

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Agilus 120 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Dantrolen-Natrium-3,5-Hydrat.

Nach Rekonstitution mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder Milliliter Lösung 5,3 mg Dantrolen-Natrium-3,5-Hydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 3 530 mg Hydroxypropylbetadex und 6,9 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Gelb-orangefarbenes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Agilus wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern jeden Alters in Kombination mit geeigneten unterstützenden Maßnahmen zur Behandlung der malignen Hyperthermie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Agilus sollte beginnen, sobald eine maligne Hyperthermie-Krise vermutet wird, d. h. bei charakteristischer Muskelsteifigkeit, metabolischer Azidose und/oder schnell steigender Körpertemperatur.

Dosierung

Agilus soll mittels zügiger intravenöser Bolusinjektion in einer anfänglichen Dosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten angewendet werden.

Solange die klinischen Leitsymptome wie Tachykardie, Hypoventilation, anhaltende Hyperazidität (Überwachung von pH und Partialdruck des Kohlendioxids (pCO_2) erforderlich) und Hyperthermie bestehen, sollte die Bolusinjektion von 2,5 mg/kg alle 10 Minuten wiederholt werden, bis sich die physiologischen und metabolischen Werte bessern (siehe Abschnitt 5.1). Wenn eine kumulative Dosis von 10 mg/kg oder darüber in Betracht gezogen wird, sollte die Diagnose einer malignen Hyperthermie erneut überprüft werden.

Die folgende Tabelle enthält Beispiele für eine Dosierung auf der Grundlage der Anzahl der Durchstechflaschen, die für die erste Dosis von 2,5 mg/kg benötigt werden, und die sofort durch Bolusinjektion angewendet werden muss:

Tabelle 1: Dosierungsbeispiele

Dosierungsbeispiele nach Körpergewicht für eine Aufsättigungsdoxis von 2,5 mg/kg bei Erwachsenen und Kindern				
Anzahl der vorzubereitenden Durchstechflaschen ^a	Körpergewicht (Spanne)	Beispielhafte Dosierungsempfehlung		
		Körpergewicht	Zu verabreichende Dosis	Anzuwendendes Volumen ^a
1	Bis zu 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	Von 49 kg bis 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Ab 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aDas Gesamtvolumen einer rekonstituierten Durchstechflasche beträgt 22,6 ml.

^bFür alle Körpergewichte sollte die Initialdosis und alle wiederholten Dosen 300 mg, entsprechend 2,5 Durchstechflaschen, nicht überschreiten.

Behandlung eines Rezidivs (Wiederauftretens)

Es ist zu beachten, dass die hypermetabolischen Symptome der malignen Hyperthermie innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem ursprünglichen Abklingen wieder auftreten können. Bei einem Rezidiv sollte Agilus in einer Dosis von 2,5 mg/kg alle 10 Minuten erneut gegeben werden, bis sich die Symptome der malignen Hyperthermie wieder zurückbilden. Für die Behandlung eines Re-

zidivs gelten die gleichen Maßgaben wie für die Überwachung metabolischer Werte und für die Dosistitration bei einer erstmalig auftretenden Episode.

Kinder und Jugendliche

Keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Jede Durchstechflasche muss durch Zugabe von 20 ml Wasser für Injektionszwecke vorbereitet und so lange geschüttelt werden, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Rekonstituiertes Agilus ist eine gelb-orangefarbene Lösung mit einem Endvolumen von 22,6 ml.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Agilus zur Behandlung einer malignen Hyperthermie-Krise stellt keinen Ersatz für andere unterstützende Maßnahmen dar. Diese müssen in ihren verschiedenen Formen individuell weitergeführt werden.

Vorsicht ist geboten bei Auftreten von Hyperkaliämie-Symptomen (Muskellähmung, Veränderungen des Elektrokardiogramms, bradykarde Arrhythmien) oder bei vorbestehender Hyperkaliämie (Niereninsuffizienz, Digitalis-Intoxikation etc.), da in Tierstudien aufgrund der gleichzeitigen Anwendung von Dantrolen mit Verapamil eine Erhöhung des Serumkaliums nachgewiesen wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Agilus und Calciumkanalblockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Agilus ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Aufgrund des hohen pH-Werts der Lösung (pH 9,5) muss eine extravasale Injektion unbedingt vermieden werden, da es anderenfalls zu Gewebsnekrosen kommen kann. Wegen des Risikos eines Gefäßverschlusses müssen intraarterielle Injektionen vermieden werden.

