

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Agilus 120 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 120 mg dantrolēna nātrija sāls hemiheptahidrāta (dantrolenum natricum hemiheptahydricum).

Pēc sagatavošanas ar 20 ml ūdens injekcijām katrs šķīduma mililitrs satur 5,3 mg dantrolēna nātrija sāls hemiheptahidrāta.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 3 530 mg hidroksipropilbetadeksa un 6,9 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

Dzeltenīgi oranžs liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Agilus ir paredzēts lietošanai ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanai pieaugušajiem un visu vecumu bērniem kombinācijā ar atbilstošiem atbalsta pasākumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Agilus jāuzsāk, tiklīdz rodas aizdomas par ļaundabīgās hipertermijas krīzi, kas parasti izpaužas ar muskuļu rigiditāti, metabolisko acidozi un/vai strauju ķermeņa temperatūras paaugstināšanos.

Devas

Agilus jāievada ātri intravenozas injekcijas veidā, lietojot sākuma devu 2,5 mg/kg ķermeņa masas pieaugušajiem un bērniem.

Kamēr pastāv galvenie klīniskie simptomi – tahikardija, hipoventilācija, stabila hiperaciditāte (nepieciešams pH un ogļskābās gāzes parciālā spiediena (pCO₂) monitorings) un hipertermija, ik pēc 10 minūtēm jāatkārto 2,5 mg/kg bolus injekcija, līdz uzlabojas fizioloģiskās un metaboliskās novirzes (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja tiek apsvērta kumulatīvās devas – 10 mg/kg vai lielākas devas ievadīšana, atkārtoti jāizvērtē ļaundabīgās hipertermijas diagnoze.

Nākamajā tabulā ir sniegti devu piemēri atkarībā no flakonu skaita, kas nepieciešams sākuma 2,5 mg/kg devai, kas jāievada nekavējoties ātras injekcijas veidā.

1. tabula. Devu piemēri

Devu piemēri atkarībā no ķermeņa masas, lai sasniegtu piesātinošo devu 2,5 mg/kg pieaugušajiem un bērniem				
Sagatavojamo flakonu skaits ^a	Ķermeņa masas diapazons	Ieteicamās devas piemērs		
		Ķermeņa masa	Ievadāmā deva	Ievadāmais tilpums ^a
1	Līdz 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	No 49 kg līdz 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	No 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aViena sagatavota flakona kopējais tilpums ir 22,6 ml

^bJebkādas ķermeņa masas gadījumā sākuma deva un jebkuras atkārtotās devas nedrīkst pārsniegt 300 mg, kas atbilst 2,5 flakoniem.

Atkārtotas epizodes (recidīva) ārstēšana

Jāņem vērā, ka ļaundabīgās hipertermijas hipermetabolisma simptomi var atkārtoties pirmo 24 stundu laikā pēc sākotnējās izzušanas. Atkārtotas epizodes gadījumā Agilus deva 2,5 mg/kg jāievada atkārtoti ik pēc 10 minūtēm, līdz ļaundabīgās hipertermijas simptomi izzūd. Tie paši apsvērumi, kas attiecas uz metabolisma traucējumu monitoringu un devu titrēšanu sākotnējā epizodē, attiecas arī uz recidīva ārstēšanu.

Pediatriskā populācija

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Katrs flakons jāgatavo, pievienojot 20 ml ūdens injekcijām, un flakons jāsakrata, līdz šķīdums ir izšķīdis. Sagatavotais Agilus ir dzeltenīgi oranžs šķīdums ar galīgo tilpumu 22,6 ml.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Agilus lietošana ļaundabīgās hipertermijas krīzes ārstēšanā neaizstāj citus atbalsta pasākumus. Jāturpina dažāda veida individuāli atbalsta pasākumi.

Jāievēro piesardzība, ja parādās hiperkaliēmijas simptomi (muskuļu paralīze, izmaiņas elektrokardiogrammā, bradiaritmijas) vai jau esošas hiperkaliēmijas gadījumā (nieru mazspēja, intoksikācija ar digitāliem preparātiem u. c.), jo pētījumos ar dzīvniekiem ir konstatēta kālija līmeņa paaugstināšanās serumā dantrolēna un verapamila vienlaicīgas lietošanas gadījumā. Agilus un kalcija kanālu blokatoru vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Agilus ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai. Šķīduma augstā pH dēļ (pH 9,5) jāizvairās no ekstravaskulāras injekcijas, jo tā var izraisīt audu nekrozi. Asinsvadu oklūzijas riska dēļ jāizvairās no intraarteriālām injekcijām.

Jāizvairās no šķīduma izšļakstīšanās uz ādas. Ja šķīdums nokļūst uz ādas, tas jānotīra ar pietiekamu daudzumu ūdens (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Dantrolēna terapijas laikā var rasties aknu bojājumi. Par tiem ir ziņots ilgstošas perorālas lietošanas laikā un tie var izraisīt letālu iznākumu.

