

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Agilus 120 mg prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg trihemihydrátu sodné soli dantrolenu.

Po rekonstituci s 20 ml vody pro injekci obsahuje jeden mililitr roztoku 5,3 mg trihemihydrátu sodné soli dantrolenu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 3 530 mg hydroxypropylbetadexu a 6,9 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok.

Žlutooranžový lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

V kombinaci s odpovídajícími podpůrnými opatřeními je přípravek Agilus indikován k léčbě maligní hypertermie u dospělých a dětí všech věkových kategorií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Agilus má být zahájena, jakmile nastane podezření na maligní hypertermii, tj. charakteristicky se projevující svalovou ztuhlostí, metabolickou acidózou a/nebo rychle se zvyšující tělesnou teplotou.

Dávkování

Přípravek Agilus se má podávat rychle intravenózní injekcí v počáteční dávce 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti u dospělých a pediatrických pacientů.

Dokud přetrvávají hlavní klinické příznaky tachykardie, hypoventilace, trvalé hyperaciditě (vyžaduje se monitorování pH a parciálního tlaku oxidu uhličitého ($p\text{CO}_2$)) a hypertermie, musí se bolusová injekce 2,5 mg/kg opakovat každých 10 minut, dokud se fyziologické a metabolické abnormality nezlepší (viz bod 5.1). Pokud se uvažuje o kumulativní dávce 10 mg/kg nebo vyšší, musí se diagnóza maligní hypertermie znovu přezkoumat.

Následující tabulka uvádí příklady dávkování na základě počtu injekčních lahviček potřebných pro počáteční dávku 2,5 mg/kg, která je okamžitě vyžadována rychlou injekcí:

Tabulka 1. Příklady dávkování

Příklady dávkování podle tělesné hmotnosti k dosažení nasycovací dávky 2,5 mg/kg pro dospělé i děti				
Počet injekčních lahviček, které mají být připraveny^a	Rozsah tělesné hmotnosti	Příklad doporučení pro dávkování		
		Tělesná hmotnost	Dávka, která má být podána	Objem, který má být podán^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

^aCelkový objem jedné rekonstituované injekční lahvičky je 22,6 ml.

^bU všech tělesných hmotností nesmí počáteční dávka a jakékoli opakované dávky překročit 300 mg, což odpovídá 2,5 lahvičkám.

Léčba recidivy

Je třeba poznamenat, že hypermetabolické rysy maligní hypertermie se mohou opakovat během prvních 24 hodin po počátečním vyléčení. Pokud dojde k recidivě, má se přípravek Agilus znovu podávat v dávce 2,5 mg/kg každých 10 minut, dokud příznaky maligní hypertermie opět neustoupí. Stejná hlediska pro sledování metabolických abnormalit a titraci dávek v počáteční epizodě platí i pro léčbu recidivy.

Pediatrická populace

Úprava dávky není nutná.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Každá injekční lahvička musí být připravena přidáním 20 ml vody pro injekce a injekční lahvička se má protřepávat, dokud se roztok nerozpustí. Rekonstituovaný přípravek Agilus je žlutooranžový roztok s konečným objemem 22,6 ml.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití přípravku Agilus při léčbě maligní hypertermie nenahrazuje jiná podpurná opatření. Ta musí individuálně pokračovat v různých formách.

Pokud se objeví příznaky hyperkalémie (svalová paralýza, změny na elektrokardiogramu, bradykardické arytmie) nebo je aktuální preexistující hyperkalémie (renální insuficience, intoxikace digitalisem atd.), je třeba postupovat opatrně, protože ve studiích na zvířatech bylo prokázáno zvýšení

hladiny draslíku v séru v důsledku současného podávání dantrolenu s verapamilem. Současné podávání přípravku Agilus a blokátorů kalciových kanálů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Přípravek Agilus je určen pouze k intravenóznímu podání. Vzhledem k vysoké hodnotě pH roztoku (pH 9,5) je třeba se vyhnout extravaskulární injekci, protože to může vést k nekróze tkáně. Vzhledem k riziku cévní okluze je třeba se vyhnout intraarteriálním injkcím.

Je třeba se vyvarovat rozlití roztoku na kůži. Pokud se roztok dostane na kůži, musí být odstraněn dostatečným množstvím vody (viz bod 6.6).

Během léčby dantrolemem může dojít k poškození jater. To bylo pozorováno při dlouhodobém perorálním podávání a může mít fatální průběh.

Pomocné látky

Hydroxypropylbetadex

Přípravek Agilus obsahuje 3 530 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrin) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 156,2 mg/ml v rekonstituovaném roztoku. Hydroxypropylbetadex zvyšuje rozpustnost dantrolenu, a tím zkracuje dobu přípravy a redukuje objem tekutiny.

