

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agilus 120 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 120 mg dantrolenu sodowego 3,5-wodnego.

Po rekonstytucji w 20 ml wody do wstrzykiwań każdy mililitr roztworu zawiera 5,3 mg dantrolenu sodowego 3,5-wodnego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 3 530 mg hydroksypropylobetadeksu i 6,9 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Żółtopomarańczowy liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

W połączeniu z odpowiednimi środkami wspomagającymi produkt leczniczy Agilus jest wskazany do stosowania w leczeniu hipertermii złośliwej u dorosłych i dzieci w każdym wieku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Agilus należy rozpocząć natychmiast po podejrzeniu epizodu hipertermii złośliwej charakteryzującego się sztywnością mięśni, kwasicią metaboliczną i (lub) szybko rosnącą temperaturą ciała.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Agilus należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym w dawce początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

W przypadku utrzymywania się głównych objawów klinicznych, takich jak tachykardia, hipowentylacja, utrzymująca się nadkwaśność [wymagane monitorowanie pH i ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (pCO_2)] i hipertermia, wstrzyknięcie w bolusie dawki wynoszącej 2,5 mg/kg mc. należy powtarzać co 10 minut do czasu ustąpienia zaburzeń fizjologicznych i metabolicznych (patrz punkt 5.1). Jeśli rozważa się podanie dawki skumulowanej wynoszącej 10 mg/kg mc. lub większej, należy ponownie ocenić rozpoznanie hipertermii złośliwej.

W poniższej tabeli przedstawiono przykłady dawkowania w oparciu o liczbę fiolek potrzebnych do uzyskania dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg mc., wymaganej do podania w szybkim wstrzyknięciu:

Tabela 1. Przykłady dawkowania

Przykłady dawkowania w zależności od masy ciała, aby uzyskać dawkę nasycającą wynoszącą 2,5 mg/kg mc. zarówno u osób dorosłych, jak i dzieci				
Liczba fiolek do przygotowania^a	Zakres masy ciała	Przykładowe zalecenia dotyczące dawkowania		
		Masa ciała	Dawka do podania	Objętość do podania^a
1	Do 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	Od 49 kg do 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Od 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aCałkowita objętość jednej fiołki po rekonstytucji wynosi 22,6 ml.

^bDla każdej masy ciała dawka początkowa i dawki powtarzane nie powinny przekraczać 300 mg, co odpowiada 2,5 fiołki.

Leczenie nawrotów

Należy mieć na uwadze, że hipermetaboliczne objawy hipertermii złośliwej mogą nawrócić w ciągu pierwszych 24 godzin po początkowym ustąpieniu. W przypadku nawrotu objawów należy ponownie zastosować produkt leczniczy Agilus w dawce 2,5 mg/kg mc. podawanej co 10 minut, aż do ponownego ustąpienia objawów hipertermii złośliwej. Te same kwestie dotyczące monitorowania zaburzeń metabolicznych i modyfikacji dawki w pierwszym epizodzie należy mieć na uwadze podczas leczenia nawrotu choroby.

Dzieci i młodzież

Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Sposób podawania

Do stosowania dożylnego.

Każdą fiołkę należy przygotować, dodając 20 ml wody do wstrzykiwań i potrząsając fiołką aż do rozpuszczenia roztworu. Produkt leczniczy Agilus po rekonstytucji to żółtopomarańczowy roztwór o końcowej objętości 22,6 ml.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Agilus w leczeniu epizodu hipertermii złośliwej nie zastępuje innych środków wspomagających. Należy kontynuować ich stosowanie w sposób indywidualny, w różnych postaciach.

Należy zachować ostrożność w przypadku wystąpienia objawów hiperkaliemii (porażenie mięśni, zmiany w elektrokardiogramie, bradykardia) lub w przypadku istniejącej wcześniej hiperkaliemii (niewydolność nerek, zatrucie naparstnicą itp.), ponieważ w badaniach na zwierzętach podczas

jednoczesnego podawania dantrolenu i werapamilu obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Agilus i blokerów kanałów wapniowych (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Agilus jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Ze względu na wysoką wartość pH roztworu (pH 9,5) należy unikać wstrzykiwania pozanaczyniowego, ponieważ może to prowadzić do martwicy tkanek. Ze względu na ryzyko niedrożności naczyń krwionośnych należy unikać wstrzykiwania dotętniczego.

Należy unikać rozlania roztworu na skórę. Jeżeli roztwór dostanie się na skórę, należy go usunąć odpowiednią ilością wody (patrz punkt 6.6).

Podczas leczenia dantrolenem może dojść do uszkodzenia wątroby. Przypadki takiego uszkodzenia, które może prowadzić do zgonu, obserwowano podczas długotrwałego podawania doustnego.

Substancje pomocnicze

Hydroksypropylobetadeks

Produkt leczniczy Agilus zawiera 3 530 mg hydroksypropylobetadeksu (cyklodekstryny) w każdej fiołce, co odpowiada 156,2 mg/ml w roztworze po rekonstytucji. Hydroksypropylobetadeks zwiększa rozpuszczalność dantrolenu, a tym samym skraca czas przygotowania i zmniejsza objętość płynu.

