

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Agilus 120 mg prášok na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mg hemiheptahydrátu sodnej soli dantrolénu.

Po rekonštitúcii s 20 ml vody na injekcie obsahuje každý mililiter roztoku 5,3 mg hemiheptahydrátu sodnej soli dantrolénu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 3 530 mg hydroxypropylbetadexu a 6,9 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Žltlooranžový lyofilizovaný prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

V kombinácii s primeranými podpornými opatreniami je Agilus indikovaný na liečbu malígnej hypertermie u dospelých a detí všetkých vekových kategórií.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Agilusom sa má začať ihneď, ako vznikne podozrenie na krízu malígnej hypertermie, ktorá sa charakteristicky prejavuje stuhnutosťou svalov, metabolickou acidózou a/alebo rýchlo sa zvyšujúcou telesnou teplotou.

#### Dávkovanie

Agilus sa má podávať rýchlo intravenóznou injekciou v počiatocnej dávke 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti u dospelých a pediatrických pacientov.

Pokiaľ pretrvávajú hlavné klinické príznaky tachykardia, hypoventilácia, pretrvávajúca hyperacidita (vyžaduje sa monitorovanie pH a parciálneho tlaku oxidu uhličitého ( $pCO_2$ )) a hypertermia, každých 10 minút sa má opakovať bolusová injekcia 2,5 mg/kg, kým sa fyziologické a metabolické abnormality nezlepšia (pozri časť 5.1). Ak sa uvažuje o kumulatívnej dávke 10 mg/kg alebo vyššej, diagnóza malígnej hypertermie sa má opätovne preskúmať.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené príklady dávkovania na základe počtu injekčných liekoviek potrebných na počiatočnú dávku 2,5 mg/kg, ktoré sú bezprostredne potrebné na rýchlu injekciu:

**Tabuľka 1. Príklady dávkovania**

<b>Príklady dávkovania podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie nasycovacej dávky 2,5 mg/kg pre dospelých aj deti</b>				
<b>Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú pripraviť<sup>a</sup></b>	<b>Rozsah telesnej hmotnosti</b>	<b>Príklad odporúčania dávkovania</b>		
		<b>Telesná hmotnosť</b>	<b>Dávka, ktorá sa má podať</b>	<b>Objem, ktorý sa má podať<sup>a</sup></b>
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 <sup>b</sup>	300 mg <sup>b</sup>	56,5 ml

<sup>a</sup>Celkový objem jednej rekonštituovanej injekčnej liekovky je 22,6 ml.

<sup>b</sup>Pre všetky telesné hmotnosti počiatočná dávka a akékoľvek opakované dávky nesmú prekročiť 300 mg, čo zodpovedá 2,5 injekčnej liekovky.

### Liečba rekrudescencie (recidívy)

Treba poznamenať, že hypermetabolické charakteristiky malígnej hypertermie sa môžu znova objaviť počas prvých 24 hodín po počiatočnom vyliečení. Ak dôjde k rekrudescencii, Agilus sa má opakovane podávať v dávke 2,5 mg/kg každých 10 minút, až kým prejavy malígnej hypertermie opäť neustúpia. Rovnaké pokyny, ktoré sa uplatňujú na monitorovanie metabolických abnormalít a titráciu dávok pri prvotnej epizóde, platia aj pri rekrudescencii.

### Pediatrická populácia

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Každá injekčná liekovka sa má pripraviť pridaním 20 ml vody na injekcie a injekčná liekovka sa má pretrepávať, kým sa roztok nerozpustí. Rekonštituovaný Agilus je žltoranžový roztok s konečným objemom 22,6 ml.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Použitie Agilusu pri riešení krízy malígnej hypertermie nenahrádza iné podporné opatrenia. Tie musia individuálne pokračovať v rôznych formách.

Opatrnosť je potrebná, ak sa vyskytnú príznaky hyperkalémie (svalová paralýza, zmeny na elektrokardiograme, bradykardické arytmie), alebo v prípadoch už existujúcej hyperkalémie (renálna insuficiencia, intoxikácia digitalisom atď.), pretože v štúdiách na zvieratách sa preukázalo zvýšenie sérového draslíka v dôsledku súbežného podávania dantrolénu s verapamilom. Súbežné používanie Agilusu a blokátorov vápnikových kanálov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Agilus je určený len na intravenózne použitie. Vzhľadom na vysokú hodnotu pH roztoku (pH 9,5) sa treba vyhnúť extravaskulárnej injekcii, pretože môže viesť k nekróze tkaniva. Vzhľadom na riziko cievnej oklúzie sa treba vyhnúť intraarteriálnym injekciám.

Treba sa vyhnúť rozliatiu roztoku na kožu. Ak sa roztok dostane na kožu, musí sa odstrániť dostatočným množstvom vody (pozri časť 6.6).

Počas liečby dantrólénom môže dôjsť k poškodeniu pečene. Pozorovalo sa to počas dlhodobejšieho perorálneho podávania a môže mať smrteľný priebeh.