Hydroxypropylbetadex byl ve studiích na zvířatech spojen s ototoxicitou (viz bod 5.3); a případy poruchy sluchu byly pozorovány ve studiích v jiných klinických podmínkách. Případy poškození sluchu byly pozorovány při hladinách expozice hydroxypropylbetadexu srovnatelných s vyšším rozsahem doporučených dávek přípravku Agilus. Ve většině případů bylo poškození sluchu přechodné a mírné až středně závažné. U pacientů vyžadujících vysoké dávky přípravku Agilus (nad 10 mg/kg) má být diagnóza přehodnocena (viz bod 4.2).

Potenciální riziko poškození sluchu může být zvláště významné u pacientů se zvýšeným rizikem ztráty sluchu, např. při opakujících se/chronických ušních infekcích.

U pacientů s poruchou funkce ledvin se očekává vyšší expozice hydroxypropylbetadexu z přípravku Agilus. Potenciální rizika spojená s hydroxypropylbetadexem mohou být u těchto pacientů vyšší.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 6,9 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,345 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Izolované kazuistiky a studie na zvířatech naznačují interakci mezi dantrolemem a blokátory kalciových kanálů, jako je verapamil a diltiazem, ve formě srdečního selhání. Současné podávání přípravku Agilus a blokátorů kalciových kanálů se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Současné podávání přípravku Agilus s nedepolarizujícími svalovými relaxancii, jako je vekuronium, může zvýšit jejich účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání dantrolenu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nejsou dostatečné (viz bod 5.3). Po intravenózní léčbě dantrolemem byla hlášena poporodní atonie dělohy. Riziko floppy baby syndromu u novorozenců bylo popsáno také při intravenózním podání dantrolenu matce během císařského řezu. Dantrolen prochází placentou a

během těhotenství se smí používat, pouze pokud potenciální přínos převáží nad možným rizikem pro matku a dítě.

Kojení

O použití dantrolenu v období kojení nejsou k dispozici žádné informace. Podle jeho bezpečnostního profilu nelze vyloučit riziko pro kojence, protože dantrolen se vylučuje do mateřského mléka. Proto se má kojení během podávání přípravku Agilus přerušit. Na základě eliminačního poločasů dantrolenu lze kojení znovu zahájit za 60 hodin po poslední dávce.

Fertilita

Údaje o účincích dantrolenu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Agilus má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může vést ke slabosti kosterního svalstva, závratím a točení hlavy. Vzhledem k tomu, že některé z těchto příznaků mohou přetrvávat až 48 hodin, nesmí pacienti řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek Agilus je relaxans kosterních svalů. Nejčastěji hlášený nežádoucí účinek intravenózního podání dantrolenu, slabost kosterního svalstva, souvisí s tímto způsobem účinku.

Pozorované nežádoucí účinky jsou spojeny s dantrolenem a jeho formami pro akutní intravenózní použití a pro chronické perorální použití. Některé z uvedených nežádoucích účinků mohou být také pozorovány v důsledku základní maligní hypertermické krize. Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a frekvence.

Frekvence jsou definovány takto:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo: frekvenci nebylo možné z dostupných údajů určit.

Tabulka 2: Seznam nežádoucích účinků léku

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky léku
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivita, anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy ^a	Není známo	Hyperkalémie
Poruchy nervového systému	Není známo	Závratě, somnolence, epileptické záchvaty, dysartrie, bolest hlavy
Poruchy oka	Není známo	Porucha vidění
Srdeční poruchy ^a	Není známo	Srdeční selhání, bradykardie, tachykardie
Cévní poruchy	Není známo	Tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Respirační selhání, respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Bolest břicha, nauzea, zvracení, gastrointestinální krvácení, průjem, dysfagie
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Žloutenka ^b , hepatitida ^b , abnormální jaterní funkce, selhání jater včetně fatálního výsledku ^b , idiosynkratické nebo hypersenzitivní onemocnění jater

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Kopřivka, erytém, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Není známo	Svalová slabost, svalová únava
Poruchy ledvin a močových cest ^a	Není známo	Krystalurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Děložní hypotonus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Únava, reakce v místě podání, astenie

^aTyto nežádoucí účinky byly pozorovány v neklinických studiích.

^bTyto nežádoucí účinky byly pozorovány při chronické perorální léčbě.

Pediatrická populace

Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí budou stejné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Maligní hypertermie je nouzová situace, kdy může být nutná rychlá injekce vysoké dávky přípravku Agilus (viz bod 4.2).