Palīgvielas

Hidroksipropilbetadekss

Agilus satur 3 530 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrīna) katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 156,2 mg/ml sagatavotā šķīduma. Hidroksipropilbetadekss palielina dantrolēna šķīdību un tādējādi samazina sagatavošanas laiku un šķīduma tilpumu.

Pētījumos ar dzīvniekiem hidroksipropilbetadeksa lietošana bija saistīta ar ototoksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu); un pētījumos, kas veikti citos klīniskos apstākļos, ir konstatēti dzirdes traucējumu gadījumi. Dzirdes traucējumu gadījumi ir novēroti, ja hidroksipropilbetadeksa iedarbības līmeņi ir salīdzināmi ar Agilus ieteicamo devu augstāko diapazonu. Vairumā gadījumu dzirdes traucējumi ir bijuši pārejoši un viegli vai vāji izteikti. Pacientiem, kuriem nepieciešamas lielas Agilus devas (virs 10 mg/kg), diagnoze jāpārskata (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Iespējama dzirdes traucējumu risks var būt īpaši bīstams pacientiem ar palielinātu dzirdes zuduma risku, piemēram, ar atkārtotām/hroniskām ausu infekcijām.

Paredzams, ka Agilus sastāvā esošā hidroksipropilbetadeksa iedarbība palielināsies pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Šiem pacientiem var palielināties ar hidroksipropilbetadeksu saistītie iespējamie riski.

Nātrijs

Šīs zāles satur 6,9 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,345% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Atsevišķu gadījumu ziņojumi un pētījumi ar dzīvniekiem liecina par mijiedarbību starp dantrolēnu un kalcija kanālu blokatoriem, piemēram, verapamilu un diltiazemu, izraisot sirds mazspēju. Agilus un kalcija kanālu blokatoru vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Agilus un nedepolarizējošu mioelaksantu, piemēram, vekuronija, lietošana var pastiprināt to iedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par dantrolēna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pēc intravenozas dantrolēna lietošanas ziņots par pēcdzemdību dzemdes atoniju. Jaundzimušajiem ir aprakstīts arī hipotonijas sindroma risks, ja mātei ķeizargriezienu operācijas laikā intravenozi ievadīts dantrolēns. Dantrolēns šķērso placentu, un to grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku mātei un bērnam.

Barošana ar krūti

Informācija par dantrolēna lietošanu krūts barošanas laikā nav pieejama. Ņemot vērā drošuma profilu, nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim, jo dantrolēns izdalās mātes pienā. Tāpēc Agilus lietošanas laikā barošana ar krūti būtu jāpārtrauc. Ņemot vērā dantrolēna eliminācijas pusperiodu, krūts barošana var atsākt 60 stundas pēc pēdējās devas lietošanas.

Fertilitāte

Dati par dantrolēna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nekonstatēja kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Agilus būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var izraisīt skeleta muskuļu vājumu, reiboni un apreibumu. Tā kā daži no šiem simptomiem var saglabāties līdz 48 stundām, pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Agilus ir skeleta muskuļu relaksants. Visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība pēc intravenozas dantrolēna lietošanas – skeleta muskuļu vājums – ir saistīta ar šo darbības veidu.

Novērotās nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar dantrolēnu un tā zāļu formām akūtai intravenozai lietošanai, kā arī hroniskai iekšķīgai lietošanai. Dažas no uzskaitītajām blakusparādībām var būt arī ļaundabīgās hipertermijas krīzes izraisītas. Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam.

Biežums ir klasificēts šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$);

ļoti reti ($< 1/10\ 000$);

nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

2. tabula. Zāļu izraisīto nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms	Paaugstināta jutība, anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi ^a	Nav zināms	Hiperkaliēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Nav zināms	Reibonis, miegainība, krampji, dizartrijs, galvassāpes
Acu bojājumi	Nav zināms	Redzes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi ^a	Nav zināms	Sirds mazspēja, bradikardija, tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Nav zināms	Tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Nav zināms	Elpošanas mazspēja, elpošanas nomākums
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Nav zināms	Sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, kuņģa un zarnu trakta asiņošana, caureja, disfāģija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Nav zināms	Dzelte ^b , hepatīts ^b , aknu darbības traucējumi, aknu mazspēja, ieskaitot letālu iznākumu ^b , idiosinkrātiskas vai paaugstinātas jutības aknu slimības

Ādas un zemādas audu bojājumi	Nav zināms	Nātrene, eritēma, hiperhidroze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Nav zināms	Muskuļu vājums, muskuļu nogurums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi ^a	Nav zināms	Kristalūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Nav zināms	Dzemes hipotonija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nav zināms	Nogurums, reakcija ievadīšanas vietā, astēnija

^aŠīs nevēlamās blakusparādības novērotas neklīniskajos pētījumos

^bŠīs nevēlamās blakusparādības novērotas ilgstošas perorālas lietošanas gadījumā

Pediātriskā populācija

Paredzams, ka nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem būs tāds pats kā pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ļaundabīga hipertermija ir ārkārtas situācija, kad var būt nepieciešama ātra lielas Agilus devas injekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dantrolēns darbojas kā miorelaksants. Var rasties izteikts muskuļu vājums ar elpošanas nomākumu. Tāpēc nejaušas pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiski un vispārēji uzturoši pasākumi.