### Pomocné látky

#### *Hydroxypropylbetadex*

Agilus obsahuje 3 530 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrínu) v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 156,2 mg/ml v rekonštituovanom roztoku. Hydroxypropylbetadex zvyšuje rozpustnosť dantrólenu, čím sa znižuje čas prípravy a objem tekutiny.

Hydroxypropylbetadex bol v štúdiách na zvieratách spojený s ototoxicitou (pozri časť 5.3) a v štúdiách v iných klinických podmienkach boli pozorované prípady poruchy sluchu. Prípady poruchy sluchu boli pozorované pri úrovniach vystavenia hydroxypropylbetadexu porovnateľných s hornou hranicou rozsahu odporúčaných dávok Agilusu. Vo väčšine prípadov bola porucha sluchu prechodná a mala nízku až miernu závažnosť. U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky Agilusu (nad 10 mg/kg) je nutné znova prehodnotiť diagnózu (pozri časť 4.2).

Potenciálne riziko poruchy sluchu môže byť obzvlášť významné najmä u pacientov so zvýšeným rizikom straty sluchu, napríklad s opakujúcimi sa/chronickými infekciami uší.

Očakáva sa, že expozícia hydroxypropylbetadexu z Agilusu bude vyššia u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Potenciálne riziká spojené s hydroxypropylbetadexom môžu byť u týchto pacientov vyššie.

#### *Sodík*

Tento liek obsahuje 6,9 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,345 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Izolované kazuistiky a štúdie na zvieratách naznačujú interakciu medzi dantrólénom a blokátormi vápnikových kanálov, ako sú verapamil a diltiazem, vo forme srdcového zlyhania. Súbežné používanie Agilusu a blokátorov vápnikových kanálov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie Agilusu s nedepolarizujúcimi myorelaxanciami, ako je vekurónium, môže zvýšiť ich účinok.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití dantrólenu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Po intravenózne liečbe dantrólénom bola hlásená popôrodná atónia maternice. Pri intravenóznom podávaní dantrólenu matke počas cisárskeho rezu bolo opísané aj riziko syndrómu hypotonického dieťaťa u novorodencov. Dantrólén prechádza placentou a má sa používať počas gravidity len vtedy, keď potenciálny prínos preváži možné riziko pre matku a dieťa.

## Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o používaní dantrólu počas laktácie. Na základe jeho profilu bezpečnosti nemôže byť vylúčené riziko u dojčaťa, pretože dantról sa vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa má dojčenie počas podávania Agilusu ukončiť. Na základe polčasu eliminácie dantrólu je možné znovu začať dojčiť 60 hodín po poslednej dávke.

## Fertilita

Údaje o účinkoch dantrólu na fertilitu u ľudí nie sú k dispozícii. V štúdiách na zvieratách sa nepozorovali žiadne nepriaznivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Agilus má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, pretože môže viesť k slabosti kostrového svalstva, závratom a točeniu hlavy. Keďže niektoré z týchto príznakov môžu pretrvávajúť až 48 hodín, pacienti nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Agilus je relaxancium kostrového svalstva. S týmto spôsobom účinku súvisí najčastejšie hlásená nežiaduca udalosť pri intravenóznom podaní dantrólu, slabosť kostrového svalstva.

Pozorované nežiaduce reakcie sú spojené s dantrólom a jeho liekovými formami na akútne intravenózne použitie a na chronické perorálne použitie. Niektoré z uvedených nežiaducich reakcií môžu byť pozorované aj v dôsledku základnej krízy malígnej hypertermie. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované takto:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

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

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

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ )

Neznáme: frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

**Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií na liek**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie na liek</b>
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Precitlivosť, anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy <sup>a</sup>	Neznáme	Hyperkalémia
Poruchy nervového systému	Neznáme	Závrat, somnolencia, záchvat, dysartria, bolesť hlavy
Poruchy oka	Neznáme	Porucha zraku
Poruchy srdca a srdcovej činnosti <sup>a</sup>	Neznáme	Srdcové zlyhanie, bradykardia, tachykardia
Poruchy ciev	Neznáme	Tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Neznáme	Respiračné zlyhanie, respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neznáme	Bolesť brucha, nauzea, vracanie, gastrointestinálne krvácanie, hnačka, dysfágia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Žltáčka <sup>b</sup> , hepatitída <sup>b</sup> , abnormálna funkcia pečene, zlyhanie pečene vrátane smrteľných následkov <sup>b</sup> , idiosynkratické alebo hypersenzitívne ochorenia pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Urtikária, erytém, hyperhidróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Svalová slabosť, únava svalov
Poruchy obličiek a močových ciest <sup>a</sup>	Neznáme	Kryštalúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme	Hypotonus maternice
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme	Únava, reakcia v mieste podania, asténia

<sup>a</sup>Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované v predklinických štúdiách.

<sup>b</sup>Tieto nežiaduce reakcie boli pozorované pri chronickej perorálnej liečbe.

### Pediatrická populácia

Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Malígna hypertermia je núdzová situácia, kedy môže byť potrebná rýchla injekcia vysokej dávky Agilusu (pozri časť 4.2).