Kontakt der Lösung mit der Haut ist zu vermeiden. Falls die Lösung auf die Haut gelangt, muss sie mit ausreichend Wasser entfernt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Während einer Dantrolen-Therapie kann es zu Leberschäden kommen. Dies wurde bei längerer, oraler Anwendung beobachtet und kann tödlich verlaufen.

Sonstige Bestandteile

Hydroxypropylbetadex

Agilus enthält 3 530 mg Hydroxypropylbetadex (ein Cyclodextrin) pro Durchstechflasche, dies entspricht 156,2 mg/ml in der rekonstituierten Lösung. Hydroxypropylbetadex erhöht die Löslichkeit von Dantrolen und reduziert dadurch die Zubereitungszeit und das Flüssigkeitsvolumen.

Hydroxypropylbetadex wurde in tierexperimentellen Studien mit Ototoxizität in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 5.3), und Fälle von Hörstörungen wurden in Studien in anderen klinischen Bereichen beobachtet. Bei Hydroxypropylbetadex-Expositionswerten, die mit dem höheren Bereich der empfohlenen Agilus-Dosen vergleichbar sind, wurden Fälle von Hörstörungen beobachtet. In den meisten Fällen war die Hörstörung vorübergehend und leicht bis mittelschwer. Bei Patienten, die hohe Agilus-Dosen (über 10 mg/kg) benötigen, sollte die Diagnose noch einmal überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2).

Das potenzielle Risiko einer Hörstörung kann bei Patienten mit erhöhtem Hörverlustrisiko, z. B. wiederkehrenden/chronischen Ohrinfektionen, besonders bedenklich sein.

Es wird erwartet, dass die Hydroxypropylbetadex-Exposition durch Agilus bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höher ist. Die potenziellen Risiken von Hydroxypropylbetadex können bei diesen Patienten höher sein.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 6,9 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,345 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einzelne Fallberichte und tierexperimentelle Studien deuten auf eine Wechselwirkung zwischen Dantrolen und Calciumkanalblockern wie Verapamil und Diltiazem in Form von Herzinsuffizienz hin. Die gleichzeitige Anwendung von Agilus und Calciumkanalblockern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Agilus mit nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien, wie Vecuronium, kann deren Wirkung verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dantrolen bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Nach intravenöser Anwendung von Dantrolen wurde über eine postpartale uterine Atonie berichtet. Das Risiko eines Floppy-Infant-Syndroms bei Neugeborenen wurde auch beschrieben, wenn bei der Mutter während eines Kaiserschnitts Dantrolen intravenös angewendet wurde. Dantrolen passiert die Plazenta und darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für Mutter und Kind überwiegt.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Dantrolen während der Stillzeit vor. Auf Grundlage seines Sicherheitsprofils kann ein Risiko für gestillte Kinder nicht ausgeschlossen werden, da Dantrolen in die Muttermilch abgegeben wird. Das Stillen soll daher während der Anwendung von Agilus unterbrochen werden. Auf Grundlage der Eliminationshalbwertszeit von Dantrolen kann 60 Stunden nach der letzten Dosis wieder mit dem Stillen begonnen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Dantrolen auf die Fertilität beim Menschen vor. In Tierstudien wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Agilus hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es zu Skelettmuskelschwäche, Schwindelgefühl und Benommenheit führen kann. Da einige dieser Symptome bis zu 48 Stunden andauern können, dürfen die Patienten kein Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Agilus ist ein Skelettmuskelrelaxans. Das am häufigsten gemeldete unerwünschte Ereignis in Zusammenhang mit der intravenösen Anwendung von Dantrolen, die Skelettmuskelschwäche, hängt mit dessen Wirkmechanismus zusammen.

Die beobachteten Nebenwirkungen stehen in Zusammenhang mit Dantrolen und seinen Formulierungen zur akuten, intravenösen und chronischen, oralen Anwendung. Einige der aufgeführten Nebenwirkungen können auch als Folge der zugrunde liegenden malignen Hyperthermie-Krise beobachtet werden. Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt.