Dantrolen působí jako svalové relaxans. Může se objevit závažná svalová slabost s následnou respirační depresí. Proto se v případě náhodného předávkování mají přijmout symptomatická a obecná podpůrná opatření.

Význam dialýzy při předávkování dantrolenem není znám. Pro dantrolen neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: svalová relaxancia, přímo působící látky, ATC kód: M03CA01.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Dantrolen je relaxans kosterního svalstva, které se váže na ryanodinový receptor-1 (RYR1) potlačující uvolňování vápníku ze sarkoplazmatického retikula (SR). Dantrolen má malý nebo nulový vliv na kontrakci srdečního svalu, s výjimkou možných vyšších dávek. V případě vysokých intravenózních dávek byl pozorován přechodný nekonzistentní depresivní účinek na hladké svaly gastrointestinálního traktu.

RYR1 působí jako iontový kanál vápníku (Ca^{2+}), který se nachází na SR kosterního svalu a při aktivaci vede ke svalové kontrakci. U jedinců citlivých na maligní hypertermii je funkce RYR1 narušena spouštěči, jako jsou těkavá anestetika a/nebo sukcinylcholin, a nerepolarizuje se, což vede k neregulovanému uvolňování Ca^{2+} ze SR. Následné zvýšení sarkoplazmatického Ca^{2+} způsobuje trvalou svalovou kontrakci a nadměrnou stimulaci aerobního a anaerobního metabolismu, což vede ke zvýšené spotřebě kyslíku a adenosintrifosfátu, metabolické acidóze a generuje teplo, které společně vytváří hypermetabolický stav a následuje hypertermie. Dantrolen se váže na RYR1 a stabilizuje jeho

klidový stav, čímž potlačuje uvolňování Ca^{2+} ze SR a zastavuje metabolickou kaskádu. Terapie dantrolenem může fungovat pouze tehdy, když ještě nebyl ze SR zcela vyprázdněn Ca^{2+} , tj. dantrolen se má použít co nejdříve, za předpokladu, že je stále dostatečně zajištěna perfuze svalů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost dantrolenu je dobře prokázána. Posouzení známých a potenciálních rizik intravenózního dantrolenu je také založeno na údajích o expozici po uvedení přípravku na trh. Publikované studie u zdravých dobrovolníků poskytují podpurné údaje o bezpečnosti.

U vědomých zdravých subjektů ($n = 12$) bylo zjištěno, že po opakovaných intravenózních bolusových dávkách 0,1 mg/kg dantrolenu každých 5 minut se během 2-3 minut stabilizovalo napětí svalových záškubů. Před další dávkou nedošlo k žádnému zotavení. Bylo prokázáno, že dávka 2,5 mg/kg vyvolává maximální odezvu ve svalech.

Studie klinické účinnosti a bezpečnosti přípravku Agilus nebyly provedeny. U zdravých dospělých dobrovolníků ($n = 21$) byla provedena dvoudílná, částečně randomizovaná, otevřená studie relativní biologické dostupnosti přípravku Agilus s jednou dávkou oproti 20 mg intravenózního dantrolenu. Nežádoucí účinky hlášené ve studii pro oba přípravky byly v souladu se známým mechanismem účinku dantrolenu jako relaxancia kosterního svalstva a s předchozí literaturou.

V publikovaných sériích případů koreluje rychlejší podávání dantrolenu se zlepšenými výsledky. Ve studii relativní biologické dostupnosti byla průměrná doba potřebná k rekonstituci 1 injekční lahvičky přípravku Agilus (120 mg) 50 sekund a 1 injekční lahvičky s 20 mg intravenózního dantrolenu 90 sekund.

V laboratorní simulační studii celkového procesu přípravy/podání injekční lahvičky byly průměrné doby přípravy a podání 1 injekční lahvičky přípravku Agilus (120 mg) a 1 injekční lahvičky s 20 mg intravenózního dantrolenu následující:

- Kanyla pro dospělé: 1 minuta a 53 sekund, respektive 3 minuty
- Dětská kanyla: 1 minuta a 57 sekund, respektive 4 minuty a 2 sekundy

Recidiva se odhaduje u 10-15 % pacientů s maligní hypertermií a je pravděpodobnější, že se vyskytne v závažných případech, kdy jsou pro kontrolu počáteční reakce nutné vyšší dávky dantrolenu.