Dantrolén pôsobí ako myorelaxancium. Môže sa vyskytnúť závažná svalová slabosť s následnou respiračnou depresiou. Preto sa v prípadoch náhodného predávkovania majú použiť symptomatické a všeobecné podporné opatrenia.

Význam dialýzy pri predávkovaní dantrolénom nie je známy. Pre dantrolén neexistuje žiadne špecifické antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: myorelaxanciá, priamo pôsobiace myorelaxanciá, ATC kód: M03CA01.

#### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Dantrolén je relaxancium kostrového svalstva, ktoré sa viaže na ryanodínový receptor-1 (RYR1) potláčajúci uvoľňovanie vápnika zo sarkoplazmatického retikula (SR). Dantrolén má malý alebo nemá žiadny vplyv na kontrakciu srdcového svalu, s výnimkou prípadných vyšších dávok. Pri vysokých intravenózných dávkach bol pozorovaný prechodný nekonzistentný tlmivý účinok na hladké gastrointestinálne svaly.

RYR1 pôsobí ako kanál iónov vápnika ( $\text{Ca}^{2+}$ ), ktorý sa nachádza na SR kostrového svalstva a pri aktivácii vedie k svalovej kontrakcii. Pri malígnej hypertermii je funkcia RYR1 u citlivých osôb narušená spúšťačmi, ako sú prchavé anestetiká a/alebo sukcinylcholín, pričom nedochádza k repolarizácii, čo vedie k neregulovanému uvoľňovaniu  $\text{Ca}^{2+}$  zo SR. Následný nárast sarkoplazmatického  $\text{Ca}^{2+}$  spôsobuje pretrvávajúcu svalovú kontrakciu a nadmernú stimuláciu aeróbného a anaeróbného metabolizmu, čo má za následok zvýšenú spotrebu kyslíka a adenosíntrifosfátu, metabolickú acidózu a generuje teplo, čo spolu vytvára hypermetabolický stav a následnú hypertermiu. Dantrolén sa viaže na RYR1 a stabilizuje jeho pokojový stav, čím potláča

uvoľňovanie  $\text{Ca}^{2+}$  zo SR a zastavuje metabolickú kaskádu. Liečba dantrólénom môže fungovať len vtedy, keď  $\text{Ca}^{2+}$  ešte nebol úplne vyprázdnený zo SR, preto sa dantrólén má použiť čo najskôr za predpokladu, že je stále dostatočne zabezpečená perfúzia svalov.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť dantrólénu je dobre preukázaná. Posúdenie známych a potenciálnych rizík intravenózneho dantrólénu je založené aj na údajoch o expozícii po jeho uvedení na trh. Publikované štúdie u zdravých dobrovoľníkov poskytujú podporné údaje o bezpečnosti.

U zdravých osôb pri vedomí ( $n = 12$ ) sa zistilo, že po opakovaných intravenózných bolusových dávkach 0,1 mg/kg dantrólénu každých 5 minút sa pokles napätia svalových zášklbov stabilizoval v priebehu 2 – 3 minút. Pred nasledujúcou dávkou nedošlo k žiadnemu zotaveniu. Ukázalo sa, že dávka 2,5 mg/kg vyvoláva vo svaloch maximálnu odpoveď na dávku.

Klinické štúdie účinnosti a bezpečnosti Agilusu neboli vykonané. Uskutočnila sa 2-dielna, čiastočne randomizovaná, otvorená štúdia relatívnej biologickej dostupnosti s jednou dávkou Agilusu v porovnaní s 20 mg intravenózneho dantrólénu u zdravých dospelých dobrovoľníkov ( $n = 21$ ). Nežiaduce udalosti hlásené v štúdiu pre oba produkty boli v súlade so známym mechanizmom účinku dantrólénu ako relaxancia kostrového svalstva a s predchádzajúcou literatúrou.

V publikovaných kazuistikách rýchlejšie podávanie dantrólénu koreluje so zlepšenými výsledkami. V štúdiu relatívnej biologickej dostupnosti bol priemerný čas potrebný na rekonštitúciu 1 injekčnej liekovky Agilusu (120 mg) 50 sekúnd a 1 injekčnej liekovky 20 mg intravenózneho dantrólénu 90 sekúnd.

V laboratórnej simulačnej štúdiu celkového procesu prípravy/podávania injekčnej liekovky boli priemerné časy potrebné na prípravu a podanie 1 injekčnej liekovky Agilusu (120 mg) a 1 injekčnej liekovky 20 mg intravenózneho dantrólénu, v uvedenom poradí, takéto:

- Kanyla pre dospelých: 1 minúta a 53 sekúnd; 3 minúty
- Pediatrická kanyla: 1 minúta a 57 sekúnd; 4 minúty a 2 sekundy

Odhaduje sa, že rekrudescencia sa vyskytuje u 10 – 15 % pacientov s malígnou hypertermiou a je pravdepodobnejšia v závažných prípadoch, v ktorých sú na kontrolu počiatkovej reakcie potrebné vyššie dávky dantrólénu.