W badaniach na zwierzętach podawanie hydroksypropylobetadeksu było związane z ototoksycznością (patrz punkt 5.3), a w badaniach przeprowadzonych w innych warunkach klinicznych obserwowano przypadki uszkodzenia słuchu. Przy poziomach ekspozycji na hydroksypropylobetadeks porównywalnych z wyższym zakresem zalecanych dawek produktu leczniczego Agilus obserwowano przypadki uszkodzenia słuchu. W większości przypadków uszkodzenie słuchu jest przemijające, a jego nasilenie mieści się w zakresie od niewielkiego do łagodnego. W przypadku pacjentów wymagających dużych dawek produktu leczniczego Agilus (powyżej 10 mg/kg) należy ponownie ocenić rozpoznanie (patrz punkt 4.2).

Potencjalne ryzyko uszkodzenia słuchu może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z podwyższonym ryzykiem ubytkiem słuchu, np. w przypadku występowania nawracającego/przewlekłego zakażenia ucha.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy spodziewać się wyższej ekspozycji na hydroksypropylobetadeks zawarty w produkcie leczniczym Agilus. Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem hydroksypropylobetadeksu może być większe u tych pacjentów.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 6,9 mg sodu na fiołkę, co odpowiada 0,345% zalecanego przez Światową Organizację Zdrowia maksymalnego dziennego spożycia wynoszącego 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pojedyncze opisy przypadków i badania na zwierzętach wskazują na interakcję pomiędzy dantrolenem i blokerami kanałów wapniowych, takimi jak werapamil i diltiazem, objawiającą się niewydolnością serca. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Agilus i blokerów kanałów wapniowych (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Agilus z niedepolaryzującymi lekami zwiotczającymi mięśnie, takimi jak wekuronium, może nasilać ich działanie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania dantrolenu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Zgłaszano przypadki poporodowej atonii macicy po dożylnym leczeniu dantrolemem. Opisywano także ryzyko wystąpienia zespołu dziecka wiotkiego u noworodków w przypadku dożylnego podawania dantrolenu matce podczas cięcia cesarskiego. Dantrolen przenika przez łożysko i należy go stosować w czasie ciąży wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści dla matki i dziecka przewyższają możliwe ryzyko.

Karmienie piersią

Nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania dantrolenu podczas karmienia piersią. Zgodnie z profilem bezpieczeństwa nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią, ponieważ dantrolen przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego podczas leczenia produktem leczniczym Agilus należy przerwać karmienie piersią. W oparciu o okres półtrwania dantrolenu w fazie eliminacji, karmienie piersią można wznowić po 60 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki.

Płodność

Dane dotyczące wpływu dantrolenu na płodność u ludzi nie są dostępne. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano żadnego niepożądanego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Agilus wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ może powodować osłabienie mięśni szkieletowych, zawroty głowy i uczucie pustki w głowie. Ponieważ niektóre z tych objawów mogą utrzymywać się do 48 godzin, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Produkt leczniczy Agilus jest lekiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe. Najczęściej zgłaszane działanie niepożądane po dożylnym podaniu dantrolenu, czyli osłabienie mięśni szkieletowych, jest związane z tym mechanizmem działania.

Zaobserwowane działania niepożądane są związane z dantrolemem i jego postaciami do stosowania dożylnie w przypadkach nagłych oraz doustnie w przypadkach przewlekłych. Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być również konsekwencją samego epizodu hipertermii złośliwej. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów zgodnie z ich częstością występowania.

Częstość występowania definiuje się następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Tabela 2: Działania niepożądane leku

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ^a	Nieznana	Hiperkaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Nieznana	Zawroty głowy, senność, drgawki, dyzartria, ból głowy
Zaburzenia oka	Nieznana	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca ^a	Nieznana	Niewydolność serca, bradykardia, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Nieznana	Zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana	Niewydolność oddechowa, depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieznana	Ból brzucha, nudności, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka, dysfagia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Żółtaczkab, zapalenie wątrobyb, nieprawidłowa czynność wątroby, niewydolność wątroby, w tym zakończona zgonemb, uszkodzenie wątroby w wyniku reakcji idiosynkratycznej lub nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Pokrzywka, rumień, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Oslabienie mięśni, zmęczenie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych ^a	Nieznana	Krystaluria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Hipotonia macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Zmęczenie, reakcja w miejscu podania, astenia

^aPrzedstawione działania niepożądane zaobserwowano w badaniach przedklinicznych.

^bPrzedstawione działania niepożądane obserwowano podczas długotrwałego leczenia doustnego.

Dzieci i młodzież

Należy spodziewać się takiej samej częstości występowania, rodzaju i stopnia nasilenia działań niepożądanych u dzieci, jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Hipertermia złośliwa to stan nagły, w którym może być konieczne podanie szybkiego wstrzyknięcia dużej dawki produktu leczniczego Agilus (patrz punkt 4.2).

Dantrolen działa jako środek zwiotczający mięśnie. Może wystąpić poważne osłabienie mięśni i wynikająca z tego depresja oddechowa. Dlatego w przypadku przypadkowego przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające i leczenie objawowe.