V retrospektivním přehledu a analýze případových studií obsahujících adekvátní údaje mezi lety 1979 a 2020 byl 116 dospělým pacientům (ve věku 18 let a starším) podáván dantrolen jako léčba maligní hypertermie. Z těchto pacientů 112 (97 %) přežilo. Medián podané terapeutické dávky byl 2,4 mg/kg a u většiny pacientů (58 %) byla terapeutická dávka 2,5 mg/kg dostatečná k vyřešení epizody maligní hypertermie (MH). U 87 % pacientů terapeutické dávky nepřesáhly 5 mg/kg a u 95 % pacientů dávky nepřesáhly 10 mg/kg.

Pediatrická populace

V retrospektivním přehledu a analýze případových studií obsahujících adekvátní údaje mezi lety 1979 a 2020 byl 91 pediatrickým pacientům (ve věku < 1 měsíc až 18 let) podáván dantrolen jako léčba maligní hypertermie. Z těchto pacientů 87 (96 %) přežilo. Medián podané terapeutické dávky byl podobný ve všech pediatrických věkových skupinách a pohyboval se mezi 2 a 3 mg/kg; u většiny pacientů (59 %) byla terapeutická dávka 2,5 mg/kg dostatečná k vyřešení epizody MH. U 89 % pacientů terapeutické dávky nepřesáhly 5 mg/kg a u 98 % pacientů dávky nepřesáhly 10 mg/kg.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U vědomých zdravých subjektů ($n = 12$) byla hlášena maximální koncentrace v plné krvi (C_{\max}) 4,2 $\mu\text{g/ml}$ po podání intravenózního dantrolenu v dávce 2,4 mg/kg, což blokovalo až 75 % kontrakcí kosterního svalstva. U pacientů s podezřením nebo prokázanou maligní hypertermií ($n = 6$), kteří byli

profylakticky léčení intravenózním dantrolenem v dávce 2,5 mg/kg, se hlášené hodnoty C_{max} pohybovaly mezi 4,3 a 6,5 µg/ml.

Distribuce

Dantrolen je reverzibilně vázán na plazmatický albumin. V lidské plazmě *in vitro* při koncentraci 6 µg/ml přípravku Agilus se dantrolen vázal na 94,9 % bílkovin. Po jednorázové intravenózní dávce 120 mg přípravku Agilus zdravým dobrovolníkům byl distribuční objem 49,2 l.

Biotransformace

Metabolismus v játrech probíhá prostřednictvím mikrosomálních enzymů jak přes 5-hydroxylaci na hydantoinovém kruhu, tak přes redukci nitroskupiny na amin s následnou acetylací.

5-hydroxydantrolen má podobnou aktivitu jako výchozí látka, zatímco acetamino-dantrolen nemá žádný svalový relaxační účinek.

Eliminace

V klinické studii provedené na zdravých dobrovolnících s přípravkem Agilus se eliminační poločas ($t_{1/2}$) dantrolenu pohyboval mezi 9-11 hodinami po podání jednorázové intravenózní dávky 60 a 120 mg.

Vylučování probíhá převážně ledvinami a žlučí, přičemž renální vylučování probíhá i při dlouhodobém užívání v poměru 79 % 5-hydroxydantrolenu, 17 % acetylamino-dantrolenu a 1 až 4 % nezměněného dantrolenu. Renální clearance (5-OH-dantrolen) je 1,8 až 7,8 l/h.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil dantrolenu hlášený v jedné klinické studii u dětí v dávce 2,4 mg/kg byl podobný profilu pozorovanému u dospělých. U dětí (n = 10) ve věku od 2 do 7 let plánovaných pro menší elektivní chirurgický zákrok byl $t_{1/2}$ asi 10 hodin. Ve srovnání s dospělou populací nebyly zjištěny žádné problémy s bezpečností specifické pro pediatrickou populaci (žádné věkové skupiny).

Hydroxypropylbetadex

Hydroxypropylbetadex, složka přípravku Agilus, je vyloučen beze změny renální filtrací s krátkým poločasem 1 až 2 hodiny, hlášeným u pacientů s normální funkcí ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subakutní a chronická toxicita