V retrospektívnom prehľade a analýze kazuistík obsahujúcich vhodné údaje z rokov 1979 až 2020 dostávalo 116 dospelých pacientov (vo veku 18 rokov a starších) dantrólén ako liečbu malígnej hypertermie. Spomedzi týchto pacientov prežilo 112 (97 %). Medián podanej terapeutickú dávky bol 2,4 mg/kg a u väčšiny pacientov (58 %) bola terapeutická dávka 2,5 mg/kg dostatočná na vyriešenie epizódy malígnej hypertermie (MH). U 87 % pacientov terapeutické dávky nepresiahli 5 mg/kg a u 95 % pacientov dávky nepresiahli 10 mg/kg.

### Pediatrická populácia

V retrospektívnom prehľade a analýze kazuistík obsahujúcich vhodné údaje z rokov 1979 až 2020 dostávalo 91 pediatrických pacientov (vo veku < 1 mesiac až 18 rokov) dantrólén ako liečbu malígnej hypertermie. Spomedzi týchto pacientov prežilo 87 (96 %). Medián podanej terapeutickú dávky bol podobný pre všetky pediatrické vekové skupiny v rozsahu od 2 do 3 mg/kg a u väčšiny pacientov (59 %) bola terapeutická dávka 2,5 mg/kg dostatočná na vyriešenie epizódy malígnej hypertermie. U 89 % pacientov terapeutické dávky nepresiahli 5 mg/kg a u 98 % pacientov dávky nepresiahli 10 mg/kg.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých osôb pri vedomí (n = 12) bola hlásená maximálna koncentrácia v plnej krvi ( $C_{max}$ ) 4,2 mikrogramu/ml po 2,4 mg/kg intravenózneho dantrolénu, čím saablokovalo až 75 % kontrakcie kostrového svalstva. U pacientov so suspektnou alebo preukázanou malígnou hypertermiou (n = 6), ktorí dostávali profylaktickú liečbu dantrolénom 2,5 mg/kg intravenózne, sa hlásené hodnoty  $C_{max}$  pohybovali v rozmedzí od 4,3 do 6,5 mikrogramu/ml.

### Distribúcia

Dantrolén sa reverzibilne viaže na plazmatický albumín. V ľudskej plazme *in vitro* pri koncentrácii 6 mikrogramov/ml Agilusu sa 94,9 % dantrolénu viazalo na bielkoviny. Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 120 mg Agilusu zdravým dobrovoľníkom bol distribučný objem 49,2 l.

### Biotransformácia

Metabolizmus v pečeni prebieha pomocou mikrozomálnych enzýmov prostredníctvom 5-hydroxylácie na hydantoínovom kruhu a prostredníctvom redukcie nitroskupiny na amín s následnou acetyláciou. 5-hydroxydantrolén má podobnú aktivitu ako materská látka, zatiaľ čo acetamino-dantrolén nemá žiadny uvoľňujúci účinok na svaly.

### Eliminácia

V klinickej štúdii vykonanej s Agilusom u zdravých dobrovoľníkov bol polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) pre dantrolén medzi 9 – 11 hodinami po podaní jednorazových intravenózných dávok 60 a 120 mg.

Vylučovanie prebieha najmä obličkami a žlčou, pričom vylučovanie obličkami sa uskutočňuje aj pri dlhodobom používaní v pomere 79 % 5-hydroxydantrolénu, 17 % acetylamino-dantrolénu a 1 až 4 % nezmeneného dantrolénu. Renálny klírens (5-OH-dantrolén) je 1,8 až 7,8 l/h.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil dantrolénu hlásený v jednej klinickej štúdii u detí s dávkou 2,4 mg/kg bol podobný profilu pozorovanému u dospelých. Hodnota  $t_{1/2}$  bola približne 10 hodín u detí (n = 10) vo veku od 2 do 7 rokov s plánovaným menším chirurgickým zákrokom. V porovnaní s dospelou populáciou neboli zistené žiadne problémy s bezpečnosťou špecifické pre pediatrickú populáciu (v žiadnej vekovej skupine).

### Hydroxypropylbetadex

Hydroxypropylbetadex, čo je zložka Agilusu, sa vylučuje nezmenený renálnou filtráciou s krátkym polčasom 1 až 2 hodiny, ktorý bol hlásený u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

### Subakútna a chronická toxicita

Uskutočnila sa 14-dňová štúdia s opakovanou intravenóznou dávkou Agilusu na potkanoch s dávkami 2,5 mg/kg/deň (73,5 mg/kg/deň hydroxypropylbetadexu a 8,3 mg/kg/deň PEG 3 350) a 10 mg/kg/deň (294,2 mg/kg/deň hydroxypropylbetadexu a 33 mg/kg/deň PEG 3 350). Dávka bez nežiaducich účinkov (no adverse effect level, NOAEL) bola 2,5 mg/kg/deň pre Agilus (ekvivalentná dávka dantrolénu u ľudí 0,4 mg/kg/deň). Účinky na obličky sa pozorovali pri opakovanom podávaní v liečebnej skupine s dávkou 10 mg/kg/deň (ekvivalentná dávka dantrolénu u ľudí 1,6 mg/kg/deň), ako aj v kontrolnej skupine, ktorá dostávala rovnaké množstvo pomocných látok. Účinky na obličky boli teda spojené so známou toxicitou hydroxypropylbetadexu vo forme vakuolizovaných tubulárnych epiteliálnych buniek obličiek u samcov aj samíc potkanov a zvýšeným výskytom vakuolizovaných alveolárnych makrofágov u samcov potkanov, ktoré ale boli nízkeho stupňa. Tieto účinky sú v súlade



s dobre známym reverzibilným skupinovým účinkom spojeným s použitím pomocnej látky hydroxypropylbetadexu pri chronickom podávaní hľadavcom. V tejto štúdii sa neskúmali žiadne sluchové funkcie/ototoxicita.