Dialīzes nozīme dantrolēna pārdozēšanas gadījumā nav zināma. Dantrolēnam nav specifiska antidota.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: miorelaksanti, tiešas darbības miorelaksanti, ATĶ kods: M03CA01.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Dantrolēns ir skeleta muskuļu relaksants, kas saistās ar rianodīna receptoru-1 (ryanodine receptor-1, RYR1), kavējot kalcija atbrīvošanos no sarkoplazmātiskā tīkla (ST). Dantrolēns neietekmē vai minimāli ietekmē sirds muskuļa kontrakcijas, izņēmums varētu būt lielāku devu lietošana. Lielu intravenozu devu lietošanas gadījumā novēroja pārejošu, nepastāvīgu nomācošu ietekmi uz kuņģa un zarnu trakta gludo muskulatūru.

RYR1 darbojas kā kalcija jonu (Ca^{2+}) kanāls, kas izvietots uz skeleta muskuļu ST un aktivizācijas gadījumā izraisa muskuļa kontrakciju. Pret ļaundabīgo hipertermiju jutīgām personām RYR1 funkciju nevēlami ietekmē tādas vielas kā gaistošie anestēzijas līdzekļi un/vai sukcinilholīns – RYR1 neregulējas, izraisot nekontrolētu Ca^{2+} izdalīšanos no ST. No sarkoplazmātiskā tīkla izdalītā Ca^{2+} pieaugums izraisa ilgstošu muskuļu kontrakciju un pārmērīgu aerobā un anaerobā metabolisma stimulāciju, kuras dēļ palielinās skābekļa un adenoīna trifosfāta patēriņš, rodas metaboliskā acidoze

un izdalās siltums, un, šiem faktoriem kombinējoties, rodas hipermetabolisks stāvoklis un hipertermija. Dantrolēns saistās ar RYR1 un stabilizē to miera stāvokli, tādējādi nomācot Ca^{2+} izdalīšanos no ST un apturot metabolisma kaskādi. Dantrolēna terapija darbojas tikai tad, ja Ca^{2+} vēl nav pilnībā izdalījies no ST, t. i., dantrolēns jālieto pēc iespējas ātrāk un jābūt saglabātai atbilstoši muskuļu perfūzijai.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dantrolēna efektivitāte ir labi pierādīta. Intravenozi lietota dantrolēna zināmo un iespējamo risku novērtējumam ir izmantoti arī pēcreģistrācijas perioda dati. Publicēto pētījumu dati veseliem brīvprātīgajiem apstiprina drošuma datus.

Veselām pie samanas esošām personām (n = 12) muskuļu raustīšanās nomākums stabilizējās 2–3 minūšu laikā pēc atkārtotām intravenozām 0,1 mg/kg dantrolēna bolus devas injekcijām ik pēc 5 minūtēs. Pirms nākamās devas ievadīšanas tas neatjaunojās. Ir pierādīts, ka 2,5 mg/kg deva izraisa maksimālu muskuļu atbildes reakciju.

Agilus klīniskās efektivitātes un drošuma pētījumi nav veikti. Veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem (n = 21) tika veikts 2 daļu, daļēji randomizēts, atklāts vienas devas relatīvās biopieejamības pētījums, kurā Agilus salīdzināja ar 20 mg intravenozi ievadītu dantrolēnu. Pētījumā ziņotās abu zāļu nevēlamās blakusparādības atbilda dantrolēna kā skeleta muskuļu relaksanta zināmajam darbības mehānismam un iepriekš literatūrā publicētajiem datiem.

Publicētajos klīnisko gadījumu aprakstos ātrāka dantrolēna ievadīšana bija saistīta ar labāku iznākumu. Relatīvās biopieejamības pētījumā vidējais laiks, kas bija nepieciešams, lai izšķīdinātu 1 Agilus flakonu (120 mg) un 1 flakonu ar 20 mg intravenozi ievadāmu dantrolēnu, bija attiecīgi 50 sekundes un 90 sekundes.

Laboratorijas simulācijas pētījumā par vispārēju flakona sagatavošanas/ievadīšanas procesu vidējais laiks, kas bija nepieciešams 1 Agilus flakona (120 mg) un 1 flakona ar 20 mg intravenozi ievadāmu dantrolēnu sagatavošanai un ievadīšanai, bija šāds:

- Pieaugušo kanile: attiecīgi 1 minūte un 53 sekundes un 3 minūtes.
- Pediātriskā kanile: attiecīgi 1 minūte un 57 sekundes un 4 minūtes un 2 sekundes.

Tiek lēsts, ka hipertermijas epizode atkārtojās 10–15% ļaundabīgās hipertermijas pacientu, un atkārtosanos biežāk novēro smagos gadījumos, kad sākotnējās reakcijas kontrolei ir nepieciešamas lielākas dantrolēna devas.