Die Häufigkeit ist wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)

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

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Tabelle 2: Liste der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ^a	Nicht bekannt	Hyperkaliämie
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Schwindelgefühl, Somnolenz, Krampfanfall, Dysarthrie, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Nicht bekannt	Sehbeeinträchtigungen
Herzerkrankungen ^a	Nicht bekannt	Herzinsuffizienz, Bradykardie, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Respiratorische Insuffizienz, Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Diarröh, Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Ikterus ^b , Hepatitis ^b , Leberfunktion anomalo, Leberversagen einschließlich tödlichem Ausgang ^b , Leberdiosynkrasie oder -überempfindlichkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Urtikaria, Erythem, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Nicht bekannt	Muskelschwäche, Muskelermüdung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^a	Nicht bekannt	Kristallurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Uterine Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Fatigue, Reaktion an der Verabreichungsstelle, Asthenie

^aDiese Nebenwirkungen wurden in nicht-klinischen Studien beobachtet.

^bDiese Nebenwirkungen wurden bei chronischer, oraler Behandlung beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Maligne Hyperthermie ist eine Notfallsituation, in der eine schnelle Injektion einer hohen Dosis von Agilus erforderlich sein kann (siehe Abschnitt 4.2).

Dantrolen wirkt als Muskelrelaxans. Es kann zu schwerer Muskelschwäche mit daraus resultierender Atemdepression kommen. Daher sollten im Falle einer versehentlichen Überdosierung symptomatische und allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Der Nutzen der Dialyse bei Überdosierung von Dantrolen ist nicht bekannt. Es gibt kein spezifisches Antidot für Dantrolen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxanzien, direkt wirkende Mittel; ATC-Code: M03CA01.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Dantrolen ist ein Skelettmuskelrelaxans, das an den Ryanodin-Rezeptor-1 (RYR1) bindet und die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) unterdrückt. Dantrolen hat keine oder nur geringe Auswirkungen auf die Kontraktion des Herzmuskel, außer möglicherweise bei höheren Dosen. Bei hohen intravenösen Dosen wurde eine vorübergehende, inkonsistente depressive Wirkung auf die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltrakts beobachtet.

RYR1 fungiert als Calciumionenkanal (Ca^{2+}), der sich im SR des Skelettmuskels befindet und bei Aktivierung zur Muskelkontraktion führt. Bei Personen, die für maligne Hyperthermie anfällig sind, ist die RYR1-Funktion durch Auslöser wie Inhalationsanästhetika und/oder Succinylcholin gestört und wird nicht repolarisiert, was zu einer unregulierten Freisetzung von Ca^{2+} aus dem SR führt. Der daraus resultierende Anstieg des sarkoplasmatischen Ca^{2+} bewirkt eine anhaltende Muskelkontraktion und eine übermäßige Stimulierung des aeroben und anaeroben Stoffwechsels, was zu einem erhöhten Verbrauch an Sauerstoff und Adenosintriphosphat, einer metabolischen Azidose und einer Wärmeentwicklung führt, die zusammen einen hypermetabolischen Zustand und Hyperthermie zur Folge haben. Dantrolen bindet an den RYR1 und stabilisiert dessen Ruhezustand, wodurch die Freisetzung von Ca^{2+} aus dem SR unterdrückt und die Stoffwechselkaskade gestoppt wird. Die Dantrolen-Therapie kann nur wirken, wenn Ca^{2+} noch nicht vollständig aus dem SR entleert ist, d. h. Dantrolen sollte so früh wie möglich angewendet werden, sofern die Muskel-durchblutung noch ausreichend gewährleistet ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Dantrolen ist gut belegt. Die Bewertung der bekannten und potenziellen Risiken von intravenösem Dantrolen stützt sich auch auf Expositionssdaten nach dem Inverkehrbringen. Veröffentlichte Studien bei gesunden Probanden liefern unterstützende Sicherheitsdaten.

Bei wachen, gesunden Probanden (n = 12) stabilisierte sich der Spannungsrückgang der Muskelzuckung innerhalb von 2–3 Minuten nach wiederholter intravenöser Bolusdosen von 0,1 mg/kg Dantrolen alle 5 Minuten. Es gab keine Erholung vor der nächsten Dosis. Eine Dosis von 2,5 mg/kg führt nachweislich zu einer maximalen Reaktion im Muskel.