U potkanů byla provedena 14denní intravenózní studie s opakovaným podáváním přípravku Agilus v dávkách 2,5 mg/kg/den (73,5 mg/kg/den hydroxypropylbetadexu a 8,3 mg/kg/den PEG 3350) a 10 mg/kg/den (294,2 mg/kg/den hydroxypropylbetadexu a 33 mg/kg/den PEG 3350). Dávka bez nežádoucích účinků (NOAEL) byla pro přípravek Agilus 2,5 mg/kg/den (ekvivalentní dávka pro dantrolen 0,4 mg/kg/den pro člověka). Účinky na ledviny byly pozorovány při opakovaném podávání ve skupině léčené dávkou 10 mg/kg/den (ekvivalentní dávka u lidí pro dantrolen 1,6 mg/kg/den), stejně jako v kontrolní skupině, která dostávala stejný objem pomocných látek. Účinky na ledviny byly tedy spojeny se známou toxicitou vakuolovaných renálních bulvárních epiteliálních buněk hydroxypropylbetadexu u samců i samic potkanů a zvýšeným výskytem vakuolovaných alveolárních makrofágů u samců potkanů, ale byly nízkého stupně. Tyto účinky jsou v souladu s dobře zavedeným reverzibilním skupinovým účinkem spojeným s použitím pomocné látky hydroxypropylbetadexu při chronickém podávání hlodavcům. V této studii nebyly zkoumány žádné sluchové funkce/ototoxicita.

Ve studiích chronické toxicity na potkanech, psech a opicích vedlo perorální podávání dantrolenu v dávkách vyšších než 30 mg/kg/den (ekvivalentní dávka pro člověka 4,8, 16,7 a 9,7 mg/kg/den) po

dobu 12 měsíců ke snížení růstu nebo přírůstku tělesné hmotnosti. Byly pozorovány hepatotoxické účinky a možná obstrukce ledvin, které byly reverzibilní. Význam těchto nálezů pro akutní intravenózní podání dantrolenu v léčbě maligní hypertermie u lidí nebyl stanoven.

Mutagenita

Dantrolen přinesl pozitivní výsledky v Amesově testu *S. typhimurium* jak v přítomnosti, tak v nepřítomnosti jaterního metabolického systému.

Karcinogenita

Výživové dávky trihemihydrátu sodné soli dantrolenu u potkanů v dávkách 15, 30 a 60 mg/kg/den (ekvivalentní dávka u člověka 2,4, 4,8 a 9,7 mg/kg/den) po dobu až 18 měsíců vedly ke zvýšení benigních jaterních lymfatických novotvarů na nejvyšší úrovni dávky a pouze u žen ke zvýšení nádorů mléčné žlázy.

V 30měsíční studii u potkanů Sprague-Dawley krmených dantrolenem vedla nejvyšší dávka ke zkrácení doby nástupu novotvarů mléčné žlázy. Samice potkanů při nejvyšší dávce vykazovaly zvýšenou incidenci jaterních lymfangiomů a jaterních angiosarkomů.

Ve třicetiměsíční studii na potkanech Fischer-344 bylo pozorováno na dávce závislé zkrácení doby nástupu nádorů mléčné žlázy a varlat.

Význam těchto nálezů pro akutní intravenózní podání dantrolenu v léčbě maligní hypertermie u lidí nebyl stanoven.

Reprodukční toxikologie

U dospělých samců potkanů a březích samic králíků neměly perorální lékové formy dantrolenu až do dosažení perorální dávky 45 mg/kg/den (ekvivalentní dávka pro člověka 7,3 a 14,5 mg/kg/den) žádné nepříznivé účinky na fertilitu potkanů nebo celkovou reprodukční schopnost, ale u březích králíků dávky 45 mg/kg/den v gestačních dnech 6-18 vedly ke zvýšené tvorbě jednostranných nebo oboustranných nadpočetných žeber u mláďat.

Hydroxypropylbetadex

Existují důkazy o ototoxicitě vyvolané hydroxypropylbetadexem u několika neklinických druhů po jednorázovém a opakovaném subkutánním podání. U potkanů (nejcitlivější druh na ototoxicitu hydroxypropylbetadexu) se dávka 2 000 mg/kg blíží kritické dávce pro vyvolání významné ztráty sluchu a kochleárního poškození po subkutánním podání. Dávky vyšší než 2 000 mg/kg způsobují významné poškození vlasových buněk a zcela eliminují otoakustické emise zkrácení přípravku, zatímco nižší dávky mají relativně malý vliv na funkční a strukturální opatření. V literárních studiích nebyla u potkanů zaznamenána ototoxicita při dávkách od 500 do 1 000 mg/kg. Význam těchto zjištění pro expozici člověka hydroxypropylbetadexu není jasný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxypropylbetadex
Makrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Po rekonstituci

Rekonstituovaný roztok má být použit do 24 hodin.

Rekonstituovaný roztok musí být chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C a chraňte před chladem.

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, rekonstituovaný přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření jsou v odpovědnosti uživatele a nesmí překročit 24 hodin při teplotě 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřená injekční lahvička nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte injekční lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička třídy I s pryžovou zátkou a těsněním.

