamaton injektiopullo ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatettu liuos on suojattava valolta. Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä.

Käsittely

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Käyttökuntoon saatettua Agilus-liuosta ei saa sekoittaa muiden liuosten kanssa eikä antaa saman laskimoyhteyden kautta.

Liuoksen roiskumista iholle on vältettävä. Jos liuosta joutuu iholle, se on poistettava riittävällä määrällä vettä.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön, ja mahdollinen jäljelle jäänyt käyttökuntoon saatettu liuos on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.