Es wurden keine klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Agilus durchgeführt. Es wurde eine 2-teilige, teilrandomisierte, offene Einzeldosis-Studie zur relativen Bioverfügbarkeit von Agilus im Vergleich mit 20 mg intravenös angewendetem Dantrolen bei gesunden erwachsenen Probanden durchgeführt (n = 21). Die in der Studie für beide Arzneimittel berichteten unerwünschten Ereignisse entsprachen dem bekannten Wirkmechanismus von Dantrolen als Skelettmuskelrelaxans und der früheren Literatur.

In publizierten Fallserien korreliert eine schnellere Anwendung von Dantrolen mit besseren Ergebnissen. In der Studie zur relativen Bioverfügbarkeit betrug die mittlere Dauer der Rekonstitution von 1 Durchstechflasche Agilus (120 mg) und 1 Durchstechflasche 20 mg intravenös angewandtem Dantrolen 50 Sekunden bzw. 90 Sekunden.

In einer Laborsimulationsstudie zum gesamten Prozess der Vorbereitung/Anwendung der Durchstechflaschen betrug die mittlere Zeitspanne für die Vorbereitung und Anwendung von 1 Durchstechflasche Agilus (120 mg) und 1 Durchstechflasche 20 mg intravenös angewandtem Dantrolen wie folgt:

- Kanüle für Erwachsene: 1 Minute und 53 Sekunden bzw. 3 Minuten
- Pädiatrische Kanüle: 1 Minute und 57 Sekunden bzw. 4 Minuten und 2 Sekunden

Zu einem erneuten Auftreten kommt es schätzungsweise bei 10–15 % der Patienten mit maligner Hyperthermie und eher in schweren Fällen, in denen höhere Dosen Dantrolen erforderlich sind, um die anfängliche Reaktion zu kontrollieren.

In einem retrospektiven Review und einer Analyse von Fallstudien, die adäquate Daten aus dem Zeitraum von 1979 bis 2020 enthielten, erhielten 116 erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) Dantrolen zur Behandlung der malignen Hyperthermie. Von diesen überlebten 112 Patienten (97 %), wie berichtet wurde. Die mediane therapeutische Dosis betrug 2,4 mg/kg, und bei der Mehrzahl der Patienten (58 %) reichte eine therapeutische Dosis von 2,5 mg/kg aus, um eine Episode von maligner Hyperthermie (MH) abklingen zu lassen. Bei 87 % der Patienten betragen die therapeutischen Dosen maximal 5 mg/kg und bei 95 % der Patienten maximal 10 mg/kg.

Kinder und Jugendliche

In einem retrospektiven Review und einer Analyse von Fallstudien, die adäquate Daten aus dem Zeitraum von 1979 bis 2020 enthielten, erhielten 91 pädiatrische Patienten (zwischen < 1 Monat bis zu 18 Jahren) Dantrolen zur Behandlung der malignen Hyperthermie. Von diesen überlebten 87 Patienten (96 %), wie berichtet wurde. Die mediane therapeutische Dosis war für alle pädiatrischen Altersgruppen ähnlich und reichte von 2 bis 3 mg/kg, und bei der Mehrzahl der Patienten (59 %) reichte eine therapeutische Dosis von 2,5 mg/kg aus, um eine Episode von maligner Hyperthermie abklingen zu lassen. Bei 89 % der Patienten betragen die therapeutischen Dosen maximal 5 mg/kg und bei 98 % der Patienten maximal 10 mg/kg.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei wachen, gesunden Probanden (n = 12) wurde eine maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 4,2 Mikrogramm/ml nach intravenöser Anwendung von Dantrolen 2,4 mg/kg beschrieben, bei der es zu einer Blockade der Skelettmuskelkontraktion von bis zu 75 % kommt. Bei Patienten mit vermuteter oder nachgewiesener maligner Hyperthermie (n = 6), die prophylaktisch mit Dantrolen 2,5 mg/kg intravenös behandelt wurden, lagen die C_{max} -Werte zwischen 4,3 und 6,5 Mikrogramm/ml.

Verteilung

Dantrolen bindet reversibel an Plasmaalbumin. In humanem Plasma war Dantrolen *in vitro* bei einer Konzentration von 6 Mikrogramm/ml Agilus zu 94,9 % proteingebunden. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 120 mg Agilus bei gesunden Probanden betrug das Verteilungsvolumen 49,2 l.