Retrospektīvi izvērtējot un analizējot atbilstošus klīnisko gadījumu datus, kas iegūti no 1979. līdz 2020. gadam, konstatēja, ka dantrolēnu ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanai lietoja 116 pieauguši pacienti (18 gadus veci un vecāki). 112 (97%) no šiem pacientiem pēc ārstēšanas izdzīvoja. Terapeitiskās devas mediāna bija 2,4 mg/kg, un lielākajai daļai pacientu (58%) terapeitiskā deva 2,5 mg/kg bija pietiekama, lai izārstētu ļaundabīgās hipertermijas (LH) epizodi. 87% pacientu terapeitiskās devas nepārsniedza 5 mg/kg, un 95% pacientu devas nepārsniedza 10 mg/kg.

Pediātriskā populācija

Retrospektīvi izvērtējot un analizējot atbilstošus klīnisko gadījumu datus, kas iegūti no 1979. līdz 2020. gadam, konstatēja, ka dantrolēnu ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanai lietoja 91 pediātriskais pacients (vecumā no 1 mēneša līdz 18 gadiem). 87 (96%) no šiem pacientiem pēc ārstēšanas izdzīvoja. Terapeitiskās devas mediāna bija līdzīga visās pediātriskajās vecuma grupās, tā bija diapazonā no 2 līdz 3 mg/kg, un lielākajai daļai pacientu (59%) terapeitiskā deva 2,5 mg/kg bija pietiekama, lai izārstētu LH epizodi. 89% pacientu terapeitiskās devas nepārsniedza 5 mg/kg, un 98% pacientu devas nepārsniedza 10 mg/kg.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veselām pie samaņas esošām personām (n = 12) pēc 2,4 mg/kg intravenozas dantrolēna devas lietošanas tika ziņots par maksimālo koncentrāciju asinīs (C_{max}) 4,2 mcg/ml, kas bloķēja līdz 75% skeleta muskuļu kontrakciju. Pacienti ar iespējamu vai apstiprinātu ļaundabīgu hipertermiju (n = 6), kuri profilaktiski saņēma ārstēšanu ar dantrolēnu 2,5 mg/kg intravenozi, ziņotās C_{max} vērtības bija diapazonā no 4,3 līdz 6,5 mcg/ml.

Izkliede

Dantrolēns atgriezeniski saistās ar plazmas albumīnu. *In vitro* pie Agilus koncentrācijas 6 mcg/ml cilvēka plazmā ar proteīniem saistījās 94,9% dantrolēna. Pēc vienreizējas 120 mg intravenozas Agilus devas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem izklijes tilpums bija 49,2 l.

Biotransformācija

Metabolismu aknās nodrošina mikrosomu enzīmi, veicot 5-hidroksilēšanu hidantoīna gredzenā un nitrogrupas reducēšanu līdz amīnam ar turpmāku acetilēšanu. 5-hidroksidantrolēnam ir līdzīga aktivitāte kā primārajai (mātes) vielai, bet acetaminodantrolēnam nepiemīt muskuļus relaksējoša iedarbība.

Eliminācija

Klīniskajā pētījumā, kas veikts veseliem brīvprātīgajiem ar Agilus, dantrolēna eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pēc 60 un 120 mg vienreizējas intravenozas devas ievadīšanas bija 9–11 stundas.

Ekskrēcija notiek galvenokārt caur nierēm un žultsceļiem, un caur nierēm metabolīti izdalās šādā attiecībā, arī ilgstošas lietošanas gadījumā: 79% 5-hidroksidantrolēna, 17% acetilaminodantrolēna un 1–4% neizmainīta dantrolēna. Renālais klīrens (5-OH-dantrolēns) ir diapazonā no 1,8 līdz 7,8 l/h.

Pediatriiskā populācija

Dantrolēna farmakokinētiskais profils, par ko ziņoja vienā klīniskajā pētījumā bērniem, kuri saņēma devu 2,4 mg/kg, bija līdzīgs pieaugušajiem novērotajam profilam. Bērniem (n = 10) vecumā no 2 līdz 7 gadiem, kuriem plānota neliela plānveida operācija, $t_{1/2}$ bija aptuveni 10 stundas. Salīdzinot ar pieaugušo populāciju, netika konstatētas pediatriiskiem pacientiem (jebkuras vecuma grupas) specifiskas drošuma problēmas.

Hidroksipropilbetadekss

Agilus sastāvā esošais hidroksipropilbetadekss tiek izvadīts neizmainītā veidā ar renālo filtrāciju un tīru eliminācijas pusperiodu no 1 līdz 2 stundām, par to ziņots pacientiem ar normālu nieru darbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Subakūta un hroniska toksicitāte