Znaczenie dializy w leczeniu przedawkowania dantrolenu nie jest znane. Nie istnieje żadne swoiste antidotum dla dantrolenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zwiotczające mięśnie działające bezpośrednio, kod ATC: M03CA01.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Dantrolen jest środkiem zwiotczającym mięśnie szkieletowe, który wiąże się z receptorem rianodynowym 1 (ang. ryanodine receptor-1, RYR1), hamując uwalnianie wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej (ang. sarcoplasmic reticulum, SR). Dantrolen wywiera niewielki lub zerowy wpływ na skurcz mięśnia sercowego, poza możliwym wpływem większych dawek. W przypadku dożylnego podawania wysokich dawek obserwowano przemijający, niespójny wpływ depresyjny na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego.

RYR1 działa jako kanał jonów wapnia (Ca^{2+}), który znajduje się na SR mięśnia szkieletowego i po aktywacji prowadzi do skurczu mięśni. U osób podatnych na hipertermię złośliwą aktywność RYR1 zostaje zakłócona przez czynniki wyzwalające, takie jak wziewne środki znieczulające i/lub sukcyńlocholina, i nie ulega repolaryzacji, co prowadzi do nieuregulowanego uwalniania Ca^{2+} z SR. Konsekwentny wzrost sarkoplazmatycznych jonów Ca^{2+} powoduje trwały skurcz mięśni i nadmierną stymulację metabolizmu tlenowego i beztlenowego, skutkujące zwiększonym zużyciem tlenu i adenozyntrifosforanu, kwasica metaboliczną i wytwarzaniem ciepła, co w połączeniu wywołuje stan hipermetaboliczny i prowadzi do rozwoju hipertermii. Dantrolen wiąże się z RYR1 i stabilizuje jego stan spoczynkowy, hamując w ten sposób uwalnianie jonów Ca^{2+} z SR i zatrzymując kaskadę metaboliczną. Leczenie dantrolem może zadziałać tylko wtedy, gdy jony Ca^{2+} nie zostały jeszcze całkowicie uwolnione z SR, co oznacza, że dantrolen należy zastosować możliwie jak najwcześniej, przy odpowiednim zapewnieniu perfuzji mięśni.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność dantrolenu jest dobrze poznana. Ocena znanych i potencjalnych zagrożeń związanych z dożylnym podawaniem dantrolenu opiera się również na danych dotyczących ekspozycji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dostarczają opublikowane badania z udziałem zdrowych ochotników.

Stwierdzono, że u przytomnych zdrowych osób ($n = 12$) obniżenie napięcia skurczowego mięśni stabilizuje się w ciągu 2-3 minut po wielokrotnym, powtarzanym co 5 minut, bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) dantrolenu w dawce 0,1 mg/kg mc. Nie zaobserwowano ustąpienia przed kolejną dawką. Wykazano, że podanie dawki 2,5 mg/kg mc. powoduje reakcję na maksymalną dawkę w mięśniach.

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Agilus. Dwuczęściowe, częściowo randomizowane badanie prowadzone metodą otwartej próby, z zastosowaniem pojedynczej dawki, oceniające względną dostępność biologiczną produktu leczniczego Agilus w porównaniu z dantrolem podawanym dożylnie w dawce 20 mg przeprowadzono z udziałem zdrowych dorosłych ochotników ($n = 21$). Działania niepożądane zgłoszone w badaniu dla obu produktów były zgodne ze znanym mechanizmem działania dantrolenu jako środka zwiotczającego mięśnie szkieletowe oraz z działaniami opisywanymi dotychczas w literaturze.

W opublikowanych seriach przypadków odnotowano, że szybsze podanie dantrolenu koreluje z lepszymi wynikami. W badaniu oceniającym względną dostępność biologiczną średni czas potrzebny do rekonstrukcji 1 fiołki produktu leczniczego Agilus (120 mg) i 1 fiołki zawierającej 20 mg dantrolenu do stosowania dożylnego wynosił odpowiednio 50 sekund i 90 sekund.

W badaniu symulacyjnym przeprowadzonym w warunkach laboratoryjnych dotyczącym całego procesu przygotowania/podawania fiołki średni czas potrzebny na przygotowanie i podanie 1 fiołki produktu leczniczego Agilus (120 mg) i 1 fiołki zawierającej 20 mg dantrolenu do stosowania dożylnego był następujący:

- kaniula dla dorosłych: odpowiednio 1 minuta i 53 sekundy oraz 3 minuty;
- kaniula dla dzieci i młodzieży: odpowiednio 1 minuta i 57 sekund oraz 4 minuty i 2 sekundy.

Szacuje się, że nawrót objawów występuje u 10-15% pacjentów z hipertermią złośliwą i jest bardziej prawdopodobny w ciężkich przypadkach, gdy do opanowania początkowej reakcji wymagane są większe dawki dantrolenu.