V štúdiách chronickej toxicity na potkanoch, psoch a opiciach viedlo perorálne podávanie dantrolénu v dávke vyššej ako 30 mg/kg/deň (ekvivalentné dávky u ľudí 4,8; 16,7; 9,7 mg/kg/deň, v uvedenom poradí) počas 12 mesiacov k zníženiu rastu alebo prírastku telesnej hmotnosti. Pozorovali sa hepatotoxické účinky a možná obštrukcia obličiek, ktoré boli reverzibilné. Význam týchto zistení pre akútne intravenózne použitie dantrolénu pri liečbe malígnej hypertermie u ľudí nebol stanovený.

### Mutagenita

Dantrolén vykazoval pozitívne výsledky v Amesovom teste s použitím *S. typhimurium* v prítomnosti aj neprítomnosti systému pečeneového metabolizmu.

### Karcinogenita

Dantrolén sodný v potrave potkanov v dávkach 15, 30 a 60 mg/kg/deň (ekvivalentné dávky u ľudí 2,4, 4,8 a 9,7 mg/kg/deň, v uvedenom poradí) počas až 18 mesiacov viedol k zvýšeniu benígnych pečeneových lymfatických novotvarov na najvyššej úrovni dávky a len u samíc aj k častejším nádorom mliečnych žliaz.

V 30-mesačnej štúdii na potkanoch Sprague-Dawley, ktoré dostávali v potrave dantrolén, spôsobila najvyššia úroveň dávky skrátenie času nástupu novotvarov prsníka. Samice potkanov pri najvyššej úrovni dávky vykazovali zvýšený výskyt pečeneových lymfangiómov a pečeneových angiosarkómov. V 30-mesačnej štúdii na potkanoch Fischer-344 sa pozorovalo skrátenie času nástupu nádorov mliečnych žliaz a semenníkov závislé od dávky.

Význam týchto údajov pre krátkodobé použitie intravenózneho dantrolénu pri liečbe malígnej hypertermie u ľudí nie je známy.

### Reprodukčná toxikológia

U dospelých samcov a samíc potkanov a gravidných samíc králikov nemali perorálne formy dantrolénu až do dosiahnutej perorálnej dávky 45 mg/kg/deň (ekvivalentné dávky u ľudí 7,3, respektíve 14,5 mg/kg/deň) žiadne nežiaduce účinky na fertilitu potkanov ani celkovú reprodukčnú schopnosť, ale u gravidných králikov viedlo 45 mg/kg/deň v 6. – 18. gestačnom dni k zvýšenej tvorbe jednostranných alebo obojstranných nadpočetných rebier u mláďat.

### Hydroxypropylbetadex

Existujú dôkazy o ototoxicite vyvolanej hydroxypropylbetadexom u niekoľkých predklinických druhov po jednorazovom a opakovanom subkutánnom podaní. U potkanov (najcitlivejší druh na ototoxicitu vyvolanú hydroxypropylbetadexom) je dávka 2 000 mg/kg blízka kritickej dávke na vyvolanie významnej straty sluchu a poškodenia kochley po subkutánnom podaní. Dávky vyššie ako 2 000 mg/kg spôsobujú výrazné poškodenie vláskových buniek a úplne rušia otoakustické emisie distorzných produktov, zatiaľ čo nižšie dávky majú relatívne malý vplyv na funkčné a štrukturálne charakteristiky. V štúdiách z literatúry nebola hlásená žiadna ototoxicita u potkanov pri dávkach 500 až 1 000 mg/kg. Význam týchto zistení pre expozíciu hydroxypropylbetadexu u ľudí nie je jasný.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Hydroxypropylbetadex  
Makrogol (E1521)

## **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

### Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

### Po rekonštitúcii

Rekonštituovaný roztok sa má použiť do 24 hodín.

Rekonštituovaný roztok sa musí chrániť pred svetlom. Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a neuchovávajúte v chladničke.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania po rekonštitúcii bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25 °C.

Pokiaľ spôsob otvárania/rekonštitúcie nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania je zodpovedný používateľ a nesmú presiahnuť 24 hodín pri teplote 25 °C.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Neotvorená injekčná liekovka nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčná liekovka zo skla typu I s gumovou zátkou a tesnením.