14 dienu ilgā, atkārtotu intravenozu devu pētījumā ar Agilus žurkām tika ievadītas devas 2,5 mg/kg/dienā (73,5 mg/kg/dienā hidroksipropilbetadeksa un 8,3 mg/kg/dienā PEG 3350) un 10 mg/kg/dienā (294,2 mg/kg/dienā hidroksipropilbetadeksa un 33 mg/kg/dienā PEG 3350). Agilus deva, kas neizraisīja nevēlamas blakusparādības (no adverse effect level, NOAEL), bija 2,5 mg/kg/dienā (cilvēkam ekvivalenta dantrolēna deva 0,4 mg/kg/dienā). Iedarbība uz nierēm tika novērota pēc atkārtotas lietošanas grupā, kas lietoja 10 mg/kg/dienā (cilvēkam ekvivalenta dantrolēna deva 1,6 mg/kg/dienā), kā arī kontroles grupā, kas saņēma tādu pašu palīgvielu daudzumu. Tādējādi ietekme uz nierēm bija saistīta ar zināmo hidroksipropilbetadeksa toksicitāti, izraisot vakuolu veidošanos nieru kanāliņu epitēlija šūnās gan žurku tēviņiem, gan mātītēm un palielinot vakuolizētu alveolāro makrofāgu sastopamību žurku tēviņiem, bet tā bija vāji izteikta. Šī ietekme atbilst labi

zināmai, atgriezeniskai vielu grupas iedarbībai, kas saistīta ar palīgvielas hidroksipropilbetadeksa hronisku lietošanu grauzējiem. Šajā pētījumā netika pētītas dzirdes funkcijas/ototoksicitāte.

Hroniskas toksicitātes pētījumos žurkām, suņiem un pētiķiem, 12 mēnešus ilgi lietojot perorālu dantrolēna devu, kas pārsniedza 30 mg/kg/dienā (cilvēkam ekvivalenta deva attiecīgi 4,8, 16,7 un 9,7 mg/kg/dienā), konstatēja augšanas vai ķermeņa masas pieauguma palēnināšanos. Tika novērota hepatotoksiska iedarbība un, iespējams, nieru obstrukcija, kas bija atgriezeniska. Šīs atrades saistība ar akūtu intravenozu dantrolēna lietošanu ļaundabīgās hipertermijas ārstēšanā cilvēkiem nav noteikta.

Mutagenitāte

Dantrolēnam tika konstatēts pozitīvs Eimsa *S. typhimurium* testa rezultāts gan kopā ar aknu metabolisma sistēmu, gan bez tās.

Kancerogenitāte

Līdz 18 mēnešiem ilgi lietojot perorāli dantrolēna nātrija sāli žurkām devās 15, 30 un 60 mg/kg/dienā (cilvēkam ekvivalenta deva attiecīgi 2,4, 4,8 un 9,7 mg/kg/dienā), tika konstatēts labdabīgu aknu limfātisko neoplazmu pieaugums lielākās devas grupā un piena dziedzeru audzēju pieaugums tikai mātītēm.

30 mēnešus ilgā pētījumā *Sprague-Dawley* žurkām perorāli lietojot dantrolēnu, samazinājās laiks līdz piena dziedzeru neoplazmu attīstības brīdim lielākās devas grupā. Žurku mātītēm lielākās devas grupā konstatēja palielinātu aknu limfangiomu un aknu angiosarkomu sastopamību.

30 mēnešus ilgā pētījumā Fischer-344 žurkām samazinājās laiks līdz piena dziedzeru un sēklinieku audzēju attīstības brīdim, kas bija atkarīgs no devas.

Šo datu nozīme īslaicīgas intravenozas dantrolēna lietošanas gadījumā ļaundabīgās hipertermijas ārstēšanā cilvēkiem nav zināma.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti

Pieaugušiem žurku tēviņiem un mātītēm un grūsnām trušu mātītēm dantrolēna perorālo formu lietošana līdz perorālajai devai 45 mg/kg/dienā (cilvēkam ekvivalenta deva attiecīgi 7,3 un 14,5 mg/kg/dienā) neradīja nevēlamu ietekmi uz žurku auglību vai vispārējām reproduktīvajām spējām, bet grūsniem trušiem 45 mg/kg/dienā devas lietošana 6.–18. gestācijas dienā izraisīja biežāku vienpusēju vai divpusēju papildu ribu veidošanos mazuļiem.

Hidroksipropilbetadekss

Hidroksipropilbetadeksam ir konstatēta ototoksiska iedarbība vairākām neklīniskām sugām pēc vienreizējas un atkārtotas subkutānas devas lietošanas. Žurkām (visjutīgākā suga pret hidroksipropilbetadeksa ototoksicitāti) 2 000 mg/kg deva ir tuvu kritiskajai devai, kas izraisa ievērojamu dzirdes zudumu un kohleārus bojājumus pēc subkutānas lietošanas. Deva, kas lielākas par 2 000 mg/kg, izraisa būtiskus matiņu šūnu bojājumus un pilnībā likvidē otoakustiskās emisijas, savukārt mazākas devas salīdzinoši maz ietekmē funkcionālos un strukturālos mērījumus. Literatūras pētījumos nav ziņots par ototoksicitāti žurkām no 500 līdz 1 000 mg/kg devas. Šīs atrades nozīme, novērtējot hidroksipropilbetadeksa ietekmi uz cilvēku, nav skaidra.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hidroksipropilbetadekss
Makrogols (E1521)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc sagatavošanas

Sagatavotais šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā.