Biotransformation

Die Metabolisierung in der Leber erfolgt durch mikrosomale Enzyme sowohl durch 5-Hydroxylierung am Hydantoinring als auch durch Reduktion der Nitrogruppe zum Amin mit anschließender Acetylierung. 5-Hydroxydantrolen hat eine ähnliche Wirkung wie der Ausgangsstoff, während das Acetaminodantrolen keine muskelrelaxierende Wirkung hat.

Elimination

In einer klinischen Studie zu Agilus bei gesunden Probanden betrug die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Dantrolen nach intravenösen Einzeldosen von 60 und 120 mg zwischen 9 und 11 Stunden.

Die Exkretion erfolgt hauptsächlich über die Nieren und die Gallenwege, wobei die renale Exkretion auch bei Langzeitanwendung in einem Verhältnis von 79 % 5-Hydroxydantrolen, 17 % Acetaminodantrolen und 1–4 % unverändertem Dantrolen erfolgt. Die renale Clearance (5-OH-Dantrolen) beträgt 1,8 bis 7,8 l/Std.

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie wurde bei einer Dosierung von 2,4 mg/kg Dantrolen ein ähnliches pharmakokinetisches Profil bei Kindern wie bei Erwachsenen beobachtet. Die $t_{1/2}$ betrug bei Kindern (n = 10) zwischen 2 und 7 Jahren, bei denen ein kleiner elektiver Eingriff durchgeführt wurde, etwa 10 Stunden. Im Vergleich mit der erwachsenen Population wurden keine pädiatrispezifischen (alle Altersgruppen) Sicherheitsprobleme festgestellt.

Hydroxypropylbetadex

Hydroxypropylbetadex, ein Bestandteil von Agilus, wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion unverändert durch renale Filtration mit einer kurzen Halbwertszeit von 1 bis 2 Stunden ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Subakute und chronische Toxizität

Eine 14-tägige intravenöse Mehrfachdosistudie zu Agilus wurde bei Ratten in Dosen von 2,5 mg/kg/Tag (73,5 mg/kg/Tag Hydroxypropylbetadex und 8,3 mg/kg/Tag PEG 3350) und 10 mg/kg/Tag (294,2 mg/kg/Tag Hydroxypropylbetadex und 33 mg/kg/Tag PEG 3350) durchgeführt. Die NOAEL-Dosis (No Observed Adverse Effect Level) von Agilus betrug 2,5 mg/kg/Tag (humane Äquivalenzdosis von Dantrolen 0,4 mg/kg/Tag). Bei wiederholter Anwendung wurden sowohl in der Behandlungsgruppe mit 10 mg/kg/Tag (humane Äquivalenzdosis für Dantrolen 1,6 mg/kg/Tag) als auch in der Kontrollgruppe, welche die gleiche Menge an Hilfsstoffen erhielt, Auswirkungen auf die Nieren beobachtet. Daher wurden die Auswirkungen auf die Nieren mit der bekannten Toxizität vakuolisierter renaler tubulärer Epithelzellen bei männlichen und weiblichen Ratten durch Hydroxypropylbetadex und mit einer erhöhten Inzidenz an vakuolisierten alveolären Makrophagen bei männlichen Ratten in Verbindung gebracht; die Effekte waren jedoch von geringem Ausmaß. Diese Wirkungen stehen im Einklang mit einem allgemein bekannten reversiblen Klasseneffekt, der mit dem Einsatz des sonstigen Bestandteils Hydroxypropylbetadex unter Langzeitanwendung bei Nagern verbunden ist. Die auditorische Funktion/Ototoxizität wurde in dieser Studie nicht untersucht.

In Studien zur chronischen Toxizität bei Ratten, Hunden und Affen führte die orale Gabe von Dantrolen in einer Dosierung von mehr als 30 mg/kg/Tag (äquivalente Humandosis 4,8, 16,7 bzw. 9,7 mg/kg/Tag) über 12 Monate zu einer Verringerung des Wachstums oder der Gewichtszunahme. Es wurden hepatotoxische Wirkungen und möglicherweise eine Nierenobstruktion beobachtet, die reversibel waren. Die Relevanz dieser Befunde für die akute intravenöse Anwendung von Dantrolen bei der Behandlung der malignen Hyperthermie beim Menschen wurde nicht untersucht.

Mutagenität

Dantrolen erbrachte positive Ergebnisse im Ames-Test mit *S. typhimurium*, sowohl bei vorhandenem als auch bei fehlendem Lebermetabolisierungssystem.