Na podstawie danych z retrospektywnego przeglądu i analizy studiów przypadków zawierających odpowiednie dane z lat 1979-2020, 116 dorosłych pacjentów (w wieku co najmniej 18 lat) otrzymywało dantrolen w leczeniu hipertermii złośliwej. Zgłoszono, że spośród tych pacjentów 112 (97%) przeżyło. Mediana podanej dawki terapeutycznej wyniosła 2,4 mg/kg mc., a u większości pacjentów (58%) dawka terapeutyczna wynosząca 2,5 mg/kg mc. była wystarczająca do wyleczenia epizodu hipertermii złośliwej (MH). U 87% pacjentów dawki terapeutyczne nie przekraczały 5 mg/kg mc., a u 95% pacjentów dawki nie przekraczały 10 mg/kg mc.

Dzieci i młodzież

Na podstawie danych z retrospektywnego przeglądu i analizy studiów przypadków zawierających odpowiednie dane z lat 1979-2020, 91 pacjentów pediatrycznych (w wieku < 1 miesiąca do 18 lat) otrzymywało dantrolen w leczeniu hipertermii złośliwej. Zgłoszono, że spośród tych pacjentów 87 (96%) przeżyło. Mediana podanej dawki terapeutycznej była podobna dla wszystkich pediatrycznych grup wiekowych i wynosiła od 2 do 3 mg/kg mc., a u większości pacjentów (59%) dawka terapeutyczna wynosząca 2,5 mg/kg mc. była wystarczająca do wyleczenia epizodu hipertermii złośliwej. U 89% pacjentów dawki terapeutyczne nie przekraczały 5 mg/kg mc., a u 98% pacjentów dawki nie przekraczały 10 mg/kg mc.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U przytomnych zdrowych osób (n = 12) po dożylnym podaniu dantrolenu w dawce 2,4 mg/kg mc. maksymalne stężenie we krwi pełnej (C_{max}) wyniosło 4,2 µg/ml i skutkowało zahamowaniem do 75% skurczu mięśni szkieletowych. U pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym rozpoznaniem hipertermii złośliwej (n = 6), którzy otrzymywali dantrolen w dożylnych dawce 2,5 mg/kg mc. w ramach profilaktyki, zgłaszane wartości C_{max} mieściły się w zakresie od 4,3 do 6,5 µg/ml.

Dystrybucja

Dantrolen wiąże się odwracalnie z albuminami osocza. W warunkach *in vitro* dantrolen wiązał się z białkami osocza w zakresie 94,9% przy stężeniu wynoszącym 6 µg/ml produktu leczniczego Agilus. Po podaniu pojedynczej dożylnych dawki produktu leczniczego Agilus wynoszącej 120 mg zdrowym ochotnikom objętość dystrybucji wyniosła 49,2 l.

Metabolizm

Metabolizm w wątrobie odbywa się za pośrednictwem enzymów mikrosomalnych zarówno poprzez 5-hydroksylację pierścienia hydantoiny, jak i poprzez redukcję grupy nitrowej do grupy aminowej, a następnie acetylację. 5-hydroksydantrolen ma działanie podobne do substancji macierzystej, natomiast acetamino-dantrolen nie wykazuje żadnego działania zwiotczającego mięśnie.

Eliminacja

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników otrzymujących produkt leczniczy Agilus okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) dantrolenu wynosił od 9 do 11 godzin po podaniu pojedynczych dawek dożylnych 60 oraz 120 mg.

Wydalanie odbywa się głównie przez nerki i drogi żółciowe, przy czym nawet przy długotrwałym stosowaniu wydalanie przez nerki zachodzi w proporcji 79% 5-hydroksydantrolenu, 17% acetyloamino-dantrolenu i 1 do 4% dantrolenu w postaci niezmienionej. Klirens nerkowy (5-OH-dantrolen) wynosi od 1,8 do 7,8 l/h.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny dantrolenu zgłoszony w jednym badaniu klinicznym z udziałem dzieci, u których zastosowano dawkę wynoszącą 2,4 mg/kg mc., był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych. Okres półtrwania leku ($t_{1/2}$) wynosił około 10 godzin u dzieci ($n = 10$) w wieku od 2 do 7 lat, które miały zostać poddane drobnemu planowemu zabiegowi chirurgicznemu. Nie zidentyfikowano żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem specyficznych dla dzieci i młodzieży (żadnej grupy wiekowej) w porównaniu z populacją osób dorosłych.

Hydroksypropylobetadeks

Hydroksypropylobetadeks, składnik produktu leczniczego Agilus, jest usuwany w postaci niezmienionej przez filtrację nerkową, a jego okres półtrwania wynosi od 1 do 2 godzin u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność podostra i przewlekła