Sagatavotais šķīdums jāargā no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C un neatdzesēt.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc flakona atvēršanas un šķīduma sagatavošanas ir pierādīta 24 stundas 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotās zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atvēršanas/sagatavošanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pēc atvēršanas atbildīgs ir lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 25 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērtam flakonam nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla flakons ar gumijas aizbāzni un noslēgu.

Iepakojuma lielumi: 6 vai 10 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrā flakonā jāpievieno 20 ml ūdens injekcijām un jākrata aptuveni 1 minūti, pēc tam jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu. Kratīšanu var būt nepieciešams turpināt. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzeltenīgi oranžā krāsā un bez daļiņām. Sagatavotā šķīduma tilpums lakonā ir 22,6 ml.

Sagatavoto Agilus šķīdumu nedrīkst sajaukt ar citiem šķīdumiem vai ievadīt, izmantojot to pašu venozo pieeju (skatīt 6.2. apakšpunktu).

Jāizvairās no šķīduma izšļakstīšanās uz ādas. Ja šķīdums nokļūst uz ādas, tas jānofīra ar pietiekamu daudzumu ūdens (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai, un atlikušais sagatavotais šķīdums ir jāiznīcina. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Agilus 120 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
dantrolenum natricum hemiheptahydricum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 120 mg dantrolēna nātrija sāls hemiheptahidrāta.
Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 5,3 mg dantrolēna nātrija sāls hemiheptahidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur: hidroksipropilbetadekss, makrogols (E1521).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

6 flakoni

10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neizlietotais sagatavotais šķīdums jāiznīcina.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt neatvērto flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Sagatavotais šķīdums jāsargā no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C un neatdzesēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Agilus 120 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
dantrolenum natricum hemiheptahydricum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 120 mg dantrolēna nātrija sāls hemiheptahidrāta
Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 5,3 mg dantrolēna nātrija sāls hemiheptahidrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur: hidroksipropilbetadekss, makrogols (E1521).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neizlietotais sagatavotais šķīdums jāiznīcina.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt neatvērto flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Sagatavotais šķīdums jāsargā no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C un neatdzesēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nav piemērojams.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Agilus 120 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai dantrolenum natrium hemiheptahydricum

Uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Šīs zāles tiek lietotas ārkārtas situācijās, un ārsts izlemj, vai Jums tās ir nepieciešamas.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Agilus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Agilus ievadīšanas
3. Kā Agilus tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Agilus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Agilus un kādam nolūkam to lieto

Agilus satur dantrolēna nātrija sāli. Tas ir zāļu veids, ko sauc par tiešas darbības muskuļu relaksantu. Tas piesaistās mērķim muskuļu šūnās un palīdz ķermeņa muskuļiem atslābināties, kad tie ir pārāk uzbudināti.

Kopā ar citiem atbalsta pasākumiem šīs zāles izmanto ļaundabīgas hipertermijas ārstēšanai pieaugušajiem un visu vecumu bērniem. Ļaundabīgā hipertermija ir dzīvībai bīstams ārkārtas stāvoklis, kad ķermeņa skeleta muskuļi ir pārāk uzbudināti un nespēj atslābināties. Tā var izraisīt ļoti strauju ķermeņa temperatūras paaugstināšanos un/vai vielmaiņas gala produktu uzkrāšanos organismā (metabolisko acidozi), kas var pārtraukt dzīvībai svarīgo orgānu pareizu darbību.

2. Kas Jums jāzina pirms Agilus ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Agilus

- ja Jums ir alerģija pret dantrolēna nātrija sāli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iespējams, ka šīs zāles Jums jau ir ievadītas pirms šīs lietošanas instrukcijas izlasīšanas.

Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jūs pašlaik lietojat zāles paaugstināta asinsspiediena vai stenokardijas ārstēšanai, ko sauc par “kalcija kanālu blokatoriem”. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar Agilus, var palielināties kālija daudzums asinīs, kas var izraisīt neregulāru sirds darbību vai nespēju pakustināt dažus muskuļus;
- ja Jums šķiet, ka uz ādas ir izlijušas zāles, tās ir jānomazgā ar ūdeni.

Pacienti, kuri ilgstoši iekšķīgi lietoja dantrolēna nātrija sāli, tika konstatēti aknu bojājumi. Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums ir aknu bojājuma pazīmes (piemēram, ja āda un acis izskatās dzeltenīgas vai Jums ir sāpes vēderā un tā apjoma palielināšanās).

Citas zāles un Agilus

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Turpmāk norādītās zāles var ietekmēt Agilus darbību vai Agilus var ietekmēt to darbību:

- zāles paaugstināta asinsspiediena un stenokardijas ārstēšanai, ko sauc par “kalcija kanālu blokatoriem”, piemēram, verapamils vai diltiazems, var izraisīt sirds mazspēju, ja to lieto vienlaicīgi ar Agilus (skatīt punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”);
- muskuļu relaksanti, piemēram, vekuronijns, var pastiprināt Agilus muskuļu relaksējošo iedarbību vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, ja iespējams, pastāstiet to ārstam vai medmāsai.