Karzinogenität

Die Anwendung von Dantrolen-Natrium bei Ratten in einer Dosierung von 15, 30 und 60 mg/kg/Tag (äquivalente Humandosis 2,4, 4,8 und 9,7 mg/kg/Tag) über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten führte zu einer Zunahme benigner hepatischer lymphatischer Neoplasien bei der höchsten Dosierung sowie – nur bei weiblichen Tieren – zu einer Zunahme von Mammatumoren.

In einer 30-monatigen Studie mit Sprague-Dawley-Ratten, die Dantrolen erhielten, führte die höchste Dosierung zu einer Verminde rung der Zeit des Auftretens Mammaneoplasmen. Weibliche Ratten zeigten unter der höchsten Dosierung eine erhöhte Inzidenz an hepatischen Lymphangiomen und hepatischen Angiosarkomen.

In einer 30-monatigen Studie an Fischer-344-Ratten wurde eine dosisabhängige Verkürzung der Zeit des Auftretens von Mamma- und testikulären Tumoren beobachtet.

Die Relevanz dieser Daten für die kurzzeitige intravenöse Anwendung von Dantrolen bei der Behandlung der malignen Hyperthermie beim Menschen ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

Bei männlichen und weiblichen adulten Ratten und weiblichen trächtigen Kaninchen hatten orale Formulierungen von Dantrolen bis zu einer erreichten oralen Dosis von 45 mg/kg/Tag (humane Äquivalenzdosis 7,3 und 14,5 mg/kg/Tag) keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität bei Ratten oder die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit; bei trächtigen Kaninchen führten 45 mg/kg/Tag jedoch an den Tagen 6–18 der Trächtigkeit zu einer vermehrten Bildung von ein- oder beidseitigen überzähligen Rippen bei den Jungtieren.

Hydroxypropylbetadex

Es gibt Hinweise auf eine Hydroxypropylbetadex-induzierte Ototoxizität bei mehreren nicht klinischen Spezies nach einmaliger und wiederholter subkutaner Verabreichung. Bei Ratten (die empfindlichste Spezies für eine Hydroxypropylbetadex-Ototoxizität) liegt eine Dosis von 2 000 mg/kg nahe der kritischen Dosis zur Induktion eines relevanten Hörverlustes und einer Cochlea-Schädigung nach subkutaner Verabreichung. Dosen von mehr als 2 000 mg/kg verursachen erhebliche Haarzellenschäden und heben distorsionsproduzierte otoakustische Emissionen volumfänglich auf, während niedrigere Dosen relativ wenig Einfluss auf funktionelle und strukturelle Parameter haben. In Literaturstudien wurde bei Ratten keine Ototoxizität bei Dosen von 500 bis 1 000 mg/kg berichtet. Die Relevanz dieser Ergebnisse für die Exposition des Menschen gegenüber Hydroxypropylbetadex ist nicht klar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydroxypropylbetadex

Macrogol (E1521)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung ist innerhalb von 24 Stunden zu verwenden.

Die rekonstituierte Lösung vor Licht geschützt aufbewahren. Nicht über 25 °C und nicht im Kühlschrank lagern.

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Rekonstitution wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Produkt sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens/der Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsduer und die Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders und dürfen 24 Stunden bei 25 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für die ungeöffnete Durchstechflasche sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Gummistopfen und Verschluss.

Packungsgrößen von 6 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist durch Zugabe von 20 ml Wasser für Injektionszwecke und ca. 1-minütiges Schütteln zu rekonstituieren und anschließend auf Partikel zu prüfen. Weiteres Schütteln kann erforderlich sein. Die rekonstituierte Lösung sollte eine gelb-orange Farbe haben und frei von Partikeln sein. Das Volumen der Lösung in einer rekonstituierten Durchstechflasche beträgt 22,6 ml.

Die rekonstituierte Agilus-Lösung darf nicht mit anderen Lösungen gemischt oder über denselben venösen Zugang injiziert werden (siehe Abschnitt 6.2).

Kontakt der Lösung mit der Haut ist zu vermeiden. Falls die Lösung auf die Haut gelangt, muss sie mit ausreichend Wasser entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und Reste der rekonstituierten Lösung sind zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Norgine B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1805/001

EU/1/24/1805/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29 Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024