Przeprowadzono 14-dniowe badanie toksyczności po wielokrotnym, dożylnym podaniu produktu leczniczego Agilus szczurom w dawkach 2,5 mg/kg mc./dobę (73,5 mg/kg mc./dobę hydroksypropylobetadeksu i 8,3 mg/kg mc./dobę PEG 3350) i 10 mg/kg mc./dobę (294,2 mg/kg mc./dobę hydroksypropylobetadeksu i 33 mg/kg mc./dobę PEG 3350). Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. no observed adverse effect level, NOAEL) dla produktu leczniczego Agilus wynosił 2,5 mg/kg mc./dobę (dawka dantrolenu równoważna u ludzi wynosi 0,4 mg/kg mc./dobę). Wpływ na nerki obserwowano po wielokrotnym podaniu w grupie leczonej dawką 10 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna dantrolenu u ludzi wynosi 1,6 mg/kg mc./dobę), jak również w grupie kontrolnej otrzymującej tę samą objętość substancji pomocniczych. Zatem wpływ na nerki powiązано ze znaną toksycznością hydroksypropylobetadeksu wobec zwakuolizowanych komórek nabłonka kanalików nerkowych zarówno u samców, jak i samic szczurów oraz zwiększoną częstością występowania zwakuolizowanych makrofagów pęcherzykowych u samców szczurów, jednak stopień ten był niski. Wpływ ten jest zgodny z dobrze ustalonym, odwracalnym efektem klasowym związanym ze stosowaniem substancji pomocniczej hydroksypropylobetadeksu podczas przewlekłego podawania gryzoniom. W tym badaniu nie badano funkcji słuchowych/ototoksyczności.

W badaniach toksyczności przewlekłej na szczurach, psach i małpach doustne podawanie dantrolenu w dawce większej niż 30 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna u ludzi wynosi odpowiednio 4,8; 16,7 i 9,7 mg/kg mc./dobę) przez 12 miesięcy prowadziło do ograniczenia wzrostu lub przyrostu masy ciała. Obserwowano działanie hepatotoksyczne i prawdopodobną niedrożność nerek. Działania te były odwracalne. Nie określono znaczenia tych wyników wobec dożylnego podawania dantrolenu w przypadkach nagłych w leczeniu hipertermii złośliwej u ludzi.

Mutagenność

Dantrolen dał pozytywne wyniki w teście Ames z wykorzystaniem szczepu *Salmonella typhimurium* zarówno przy braku, jak i w obecności układu metabolizującego z frakcji wątroby.

Rakotwórczość

Stosowanie dawek dietetycznych dantrolenu sodowego u szczurów na poziomie 15, 30 i 60 mg/kg mc./dobę (równoważna dawka dla człowieka wynosi odpowiednio 2,4; 4,8 i 9,7 mg/kg mc./dobę) przez okres do 18 miesięcy skutkowało wzrostem częstości występowania łagodnych nowotworów limfatycznych wątroby przy najwyższych dawkach oraz wzrostem częstości występowania guzów sutka u samic.

W 30-miesięcznym badaniu na szczurach Sprague-Dawley karmionych dantrolem stosowanie najwyższego poziomu dawki powodowało skrócenie czasu do wystąpienia nowotworów sutka. Samice szczurów otrzymujące najwyższy poziom dawki wykazały zwiększoną częstość występowania naczynek chłonnych wątroby i naczynekomięsaków wątroby.

W 30-miesięcznym badaniu na szczurach Fischer-344 zaobserwowano zależne od dawki skrócenie czasu do wystąpienia nowotworów sutka i jąder.

Nie określono znaczenia tych danych wobec krótkotrwałego dożylnego stosowania dantrolenu w leczeniu hipertermii złośliwej u ludzi.

Toksyczność reprodukcyjna

U dorosłych samców i samic szczurów oraz ciężarnych samic królików stosowanie dantrolenu w postaciach doustnych aż do osiągnięcia doustnej dawki wynoszącej 45 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna u ludzi wynosi odpowiednio 7,3 i 14,5 mg/kg mc./dobę) nie prowadziło do wystąpienia żadnych działań niepożądanych w zakresie płodności lub ogólnej zdolności rozrodczej szczurów, jednak podawanie dawek wynoszących 45 mg/kg mc./dobę w dniach 6.-18. ciężarnym królikom prowadziło do zwiększonego tworzenia się dodatkowych żeber jednostronnie lub obustronnie u młodych.

Hydroksypropylobetadeks

Istnieją dowody na ototoksyczność wywołaną hydroksypropylobetadeksem u kilku gatunków nieklinicznych po jednorazowym i wielokrotnym podaniu podskórnym. U szczurów (gatunek najbardziej wrażliwy na ototoksyczność hydroksypropylobetadeksu) dawka 2 000 mg/kg mc. jest bliska dawce krytycznej powodującej znaczną utratę słuchu i uszkodzenie ślimaka po podaniu podskórnym. Dawki większe niż 2 000 mg/kg mc. powodują znaczne uszkodzenia komórek rzeszatyh i całkowicie eliminują otoemisję akustyczne produktów zniekształceń, podczas gdy niższe dawki mają stosunkowo niewielki wpływ na parametry funkcjonalne i strukturalne. W badaniach literaturowych nie stwierdzono ototoksyczności u szczurów w przypadku dawek od 500 do 1 000 mg/kg mc. Znaczenie tych ustaleń dla ekspozycji na hydroksypropylobetadeks u ludzi nie jest jasne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropylobetadeks
Makrogol (E1521)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po rekonstytucji

Roztwór po rekonstytucji należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Roztwór po rekonstytucji należy chronić przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Nie przechowywać w lodówce.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową produktu po rekonstytucji przez 24 godziny w temperaturze 25 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób otwarcia/rekonstytucji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt po rekonstytucji należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Czas nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 25 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania nieotwartej fiolki.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z gumowym korkiem i uszczelnieniem.

