

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Agilus 120 mg stungulyfsstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 120 mg dantrólen natríum hemiheptahýdrat.

Eftir blöndun með 20 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hver millilítri af lausn 5,3 mg af dantrólen natríum hemiheptahýdrati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 3.530 mg af hýdroxýprópýlbetadexi og 6,9 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn.

Gul-appelsínugult, frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Agilus er ásamt viðeigandi stuðningsaðgerðum ætlað til meðferðar við illkynja ofurhita hjá fullorðnum og börnum á öllum aldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð með Agilus um leið og grunur leikur á hættulegum illkynja ofurhita, þ.e.a.s. sem einkennist af vöðvastifleika, blóðsýringu og/eða ört hækkandi líkamshita.

Skammtar

Agilus á að gefa hratt með inndælingu í bláæð í upphafsskammtinum 2,5 mg/kg líkamsþyngdar fyrir fullorðna og börn.

Svo lengi sem klínísk einkenni hraðtakts, grunnrar öndunar, viðvarandi hás sýrustigs (hyperacidity) (fylgjast þarf með sýrustigi og hlutaþrýstingi koltvísýrings, pCO_2) og ofurhiti er viðvarandi, skal endurtaka gjöf staks 2,5 mg/kg skammts á 10 mínútna fresti þar til lífeðlisfræðileg og efnaskiptafrávik batna (sjá kafla 5.1). Ef íhugað er að nota uppsafnaðan skammt sem er 10 mg/kg eða stærri skal endurmeta greiningu á illkynja ofurhita.

Eftirfarandi tafla sýnir dæmi um skömmtun byggt á fjölda hettuglasa sem þarf fyrir upphaflega 2,5 mg/kg skammtinn, sem þarf strax með hraðri inndælingu:

Tafla 1. Dæmi um skömmtun

Dæmi um skömmtun miðað við líkamsþyngd til að ná 2,5 mg/kg hleðsluskammti fyrir bæði fullorðna og börn				
Fjöldi hettuglasa sem undirbúa skal^a	Bil líkamsþyngdar	Dæmi um skammta		
		Líkamsþyngd	Skammtur sem á að gefa	Rúmmál sem á að gefa^a
1	Allt að 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	Frá 49 kg til 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Frá 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aHeildarrúmmál í hettuglasi sem búið er að blanda er 22,6 ml.

^bFyrir allar líkamsþyngdir skal upphafsskammtur og endurteknir skammtar ekki að fara yfir 300 mg, sem jafngildir 2,5 hettuglösnum.

Meðferð ef sjúkdómur blossar upp aftur (endurkoma)

Hafa ber í huga að einkenni of hraðra efnaskipta með illkynja ofurhita geta komið fram á ný á fyrstu 24 klukkustundunum eftir upphaflega hjöðnun. Ef ofurhiti blossar aftur upp skal gefa Agilus aftur í skammtinum 2,5 mg/kg á 10 mínútna fresti þar til einkenni illkynja ofurhita ganga til baka á ný. Sömu íhugunarefni gilda varðandi eftirlit með efnaskiptafrávikum og skammtaaðlögun í byrjunarlotu og við meðferð ef sjúkdómur blossar upp aftur.

Börn

Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Lyfjagiðf

Til notkunar í bláæð.

Undirbúa skal hvert hettuglas með því að bæta við 20 ml af vatni fyrir stungulyf og hrista hettuglasið þar til duftið er alveg uppleyst. Blandað Agilus er gul-appelsínugul lausn þar sem endanlegt rúmmál er 22,6 ml.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun Agilus við meðhöndlun hættulegs illkynja ofurhita kemur ekki í stað annarra stuðningsaðgerða. Þeim verður að halda áfram hverri fyrir sig.

Gæta skal varúðar ef einkenni blóðkalíumhækkunar koma fram (vöðvalömun, breytingar á hjartalínuriti, hægsláttartruflanir) eða ef blóðkalíumhækkun er til staðar (skert nýrnastarfsemi, digitaliseitrun o.s.frv.) þar sem sýnt hefur verið fram á aukningu á kalíum í sermi í dýrarannsóknnum vegna samhliða gjafar dantrólens og verapamíls. Ekki er mælt með samhliða notkun Agilus og kalsíumgangaloka (sjá kafla 4.5).