Balenie obsahuje 6 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Každá injekčná liekovka sa má rekonštituovať pridaním 20 ml vody na injekcie a pretrepávaním počas približne 1 minúty s následnou kontrolou neprítomnosti viditeľných častíc. Môže byť potrebné ďalšie pretrepávanie. Rekonštituovaný roztok má mať žltoranžovú farbu a nesmie obsahovať viditeľné častice. Objem roztoku v rekonštituovanej injekčnej liekovke je 22,6 ml.

Rekonštituovaný roztok Agilusu sa nesmie miešať s inými roztokmi ani podávať rovnakým žilovým prístupom (pozri časť 6.2).

Treba sa vyhnúť rozliatiu roztoku na kožu. Ak sa roztok dostane na kožu, musí sa odstrániť dostatočným množstvom vody (pozri časť 4.4).

Tento liek je určený len na jednorazové použitie a akýkoľvek zvyšný rekonštituovaný roztok sa má zlikvidovať. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Agilus 120 mg prášok na injekčný roztok  
dantrolén, sodná soľ, hemiheptahydrát

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mg hemiheptahydrátu sodnej soli dantrolénu.  
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 5,3 mg hemiheptahydrátu sodnej soli dantrolénu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje: hydroxypropylbetadex, makrogol (E1521).

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok

6 injekčných liekoviek

10 injekčných liekoviek

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii.  
Len na jednorazové použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Všetok zvyšný rekonštituovaný roztok zlikvidujte.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Neotvorenú injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Rekonštituovaný roztok sa musí chrániť pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a neuchovávajte v chladničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným kódom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### INJEKČNÁ LIEKOVKA

#### 1. NÁZOV LIEKU

Agilus 120 mg prášok na injekčný roztok  
dantrolén, sodná soľ, hemiheptahydrát

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mg hemiheptahydrátu sodnej soli dantrolénu.  
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml roztoku 5,3 mg hemiheptahydrátu sodnej soli dantrolénu.

#### 3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje: hydroxypropylbetadex, makrogol (E1521).

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok.

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie po rekonštitúcii.  
Len na jednorazové použitie.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Všetok zvyšný rekonštituovaný roztok zlikvidujte.

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neotvorenú injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.  
Rekonštituovaný roztok sa musí chrániť pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C  
a neuchovávajte v chladničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Neaplikovateľné.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Agilus 120 mg prášok na injekčný roztok dantrolén, sodná soľ, hemiheptahydrát

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Tento liek sa používa v núdzových situáciách a o tom, či ho potrebujete, rozhoduje lekár.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Agilus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Agilus
3. Ako sa Agilus podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Agilus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Agilus a na čo sa používa

Agilus obsahuje dantrolén sodný. Je to druh lieku nazývaný priamo pôsobiace myorelaxancium. Pripája sa k cieľu vo svalových bunkách a pomáha svalom tela uvoľniť sa, keď sú nadmerne stimulované.

Spolu s ďalšími podpornými opatreniami sa tento liek používa na liečbu malígnej hypertermie u dospelých a detí všetkých vekových kategórií. Malígna hypertermia je život ohrozujúci núdzový stav, pri ktorom sú kostrové svaly tela nadmerne stimulované a nie sú schopné uvoľniť sa. To môže spôsobiť veľmi rýchle zvýšenie telesnej teploty a/alebo hromadenie odpadových produktov v tele (metabolická acidóza), čo môže zastaviť správne fungovanie životne dôležitých orgánov.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Agilus

**Agilus nesmiete dostať**

- ak ste alergický na dantrolén sodný alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

**Upozornenia a opatrenia**

Tento liek vám bude pravdepodobne podaný predtým, ako si prečítate túto písomnú informáciu.

Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- v súčasnosti užívate lieky na vysoký krvný tlak alebo angínu pectoris nazývané „blokátory vápnikových kanálov“. Užívanie týchto liekov súbežne s Agilusom môže zvýšiť množstvo draslíka v krvi, čo by mohlo spôsobiť nepravidelný srdcový rytmus alebo neschopnosť pohybovať niektorými svalmi;
- ak si myslíte, že sa vám liek vylial na kožu, má sa zmyť vodou.

U pacientov vystavených dlhodobému užívaniu dantrolénu sodného ústami (perorálnemu užívaniu) bolo pozorované poškodenie pečene. Povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že máte príznaky poškodenia pečene (napr. ak máte žltkastú kožu a oči alebo máte bolesti brucha a opuchy).

## **Iné lieky a Agilus**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Nasledujúce lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Agilus účinkuje, alebo Agilus môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú tieto lieky:

- lieky na vysoký krvný tlak a angínu pectoris nazývané „blokátory vápnikových kanálov“, ako sú verapamil alebo diltiazem, môžu viesť k zlyhaniu srdca, ak sa podávajú súbežne s Agilusom (pozri Upozornenia a opatrenia);
- myorelaxanciá, ako je vekurónium, môžu zvýšiť uvoľňujúci účinok lieku Agilus na svaly, ak sa podávajú súbežne.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, ak je to možné, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako dostanete tento liek.