Balení po 6 nebo 10 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Každá injekční lahvička má být rekonstituována přidáním 20 ml vody pro injekci a protřepáním po dobu přibližně 1 minuty, než je provedena kontrola částic. Může být nutné další protřepání.

Rekonstituovaný roztok má mít žlutooranžovou barvu a nemá obsahovat částice. Objem roztoku v rekonstituované injekční lahvičce je 22,6 ml.

Rekonstituovaný roztok přípravku Agilus nesmí být mísen s jinými roztoky nebo podáván stejným žilním přístupem (viz bod 6.2).

Je třeba se vyvarovat rozlití roztoku na kůži. Pokud se roztok dostane na kůži, musí být odstraněn dostatečným množstvím vody (viz bod 4.4).

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý zbytek rekonstituovaného roztoku musí být zlikvidován. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti přípravku do 6 měsíců po registraci.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Agilus 120 mg prášek pro injekční roztok
trihemihydrát sodné soli dantrolenu

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg trihemihydrátu sodné soli dantrolenu.
Po rekonstituci obsahuje jeden mililitr roztoku 5,3 mg trihemihydrátu sodné soli dantrolenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: hydroxypropylbetadex, makrogol (E 1521).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok

6 injekčních lahviček

10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Veškerý zbytek rekonstituovaného roztoku zlikvidujte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte neotevřenou injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Rekonstituovaný roztok musí být chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C a chraňte před chladem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Agilus 120 mg prášek pro injekční roztok
trihemihydrát sodné soli dantrolenu

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg trihemihydrátu sodné soli dantrolenu.
Po rekonstituci obsahuje jeden mililitr roztoku 5,3 mg trihemihydrátu sodné soli dantrolenu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje: hydroxypropylbetadex, makrogol (E 1521).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Veškerý zbytek rekonstituovaného roztoku zlikvidujte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte neotevřenou injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Rekonstituovaný roztok musí být chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C a chraňte před chladem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Neuplatňuje se.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Agilus 120 mg prášek pro injekční roztok trihemihydrát sodné soli dantrolenu

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci, protože obsahuje pro Vás důležité údaje. Tento lék se používá v naléhavých situacích a lékař rozhodne, zda jej potřebujete.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Agilus a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Agilus podán
3. Jak se přípravek Agilus podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Agilus uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Agilus a k čemu se používá

Agilus obsahuje trihemihydrát sodné soli dantrolenu. Jedná se o typ léku nazývaného přímo působící svalové relaxans. Uchycuje se na cíl ve svalových buňkách a pomáhá svalům těla uvolnit se, když jsou nadměrně stimulovány.

Společně s dalšími podpůrnými opatřeními se tento přípravek používá k léčbě maligní hypertermie u dospělých a dětí všech věkových kategorií. Maligní hypertermie je život ohrožující nouzový stav, při kterém jsou kosterní svaly těla nadměrně stimulovány a nejsou schopny se uvolnit. To může způsobit velmi rychlé zvýšení tělesné teploty a/nebo hromadění odpadních produktů v těle (metabolická acidóza), což může zastavit správné fungování životně důležitých orgánů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Agilus podán

Přípravek Agilus Vám nesmí být podán

- Jestliže jste alergický(á) na trihemihydrát sodné soli dantrolenu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Tento léčivý přípravek Vám bude pravděpodobně podán dříve, než si přečtete tuto příbalovou informaci.

Poradte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- v současné době užíváte léky na vysoký krevní tlak nebo anginu pectoris nazývané „blokátory kalciových kanálů“. Užívání těchto léků současně s přípravkem Agilus může zvýšit množství draslíku v krvi, což může způsobit nepravidelný srdeční rytmus nebo neschopnost pohybovat některými svaly.
- pokud si myslíte, že se Vám lék vylil na kůži, musí se smýt vodou.

Poškození jater bylo pozorováno u pacientů vystavených dlouhodobému perorálnímu užívání (podání ústy) trihemihydrátu sodné soli dantrolenu. Informujte svého lékaře, pokud si myslíte, že máte příznaky poškození jater (např. pokud máte nažloutlou kůži a oči nebo máte bolesti a otoky břicha).

Další léčivé přípravky a Agilus

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Následující léky mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek Agilus působí, nebo přípravek Agilus může ovlivnit způsob, jakým působí:

- léky na vysoký krevní tlak a anginu pectoris nazývané „blokátory kalciových kanálů“, jako je verapamil nebo diltiazem, mohou vést k srdečnímu selhání, pokud jsou podávány současně s přípravkem Agilus (viz Upozornění a opatření).
- svalová relaxancia, jako je vekuronium, mohou zvýšit svalový relaxační účinek přípravku Agilus, pokud jsou podávána současně.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře dříve, než tento přípravek užijete.