Grūtniecība

Agilus nelietos, ja Jūs esat grūtniece, ja vien to neuzskatīs par nepieciešamu. Pēc Agilus lietošanas dzemdes muskuļi var atslābināties. Ja Agilus Jums ievadīs ķeizargrieziena laikā, Jūsu bērnam var rasties muskuļu vājums.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Agilus lietošanas laikā vai 60 stundas pēc pēdējās devas lietošanas. Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc Agilus lietošanas Jūsu roku un kāju muskuļi var būt vāji, un Jums var būt arī reiboņa vai apreibuma sajūta. Šī iedarbība var ilgt līdz 48 stundām pēc Agilus lietošanas. Šajā laikā nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Agilus satur ciklodekstrīnu un nātriju

Šīs zāles satur 3 530 mg hidroksipropilbetadeksa (ciklodekstrīna) katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 156,2 mg/ml sagatavotā šķīduma.

Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš ir bijuši dzirdes traucējumi, piemēram, ja Jums ir nosliece uz ausu infekcijām. Dzirdes traucējumi ir konstatēti pacientiem, kuriem citu slimību ārstēšanai tiek ievadīts hidroksipropilbetadekss, pārsniedzot ieteicamās Agilus devas. Šie dzirdes traucējumi parasti ir īslaicīgi un viegli. Pacientiem, kuriem nepieciešamas lielas Agilus devas (virs 10 mg/kg), šī riska dēļ ārstēšana tiks pārskatīta.

Ar hidroksipropilbetadeksa lietošanu saistītais iespējamais risks var palielināties, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi.

Šīs zāles satur 6,9 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir mazāk nekā 0,5% no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā Agilus tiek ievadīts

Šo injekciju Jums ievadīs veselības aprūpes speciālists vēnā. Jūsu Agilus deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Devas ievadīšanu atkārtos ik pēc 10 minūtēm, līdz simptomi uzlabosies. Ja pēc zāļu

saņemšanas simptomi neuzlabojas, ārsts var pārskatīt Jūsu diagnozi un apsvērt alternatīvas ārstēšanas iespējas. Ja Jums simptomi atkārtosies, veselības aprūpes speciālists atkārtoti injicēs Agilus.

Ja Jums ievadīts pārāk daudz Agilus

Ja esat saņēmis Agilus vairāk nekā noteikts, var rasties blakusparādības. Var rasties izteikts muskuļu vājums, kas var ietekmēt elpošanu. Ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot Agilus aktīvo vielu, novērotas šādas blakusparādības.

Turpmāk minēto blakusparādību biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Nopietnas blakusparādības – ārsts nekavējoties pārtrauks Agilus ievadišanu

- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija ar apgrūtinātu elpošanu, pietūkums, apreibums, paātrināta sirdsdarbība, svīšana un samaņas zudums (anafilaktiska reakcija)

Citas blakusparādības

Lietojot Agilus aktīvo vielu, novērotas šādas blakusparādības:

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- augsts kālija līmenis asinīs (hiperkaliēmija), kas var izraisīt nogurumu, muskuļu vājumu, sliktu dūšu un sirds ritma traucējumus;
- reibonis, miegainība, krampju lēkme, apgrūtināta runāšana (dizartrijs), galvassāpes;
- redzes traucējumi;
- sirds mazspēja, lēna sirdsdarbība (bradikardija), ātra sirdsdarbība (tahikardija);
- vēnas iekaisums, kas izraisa asins recekļa veidošanos un nosprostošumu (tromboflebīts);
- apgrūtināta elpošana (elpošanas mazspēja), pārāk lēna un sekla elpošana (elpošanas nomākums);
- sāpes vēderā, slikta dūša (nelabums), vemšana, zarnu un kuņģa asiņošana ar asinīm izkārnījumos vai atvērtajās masās (kuņģa un zarnu trakta asiņošana), caureja, apgrūtināta rīšana (disfāģija);
- dzeltenīgi acu baltumi un āda (dzelte)*, aknu iekaisums (hepatīts)*, aknu mazspēja, kas var būt letāla*, aknu darbības rādītāju izmaiņas asins analīzēs, aknu slimība, kuru izraisījusi alerģiska reakcija vai nezināms iemesls;
- niezoši izsitumi (nātrene), ādas apsārtums (eritēma), pārmērīga svīšana (hiperhidroze);
- muskuļu vājums, muskuļu nogurums;
- sāļu kristālu daļiņas urīnā (kristalūrija);
- vājas kontrakcijas dzemdību laikā (dzemdes hipotonija);
- noguruma sajūta (nespēks), vispārējs vājums (astēnija), reakcijas injekcijas vietā.

*Šīs blakusparādības novērotas ilgstošas iekšķīgas dantrolēna lietošanas gadījumā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām

arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Agilus

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīs zāles tiks uzglabātas slimnīcā, un šīs instrukcijas ir paredzētas tikai veselības aprūpes personālam.