### Tehotenstvo

Agilus sa nepoužíva, ak ste tehotná, pokiaľ sa to nepovažuje za nutné. Po podaní Agilusu môžu byť svaly vašej maternice slabé. Ak dostanete Agilus počas cisárskeho rezu, u vášho novonarodeného dieťaťa sa môže prejaviť svalová slabosť.

### Dojčenie

Počas používania Agilusu alebo 60 hodín po poslednej dávke nesmiete dojčiť. Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Po podaní Agilusu môžu byť svaly vašich rúk a nôh slabé a môžete mať tiež pocit závratov alebo točenia hlavy. Tieto účinky môžu trvať až 48 hodín po podaní Agilusu. Počas tohto obdobia nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

## **Agilus obsahuje cyklodextrín a sodík**

Tento liek obsahuje 3 530 mg hydroxypropylbetadexu (cyklodextrínu) v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 156,2 mg/ml v rekonštituovanom roztoku.

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali problémy so sluchom, napr. ak ste náchylný na ušné infekcie. U pacientov, ktorým bol podávaný hydroxypropylbetadex pri iných stavoch vo vyšších dávkach, ako sa odporúčajú v prípade Agilusu, boli pozorované prípady poruchy sluchu. Táto porucha sluchu je vo všeobecnosti krátkodobá a mierna. U pacientov vyžadujúcich vyššie dávky Agilusu (nad 10 mg/kg) sa z dôvodu tohto rizika liečba znova prehodnotí.

Potenciálne riziko spojené s hydroxypropylbetadexom sa môže zvýšiť, ak vaše obličky nepracujú správne.

Tento liek obsahuje 6,9 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To je menej ako 0,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

### 3. Ako sa Agilus podáva

Túto injekciu vám podáva zdravotnícky pracovník do žily. Dávka Agilusu, ktorú dostanete, závisí od vašej telesnej hmotnosti. Dávka sa bude opakovať každých 10 minút, kým sa vaše príznaky nezlepšia. Ak sa vaše príznaky po podaní tohto lieku nezlepšia, lekár môže znova preskúmať vašu diagnózu a zvážiť alternatívne liečby. Ak u vás dôjde k návratu choroby k predchádzajúcemu horšiemu stavu, zdravotnícky pracovník vám znova podá injekciu Agilusu.

#### Ak ste dostali príliš veľa Agilusu

Ak ste dostali viac Agilusu, ako ste mali, môžu sa vyskytnúť vedľajšie účinky. Môže sa vyskytnúť závažná svalová slabosť, ktorá môže ovplyvniť vaše dýchanie. Váš lekár vás bude pozorne sledovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Nasledujúce vedľajšie účinky boli pozorované pri liečive obsiahnutom v Agiluse.

**Frekvencia nižšie uvedených vedľajších účinkov nie je známa** (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

#### Závažné vedľajšie účinky – váš lekár vám ihneď prestane podávať Agilus

- náhla, závažná alergická reakcia s ťažkosťami s dýchaním, opuchom, točením hlavy, rýchlym srdcovým tepom, potením a stratou vedomia (anafylaktická reakcia)

#### Iné vedľajšie účinky

Nasledujúce vedľajšie účinky boli pozorované pri liečive obsiahnutom v Agiluse:

- alergické reakcie (precitlivenosť)
- vysoká hladina draslíka v krvi (hyperkalémia), ktorá môže spôsobiť únavu, svalovú slabosť, pocit na vracanie a poruchy srdcového rytmu
- závrat, ospalosť, záchvat, ťažkosti s rečou (dysartria), bolesť hlavy
- zmenené videnie
- srdcové zlyhanie, pomalá srdcová frekvencia (bradykardia), rýchly srdcový tep (tachykardia)
- zápal v žile vedúci k vzniku krvnej zrazeniny a zablokovaniu (tromboflebitída)
- ťažkosti s dýchaním (respiračné zlyhanie), dýchanie, ktoré je príliš pomalé a plytké (respiračná depresia)
- bolesť brucha (abdominálna bolesť), pocit na vracanie (nauzea), vracanie, krvácanie do čreva a žalúdka s príznakmi krvi v stolici alebo vo zvratkoch (gastrointestinálne krvácanie), hnačka, ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia)
- žlté oči a koža (žltáčka)\*, zápal pečene (hepatitída)\*, zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné\*, zmeny v krvných testoch pečeneových funkcií, ochorenie pečene z neznámej príčiny alebo zapríčinené alergickou reakciou
- svrbivá vyrážka (žihľavka), sčervenanie kože (erytém), nadmerné potenie (hyperhidróza)
- svalová slabosť, unavené svaly
- kryštáliky v moči (kryštalúria)
- slabé kontrakcie pri pôrode (maternicový hypotonus)
- pocit únavy (vyčerpanosť), celková slabosť (asténia), reakcie v mieste vpichu

\*Tieto vedľajšie účinky sa pozorovali v situáciách, keď sa liečba dantrolénom dlhodobo podávala ústami.

## Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Agilus

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek sa bude uchovávať v nemocnici a tieto pokyny sú určené len pre zdravotnícky personál.