Opakowania zawierają 6 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każdą fiolkę należy poddać rekonstytucji, dodając 20 ml wody do wstrzykiwań i wstrząsając przez około 1 minutę, a następnie obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych. Konieczne może być ponowne wstrząśnięcie. Roztwór po rekonstytucji powinien mieć żółtopomarańczową barwę i nie zawierać cząstek stałych. Objętość roztworu w fiolce po rekonstytucji wynosi 22,6 ml.

Roztworu produktu leczniczego Agilus po rekonstytucji nie należy mieszać z innymi roztworami ani podawać przez ten sam dostęp żylny (patrz punkt 6.2).

Należy unikać rozlania roztworu na skórę. Jeżeli roztwór dostanie się na skórę, należy go usunąć odpowiednią ilością wody (patrz punkt 4.4).

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, a wszelkie pozostałości po rekonstytucji należy wyrzucić. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(-Y)
ODPOWIEDZIALNY/ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY/ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego/wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agilus 120 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
dantrolen sodowy 3,5-wodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera 120 mg dantrolenu sodowego 3,5-wodnego.
Po rekonstytucji każdy mililitr roztworu zawiera 5,3 mg dantrolenu sodowego 3,5-wodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: hydroksypropylobetadeks, makrogol (E1521).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

6 fiolek

10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji.
Tylko do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyrzucić wszelkie pozostałości przygotowanego roztworu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać nieotwartą fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Roztwór po rekonstytucji należy chronić przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Nie przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agilus 120 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
dantrolen sodowy 3,5-wodny

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka zawiera 120 mg dantrolenu sodowego 3,5-wodnego.
Po rekonstytucji każdy mililitr roztworu zawiera 5,3 mg dantrolenu sodowego 3,5-wodnego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera: hydroksypropylobetadeks, makrogol (E1521).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji.
Tylko do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Wyrzucić wszelkie pozostałości przygotowanego roztworu.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać nieotwartą fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór po rekonstytucji należy chronić przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Nie przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nie dotyczy.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Agilus 120 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dantrolen sodowy 3,5-wodny

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Lek ten stosuje się w sytuacjach nagłych i w przypadku, gdy lekarz uzna, że jest on potrzebny.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Agilus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Agilus
3. Jak przyjmować lek Agilus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Agilus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Agilus i w jakim celu się go stosuje

Lek Agilus zawiera dantrolen sodowy. Jest to rodzaj leku zwany bezpośrednio działającym lekiem zwiotczającym mięśnie. Przyłącza się do celu w komórkach mięśniowych i pomaga mięśniom ciała rozluźnić się, gdy zostaną nadmiernie pobudzone.

W połączeniu z innymi środkami wspomagającymi lek ten jest wskazany do stosowania w leczeniu hipertermii złośliwej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w każdym wieku. Hipertermia złośliwa to zagrażający życiu stan nagły, w którym mięśnie szkieletowe ciała są nadmiernie pobudzone i nie są w stanie się rozluźnić. Może to powodować bardzo szybki wzrost temperatury ciała i (lub) gromadzenie się w organizmie produktów przemiany materii (kwasica metaboliczna), co może uniemożliwić prawidłową pracę ważnych narządów.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Agilus

Kiedy nie przyjmować leku Agilus

- jeśli pacjent ma uczulenie na dantrolen sodowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek ten prawdopodobnie został podany przed zapoznaniem się przez pacjenta z niniejszą ulotką.

Należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pacjent obecnie przyjmuje leki na nadciśnienie lub dławicę piersiową zwane „blokerami kanałów wapniowych”. Przyjmowanie tych leków jednocześnie z lekiem Agilus może zwiększyć ilość potasu we krwi, co może prowadzić do wystąpienia zaburzeń rytmu serca lub niemożności poruszania niektórymi mięśniami.
- jeśli pacjent podejrzewa, że doszło do rozlania leku na skórę – lek należy usunąć z użyciem wody.

U pacjentów narażonych na długotrwałe doustne stosowanie dantrolenu sodowego obserwowano uszkodzenie wątroby. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent uważa, że ma objawy uszkodzenia wątroby (np. jeśli skóra i oczy wydają się żółtawe lub występuje ból i obrzęk brzucha).