Těhotenství

Agilus nepoužívejte, pokud jste těhotná, jestliže to nebude považováno za nezbytné. Po podání přípravku Agilus mohou být svaly dělohy slabé. Pokud dostanete přípravek Agilus během porodu císařským řezem, Vaše novorozené dítě může pociťovat svalovou slabost.

Kojení

Během léčby přípravkem Agilus nebo 60 hodin po poslední dávce nekojte. Informujte svého lékaře, pokud kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po podání přípravku Agilus mohou být svaly rukou a nohou slabé a můžete mít také pocit závratě nebo točení hlavy. Tyto účinky mohou přetrvávat až 48 hodin po podání přípravku Agilus. Během této doby neříd'te ani neobsluhujte stroje.

Agilus obsahuje cyklodextrin a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 3 530 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrin) v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 156,2 mg/ml v roztoku po rekonstituci.

Informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) problémy se sluchem, např. pokud jste náchylní k ušním infekcím. U pacientů, kterým byl hydroxypropylbetadex podáván při jiných onemocněních a ve vyšších dávkách, než je doporučeno u přípravku Agilus, byly pozorovány případy poškození sluchu. Toto poškození sluchu je obvykle krátkodobé a mírné. U pacientů vyžadujících vysoké dávky přípravku Agilus (nad 10 mg/kg) bude léčba kvůli tomuto riziku přehodnocena.

Potenciální riziko spojené s hydroxypropylbetadexem může být zvýšeno, pokud Vaše ledviny nepracují správně.

Tento léčivý přípravek obsahuje 6,9 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To je méně než 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Agilus podává

Tuto injekci Vám podá zdravotnický pracovník do žíly. Dávka přípravku Agilus závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Dávka se bude opakovat každých 10 minut, dokud se vaše příznaky nezlepší. Pokud se Vaše příznaky po podání léku nezlepší, může lékař přehodnotit diagnózu a zvážit alternativní léčbu. Pokud u Vás dojde k relapsu (opětovnému objevení příznaků onemocnění), zdravotnický pracovník Vám znovu podá injekci přípravku Agilus.

Pokud Vám bylo podáno příliš mnoho přípravku Agilus

Pokud jste dostal(a) více přípravku Agilus, než jste měl(a) dostat, mohou se objevit nežádoucí účinky. Může se objevit závažná svalová slabost, která může ovlivnit dýchání. Lékař vás bude pečlivě sledovat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U léčivé látky přípravku Agilus byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Frekvence níže uvedených nežádoucích účinků není známa (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Závažné nežádoucí účinky – lékař Vám okamžitě přestane podávat přípravek Agilus

- náhlá, závažná alergická reakce s dýchacími obtížemi, otokem, točením hlavy, zrychleným srdečním tepem, pocením a ztrátou vědomí (anafylaktická reakce)

Další nežádoucí účinky

U léčivé látky přípravku Agilus byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

- alergické reakce (hypersenzitivita)
- vysoké hladiny draslíku v krvi (hyperkalémie), které mohou způsobit únavu, svalovou slabost, pocit nevolnosti a poruchy srdečního rytmu
- závratě, ospalost, epileptický záchvat, potíže s mluvením (dysartrie), bolest hlavy
- porucha vidění
- srdeční selhání, pomalá srdeční frekvence (bradykardie), zrychlený srdeční tep (tachykardie)
- zánět v žíle vedoucí ke krevní sraženině a ucpání (tromboflebitida)
- potíže s dýcháním (respirační selhání), dýchání, které je příliš pomalé a mělké (respirační deprese)
- bolest břicha (abdominální bolest), pocit na zvracení (nauzea), zvracení, krvácení do střeva a žaludku s příznaky krve ve stolici nebo zvracení (gastrointestinální krvácení), průjem, potíže s polykáním (dysfagie)
- žluté oči a kůže (žloutenka)*, zánět jater (hepatitida)*, selhání jater s možným následkem úmrtí*, změny v krevních testech jaterních funkcí, onemocnění jater způsobené neznámou příčinou nebo alergickou reakcí
- svědivá vyrážka (kopřivka), zarudnutí kůže (erytém), nadměrné pocení (hyperhidróza)
- svalová slabost, unavené svaly
- krystalické částice v moči (krystalurie)
- slabé kontrakce při porodu (děložní hypotonus)
- pocit únavy (vyčerpanosti), celková slabost (astenie), reakce v místě podání injekce

*Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány v situacích, kdy byla léčba dantrolenem podávána perorálně (ústí) po dlouhou dobu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Agilus uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek bude uchováván v nemocnici a tyto pokyny jsou určeny pouze pro zdravotnický personál.