Neatvērts flakons: nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavots šķīdums: izlietot 24 stundu laikā. Sagatavotais šķīdums jāsargā no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C un neatdzēsēt.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un flakonu ārējās kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais sagatavotais šķīdums jāiznīcina.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Agilus satur

Aktīvā viela ir dantrolēna nātrija sāls hemiheptahidrāts.

Viens flakons satur 120 mg dantrolēna nātrija sāls hemiheptahidrāta. Pēc sagatavošanas ar 20 ml ūdens injekcijām katrs šķīduma mililitrs satur 5,3 mg dantrolēna nātrija sāls hemiheptahidrāta.

Citas sastāvdaļas ir hidroksipropilbetadekss (ciklodekstrīns) un makrogols (E1521). Skatīt punktu "Agilus satur ciklodekstrīnu un nātriju".

Agilus ārējais izskats un iepakojums

Stikla flakoni, kas satur 120 mg dzeltenīgi oranža pulvera injekciju šķīduma pagatavošanai, noslēgti ar gumijas aizbāzni un noslēgti.

Kastīte ar 6 vai 10 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Agilus jāuzsāk, tiklīdz rodas aizdomas par ļaundabīgās hipertermijas krīzi, kas parasti izpaužas ar muskuļu rigiditāti, metabolisko acidozi un/vai strauju ķermeņa temperatūras paaugstināšanos.

Devas

Agilus jāievada ātri intravenozas injekcijas veidā, lietojot sākuma devu 2,5 mg/kg ķermeņa masas pieaugušajiem un bērniem.

Kamēr pastāv galvenie klīniskie simptomi – tahikardija, hipoventilācija, stabila hiperaciditāte (nepieciešams pH un ogļskābās gāzes parciālā spiediena (pCO₂) monitorings) un hipertermija, ik pēc 10 minūtēm jāatkārto 2,5 mg/kg bolus injekcija, līdz uzlabojas fizioloģiskās un metaboliskās novirzes. Ja tiek apsvērta kumulatīvās devas – 10 mg/kg vai lielākas devas ievadīšana, atkārtoti jāizvērtē ļaundabīgās hipertermijas diagnoze.

Nākamajā tabulā ir sniegti devu piemēri atkarībā no flakonu skaita, kas nepieciešams sākuma 2,5 mg/kg devai, kas jāievada nekavējoties ātras injekcijas veidā.

1. tabula. Devu piemēri

Devu piemēri atkarībā no ķermeņa masas, lai sasniegtu piesātināšo devu 2,5 mg/kg pieaugušajiem un bērniem				
Sagatavojamo flakonu skaits ^a	Ķermeņa masas diapazons	Ieteicamās devas piemērs		
		Ķermeņa masa	Ievadāmā deva	Ievadāmais tilpums ^a
1	Līdz 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	No 49 kg līdz 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	No 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aViena sagatavota flakona kopējais tilpums ir 22,6 ml.

^bJebkādas ķermeņa masas gadījumā sākuma deva un jebkuras atkārtotas devas nedrīkst pārsniegt 300 mg, kas atbilst 2,5 flakoniem.

Atkārtotas epizodes (recidīva) ārstēšana

Jāņem vērā, ka ļaundabīgās hipertermijas hipermetabolisma simptomi var atkārtoties pirmo 24 stundu laikā pēc sākotnējās izzušanas. Atkārtotas epizodes gadījumā Agilus deva 2,5 mg/kg jāievada atkārtoti ik pēc 10 minūtēs, līdz ļaundabīgās hipertermijas simptomi izzūd. Tie paši apsvērumi, kas attiecas uz metabolisma traucējumu monitoringu un devu titrēšanu sākotnējā epizodē, attiecas arī uz recidīva ārstēšanu.

Pediatriskā populācija

Devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Īpaši uzglabāšanas, sagatavošanas un lietošanas norādījumi

Sagatavošana

Katrā flakonā jāpievieno 20 ml ūdens injekcijām un jākrata aptuveni 1 minūti, pēc tam jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu. Kratīšanu var būt nepieciešams turpināt. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzeltenīgi oranžā krāsā un bez daļiņām. Sagatavotā šķīduma tilpums flakonā ir 22,6 ml.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc flakona atvēršanas un šķīduma sagatavošanas ir pierādīta 24 stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģijas viedokļa sagatavotās zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atvēršanas/sagatavošanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pēc atvēršanas iatbildīgs ir lietotājs, un tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas 25 °C temperatūrā.

Uzglabāšana

Neatvērtam flakonam nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotais šķīdums jāargā no gaismas. Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C un neatdzesēt.

Lietošana

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Sagatavoto Agilus šķīdumu nedrīkst sajaukt ar citiem šķīdumiem vai ievadīt, izmantojot to pašu venozo pieeju.

Jāizvairās no šķīduma izšļakstīšanās uz ādas. Ja šķīdums nokļūst uz ādas, tas jānotīra ar pietiekamu daudzumu ūdens.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai, un atlikušais sagatavotais šķīdums ir jāiznīcina. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.