Lek Agilus a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Następujące leki mogą wpływać na działanie leku Agilus lub lek Agilus może wpływać na ich działanie:

- leki na nadciśnienie tętnicze i dławicę piersiową zwane „blokerami kanałów wapniowych”, takie jak werapamil lub diltiazem, mogą powodować niewydolność serca, jeśli podawane są jednocześnie z lekiem Agilus (zobacz ostrzeżenia i środki ostrożności);
- leki zwiotczające mięśnie, takie jak wekuronium, mogą nasilać działanie zwiotczające mięśnie leku Agilus, jeśli są podawane w tym samym czasie.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarzki przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Leku Agilus nie stosuje się u pacjentek w ciąży, chyba że zostanie to uznane za konieczne. Po podaniu leku Agilus mięśnie macicy mogą być osłabione. Jeśli pacjentka otrzyma lek Agilus podczas cięcia cesarskiego, u noworodka może wystąpić osłabienie mięśni.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Agilus ani przez 60 godzin po przyjęciu ostatniej dawki. Jeśli pacjentka karmi piersią, należy poinformować o tym fakcie lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Po przyjęciu leku Agilus mięśnie dłoni i nóg mogą być osłabione. Mogą także wystąpić zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie. Działania te mogą utrzymywać się do 48 godzin po przyjęciu leku Agilus. W tym czasie nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Agilus zawiera cyklodekstrynę i sól

Lek ten zawiera 3 530 mg hydroksypropylobetadeksu (cyklodekstryny) w każdej fiołce, co odpowiada 156,2 mg/ml w roztworze po rekonstytucji.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta w przeszłości występowały zaburzenia słuchu, np. jeśli pacjent ma skłonność do zakażeń ucha. U pacjentów, którym podano hydroksypropylobetadeks z powodu innych schorzeń, w dawkach większych niż zalecane w przypadku leku Agilus, obserwowano przypadki zaburzenia słuchu. Takie zaburzenie słuchu jest na ogół krótkotrwałe i łagodne. W przypadku pacjentów wymagających dużych dawek leku Agilus (powyżej 10 mg/kg mc.) leczenie zostanie ponownie ocenione ze względu na to ryzyko.

Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem hydroksypropylobetadeksu może wzrosnąć, jeśli nerki nie działają prawidłowo.

Ten lek zawiera 6,9 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Stanowi to mniej niż 0,5% zalecanego maksymalnego dobowego spożycia sodu w diecie dla osoby dorosłej.

3. Jak przyjmować lek Agilus

Lek ten jest podawany pacjentowi przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego w postaci wstrzyknięcia do żyły. Podawana dawka leku Agilus zależy od masy ciała pacjenta. Podanie dawki powtarza się co 10 minut, aż do momentu ustąpienia objawów. Jeśli objawy nie ustąpią po przyjęciu leku, lekarz może zweryfikować rozpoznanie i rozważyć inne metody leczenia.

W przypadku nawrotu objawów osoba należąca do fachowego personelu medycznego ponownie wykona wstrzyknięcie leku Agilus.

Jeśli podano za dużo leku Agilus

W przypadku otrzymania większej niż zalecana dawki leku Agilus mogą wystąpić działania niepożądane. Może wystąpić poważne osłabienie mięśni, które może mieć wpływ na oddychanie. Lekarz będzie uważnie monitorował stan pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania substancji czynnej leku Agilus zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Częstość występowania poniższych działań niepożądanych nie jest znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Ciężkie działania niepożądane – lekarz natychmiast przerwie podawanie leku Agilus

- nagła, ciężka reakcja alergiczna z trudnościami w oddychaniu, obrzękiem, zawrotami głowy, szybkim biciem serca, poceniem się i utratą przytomności (reakcja anafilaktyczna)

Inne działania niepożądane

Podczas stosowania substancji czynnej leku Agilus zaobserwowano następujące działania niepożądane:

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- wysokie stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia), które może powodować zmęczenie, osłabienie mięśni, nudności i zaburzenia rytmu serca
- zawroty głowy, senność, drgawki, trudności w mówieniu (dyszartria), bóle głowy
- zaburzenia widzenia
- niewydolność serca, spowolnienie akcji serca (bradykardia), szybkie bicie serca (tachykardia)
- zapalenie żyły prowadzące do powstania zakrzepu krwi i zablokowania przepływu (zakrzepowe zapalenie żył)
- trudności w oddychaniu (niewydolność oddechowa), zbyt powolny i płytki oddech (depresja oddechowa)
- bóle brzucha, nudności (mdłości), wymioty, krwawienie w jelitach i żołądka z towarzyszącą obecnością krwi w stolcu lub wymiocinach (krwotok z przewodu pokarmowego), biegunka, trudności w połykaniu (dysfagia)
- zażółcenie oczu i skóry (żółtaczka), * zapalenie wątroby, * niewydolność wątroby, która może prowadzić do zgonu, * zmiany w wynikach badań laboratoryjnych krwi oceniających czynność wątroby, choroba wątroby o nieznanym przyczynie lub w wyniku reakcji alergicznej
- swędząca wysypka (pokrzywka), zaczerwienienie skóry (rumień), nadmierna potliwość

- osłabienie mięśni, zmęczenie mięśni
- obecność kryształów w moczu (krystaluria)
- słabe skurcze podczas porodu (hipotonia macicy)
- uczucie zmęczenia (wyczerpania), ogólne osłabienie (astenia), reakcje w miejscu wstrzyknięcia

*Wymienione działania niepożądane obserwowano w sytuacjach, gdy dantrolen był stosowany doustnie przez długi czas.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Agilus

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Ten lek będzie przechowywany w szpitalu, a niniejsza instrukcja przeznaczona jest wyłącznie dla personelu medycznego.