Neotevřená injekční lahvička: nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok: spotřebujte do 24 hodin. Rekonstituovaný roztok musí být chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C a chraňte před chladem.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni daného měsíce.

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý zbytek rekonstituovaného roztoku zlikvidujte.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Agilus obsahuje

Léčivou látkou je trihemihydrát sodné soli dantrolenu.

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg trihemihydrátu sodné soli dantrolenu. Po rekonstituci s 20 ml vody pro injekci obsahuje jeden mililitr roztoku 5,3 mg trihemihydrátu sodné soli dantrolenu.

Dalšími složkami jsou hydroxypropylbetadex (cyklodextrin) a makrogol (E 1521). Viz bod 2 „Agilus obsahuje cyklodextrin a sodík“.

Jak Agilus vypadá a co obsahuje toto balení

Skleněné injekční lahvičky s pryžovou zátkou a těsněním obsahující 120 mg žlutooranžového prášku pro injekční roztok.

Krabička se 6 nebo 10 injekčními lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Agilus má být zahájena, jakmile nastane podezření na maligní hypertermii, tj. charakteristicky se projevující svalovou ztuhlostí, metabolickou acidózou a/nebo rychle se zvyšující tělesnou teplotou.

Dávkování

Přípravek Agilus se má podávat rychle intravenózní injekcí v počáteční dávce 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti u dospělých a pediatrických pacientů.

Dokud přetrvávají hlavní klinické příznaky tachykardie, hypoventilace, trvalé hyperaciditidy (vyžaduje se monitorování pH a parciálního tlaku oxidu uhličitého (pCO₂)) a hypertermie, musí se bolusová injekce 2,5 mg/kg opakovat každých 10 minut, dokud se fyziologické a metabolické abnormality nezlepší. Pokud se uvažuje o kumulativní dávce 10 mg/kg nebo vyšší, musí se diagnóza maligní hypertermie znovu přezkoumat.

Následující tabulka uvádí příklady dávkování na základě počtu injekčních lahviček potřebných pro počáteční dávku 2,5 mg/kg, která je okamžitě vyžadována rychlou injekcí:

Tabulka 1: Příklady dávkování

Příklady dávkování podle tělesné hmotnosti k dosažení nasycovací dávky 2,5 mg/kg pro dospělé i děti				
Počet injekčních lahviček, které mají být připraveny ^a	Rozsah tělesné hmotnosti	Příklad doporučení pro dávkování		
		Tělesná hmotnost	Dávka, která má být podána	Objem, který má být podán ^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

^aCelkový objem jedné rekonstituované injekční lahvičky je 22,6 ml.

^bU všech tělesných hmotností nesmí počáteční dávka a jakékoli opakované dávky překročit 300 mg, což odpovídá 2,5 injekčním lahvičkám.

Léčba recidivy

Je třeba poznamenat, že hypermetabolické rysy maligní hypertermie se mohou opakovat během prvních 24 hodin po počátečním vyléčení. Pokud dojde k recidivě, má se přípravek Agilus znovu podávat v dávce 2,5 mg/kg každých 10 minut, dokud příznaky maligní hypertermie opět neustoupí. Stejná hlediska pro sledování metabolických abnormalit a titraci dávek v počáteční epizodě platí i pro léčbu recidivy.

Pediatrická populace

Úprava dávky není nutná.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Zvláštní opatření pro uchovávání, přípravu a manipulaci

Příprava

Každá injekční lahvička má být rekonstituována přidáním 20 ml vody pro injekce a protřepáváním po dobu přibližně 1 minuty, než je provedena kontrola částic. Může být nutné další protřepání.

Rekonstituovaný roztok má mít žlutooranžovou barvu a nemá obsahovat částice. Objem roztoku v rekonstituované injekční lahvičce je 22,6 ml.

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, rekonstituovaný přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření jsou v odpovědnosti uživatele a nesmí překročit 24 hodin při teplotě 25 °C.

Uchovávání

Neotevřená injekční lahvička nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný roztok musí být chráněn před světlem. Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C a chraňte před chladem.

Manipulace

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Rekonstituovaný roztok přípravku Agilus nesmí být mísen s jinými roztoky nebo podáván stejným žilním přístupem.

Je třeba se vyvarovat rozlití roztoku na kůži. Pokud se roztok dostane na kůži, musí být odstraněn dostatečným množstvím vody.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý zbytek rekonstituovaného roztoku musí být zlikvidován. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.