Neotvorená injekčná liekovka: nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Injekčnú liekovku uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok: Použite do 24 hodín. Rekonštituovaný roztok sa musí chrániť pred svetlom. Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a neuchovávať v chladničke.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení injekčnej liekovky a na vonkajšej škatuli s injekčnými liekovkami po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Len na jednorazové použitie. Všetok zvyšný rekonštituovaný roztok zlikvidujte.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Agilus obsahuje

Liečivo je hemiheptahydrát sodnej soli dantrolénu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 120 mg hemiheptahydrátu sodnej soli dantrolénu. Po rekonštitúcii s 20 ml vody na injekcie obsahuje každý mililiter roztoku 5,3 mg hemiheptahydrátu sodnej soli dantrolénu.

Ďalšie zložky sú hydroxypropylbetadex (cyklodextrín) a makrogol (E1521). Pozri časť 2 „Agilus obsahuje cyklodextrín a sodík“.

### Ako vyzerá Agilus a obsah balenia

Sklenené injekčné liekovky s gumovou zátkou a tesnením obsahujúce 120 mg žltlooranžového prášku na injekčný roztok.

Škatuľa so 6 alebo 10 injekčnými liekovkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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



Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

### Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

### Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Agilusom sa má začať ihneď, ako vznikne podozrenie na krízu malígnej hypertermie, ktorá sa charakteristicky prejavuje stuhnutosťou svalov, metabolickou acidózou a/alebo rýchlo sa zvyšujúcou telesnou teplotou.

#### Dávkovanie

Agilus sa má podávať rýchlo intravenóznou injekciou v počiatočnej dávke 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti u dospelých a pediatrických pacientov.

Pokiaľ pretrvávajú hlavné klinické príznaky tachykardia, hypoventilácia, pretrvávajúca hyperacidita (vyžaduje sa monitorovanie pH a parciálneho tlaku oxidu uhličitého (pCO<sub>2</sub>)) a hypertermia, každých 10 minút sa má opakovať bolusová injekcia 2,5 mg/kg, kým sa fyziologické a metabolické abnormality nezlepšia. Ak sa uvažuje o kumulatívnej dávke 10 mg/kg alebo vyššej, diagnóza malígnej hypertermie sa má opätovne preskúmať.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené príklady dávkovania na základe počtu injekčných liekoviek potrebných na počiatočnú dávku 2,5 mg/kg, ktoré sú bezprostredne potrebné na rýchlu injekciu:

**Tabuľka 1. Príklady dávkovania**

Príklady dávkovania podľa telesnej hmotnosti na dosiahnutie nasycovacej dávky 2,5 mg/kg pre dospelých aj detí				
Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú pripraviť <sup>a</sup>	Rozsah telesnej hmotnosti	Príklad odporúčania dávkovania		
		Telesná hmotnosť	Dávka, ktorá sa má podať	Objem, ktorý sa má podať <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>	300 mg <sup>b</sup>	56,5 ml

<sup>a</sup>Celkový objem jednej rekonštituovanej injekčnej liekovky je 22,6 ml.

<sup>b</sup>Pre všetky telesné hmotnosti počiatočná dávka a akékoľvek opakované dávky nesmú prekročiť 300 mg, čo zodpovedá 2,5 injekčnej liekovky.

### Liečba rekrudescencie (recidívy)

Treba poznamenať, že hypermetabolické charakteristiky malígnej hypertermie sa môžu znova objaviť počas prvých 24 hodín po počiatocnom vyliečení. Ak dôjde k rekrudescencii, Agilus sa má opakovane podávať v dávke 2,5 mg/kg každých 10 minút, až kým prejavy malígnej hypertermie opäť neustúpia. Rovnaké pokyny, ktoré sa uplatňujú na monitorovanie metabolických abnormalít a titráciu dávok pri prvotnej epizóde, platia aj pri rekrudescencii.

### Pediatrická populácia

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

## **Špeciálne opatrenia na uchovávanie, prípravu a manipuláciu**

### Príprava

Každá injekčná liekovka sa má rekonštituovať pridaním 20 ml vody na injekcie a pretrepávaním počas približne 1 minúty s následnou kontrolou neprítomnosti viditeľných častíc. Môže byť potrebné ďalšie pretrepávanie. Rekonštituovaný roztok má mať žltoranžovú farbu a nesmie obsahovať viditeľné častice. Objem roztoku v rekonštituovanej injekčnej liekovke je 22,6 ml.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania po rekonštitúcii bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25 °C. Pokiaľ spôsob otvárania/rekonštitúcie nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania počas používania je zodpovedný používateľ a nesmú presiahnuť 24 hodín pri teplote 25 °C.

### Uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný roztok sa musí chrániť pred svetlom. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C a neuchovávajte v chladničke.

### Manipulácia

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Rekonštituovaný roztok Agilusu sa nesmie miešať s inými roztokmi ani podávať rovnakým žilovým prístupom.

Treba sa vyhnúť rozliatiu roztoku na kožu. Ak sa roztok dostane na kožu, musí sa odstrániť dostatočným množstvom vody.

Tento liek je určený len na jednorazové použitie a akýkoľvek zvyšný rekonštituovaný roztok sa má zlikvidovať. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.