Nieotwarta fiolka: brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania. Przechowywać fiolkę w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Roztwór po rekonstytucji: zużyć w ciągu 24 godzin. Roztwór po rekonstytucji należy chronić przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Nie przechowywać w lodówce.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym fiolek po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Tylko do jednorazowego użytku. Wyrzucić wszelkie pozostałości przygotowanego roztworu.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Agilus

Substancją czynną leku jest dantrolen sodowy 3,5-wodny.

Jedna fiolka zawiera 120 mg dantrolenu sodowego 3,5-wodnego. Po rekonstytucji w 20 ml wody do wstrzykiwań, każdy mililitr roztworu zawiera 5,3 mg dantrolenu sodowego 3,5-wodnego.

Pozostałe składniki to hydroksypropylobetadeks (cyklodekstryna) i makrogol (E1521). Patrz punkt 2 „Lek Agilus zawiera cyklodekstrynę i sól”.

Jak wygląda lek Agilus i co zawiera opakowanie

Fiolki szklane z gumowym korkiem i uszczelnieniem, zawierające 120 mg żółtopomarańczowego proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Pudełko zawierające 6 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Agilus należy rozpocząć natychmiast po podejrzeniu epizodu hipertermii złośliwej charakteryzującego się sztywnością mięśni, kwasicy metaboliczną i (lub) szybko rosnącą temperaturą ciała.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Agilus należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym w dawce początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg masy ciała u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

W przypadku utrzymywania się głównych objawów klinicznych, takich jak tachykardia, hipowentylacja, utrzymująca się nadkwaśność [wymagane monitorowanie pH i ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (pCO₂)] i hipertermia, wstrzyknięcie w bolusie dawki wynoszącej 2,5 mg/kg mc. należy powtarzać co 10 minut do czasu ustąpienia zaburzeń fizjologicznych i metabolicznych. Jeśli rozważy się podanie dawki skumulowanej wynoszącej 10 mg/kg mc. lub większej, należy ponownie ocenić rozpoznanie hipertermii złośliwej.

W poniższej tabeli przedstawiono przykłady dawkowania w oparciu o liczbę fiolek potrzebnych do uzyskania dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg mc., wymaganej do podania w szybkim wstrzyknięciu:

Tabela 1: Przykłady dawkowania

Przykłady dawkowania w zależności od masy ciała, aby uzyskać dawkę nasycającą wynoszącą 2,5 mg/kg mc. zarówno u osób dorosłych, jak i dzieci				
Liczba fiolek do przygotowania ^a	Zakres masy ciała	Przykładowe zalecenia dotyczące dawkowania		
		Masa ciała	Dawka do podania	Objętość do podania ^a
1	Do 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	Od 49 kg do 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml

3	Od 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aCałkowita objętość jednej fiołki po rekonstytucji wynosi 22,6 ml

^bDla każdej masy ciała dawka początkowa i dawki powtarzane nie powinny przekraczać 300 mg, co odpowiada 2,5 fiołki.

Leczenie nawrotów

Należy mieć na uwadze, że hipermetaboliczne objawy hipertermii złośliwej mogą nawrócić w ciągu pierwszych 24 godzin po początkowym ustąpieniu. W przypadku nawrotu objawów należy ponownie zastosować produkt leczniczy Agilus w dawce 2,5 mg/kg mc. podawanej co 10 minut, aż do ponownego ustąpienia objawów hipertermii złośliwej. Te same kwestie dotyczące monitorowania zaburzeń metabolicznych i modyfikacji dawki w pierwszym epizodzie należy mieć na uwadze podczas leczenia nawrotu choroby.

Dzieci i młodzież

Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Sposób podawania

Do stosowania dożylnego.

Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania, przygotowania i obchodzenia się

Przygotowanie

Każdą fiołkę należy poddać rekonstytucji, dodając 20 ml wody do wstrzykiwań i wstrząsając przez około 1 minutę, a następnie obejrzeć pod kątem obecności cząstek stałych. Konieczne może być ponowne wstrząśnięcie. Roztwór po rekonstytucji powinien mieć żółtopomarańczową barwę i nie zawierać cząstek stałych. Objętość roztworu w fiołce po rekonstytucji wynosi 22,6 ml.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową produktu po rekonstytucji przez 24 godziny w temperaturze 25 °C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób otwarcia/rekonstytucji nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt po rekonstytucji należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik. Czas nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 25 °C.

Przechowywanie

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania nieotwartej fiołki. Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór po rekonstytucji należy chronić przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Nie przechowywać w lodówce.

Obchodzenie się z produktem

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Roztworu produktu leczniczego Agilus po rekonstytucji nie należy mieszać z innymi roztworami ani podawać przez ten sam dostęp żylny.

Należy unikać rozlania roztworu na skórę. Jeżeli roztwór dostanie się na skórę, należy go usunąć odpowiednią ilością wody.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, a wszelkie pozostałości po rekonstytucji należy wyrzucić. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.