Agilus er eingöngu til notkunar í bláæð. Vegna hás sýrustigs lausnarinnar (sýrustig 9,5) verður að forðast inndælingu utan æða þar sem slíkt getur leitt til vefjadreps. Vegna hættu á æðastíflu verður að forðast inndælingar í slagæð.

Forðast skal að lausnin berist á húð. Ef lausnin kemst í snertingu við húð verður að fjarlægja hana með nægu vatni (sjá kafla 6.6).

Lifrarskemmdir geta komið fram við meðferð með dantróleni. Þetta hefur komið fram við langtíma inntöku og getur verið banvænt.

Hjálparefni

Hýdroxýprópýlbetadex

Agilus inniheldur 3.530 mg hýdroxýprópýlbetadex (sýklódextrín) í hverju hettuglasi, sem jafngildir 156,2 mg/ml í blandaðri lausn. Hýdroxýprópýlbetadex eykur leysanleika dantrólens og dregur þar með úr undirbúningstíma og vökvamagni.

Hýdroxýprópýlbetadex hefur verið tengt við eiturhrif á heyrnartaug eða innra eyra í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3); og tilvik heyrnarskerðingar hafa komið fram í rannsóknum við aðrar klínískar aðstæður. Heyrnaskerðing hefur komið fram þar sem útsetning fyrir hýdroxýprópýlbetadexi samsvarar hæstu ráðlögðu skömmtum af Agilus. Í flestum tilfellum hefur heyrnarskerðing verið tímabundin og alvarleiki verið lítill til vægur. Hjá sjúklingum sem þurfa stóra skammta af Agilus (yfir 10 mg/kg) skal endurmeta greininguna (sjá kafla 4.2).

Möguleg hætta á heyrnarskerðingu getur verið sérstakt áhyggjuefni hjá sjúklingum með aukna hættu á heyrnarleysi, t.d. endurteknar/langvinnar sýkingar í eyra.

Búið er við að útsetning fyrir hýdroxýprópýlbetadexi frá Agilus sé meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hugsanleg áhætta í tengslum við hýdroxýprópýlbetadex getur verið meiri hjá þessum sjúklingum.

Natríum

Lyfið inniheldur 6,9 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,345% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Einangruð tilfelli og dýrarannsóknir benda til milliverkunar milli dantrólens og kalsíumgangaloka, svo sem verapamíls og diltíazems, í formi hjartabilunar. Ekki er mælt með samhliðanotkun Agilus og kalsíumgangaloka (sjá kafla 4.4).

Samhliðagjöf Agilus og vöðvaslakandi lyfja án afskautunar, t.d. vekúróníum, getur aukið áhrif þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dantrólens hjá þunguðum konum. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eituverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Tilkynnt hefur verið um spennuleysi í legi eftir fæðingu eftir meðferð með dantróleni í bláæð. Einnig hefur verið tilkynnt um hættu á ungbarnaslekju hjá nýburum þegar móður var gefið dantrólen í bláæð meðan á keisaraskurði stóð. Dantrólen berst í gegnum fylgju og má því aðeins nota á meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móður og barn.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dantrólens meðan á brjóstagjöf stendur. Samkvæmt öryggisprófil er ekki hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti þar sem dantrólen skilst út í brjóstamjólk. Því skal hætta brjóstagjöf meðan á gjöf með Agilus stendur. Miðað við helmingunartíma brotthvarfs dantrólens má hefja brjóstagjöf á ný 60 klukkustundum eftir síðasta skammt.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif dantrólens á frjósemi hjá mönnum. Engin skaðleg áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Agilus hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Það getur valdið máttleysi í beinagrindarvöðvum, sundli og vægum svima. Þar sem sum þessara einkenna geta varað í allt að 48 klukkustundir mega sjúklingar hvorki aka né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Agilus er vöðvaslakandi lyf fyrir beinagrindarvöðva. Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um við gjöf dantrólens í bláæð, máttleysi í beinagrindarvöðvum, tengist þessum verkunarmáta.

Aukaverkanirnar sem fram komu tengjast dantróleni og lyfjaformum þess við bráða notkun í bláæð og langvinna inngjöf um munn. Sumar aukaverkanirnar sem taldar eru upp geta einnig komið fram vegna undirliggjandi illkynja ofurhita. Aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni.

Tíðnin er skilgreind sem:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Tafla 2: Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi, bráðafnæmisviðbrögð
Efnaskipti og næring ^a	Tíðni ekki þekkt	Bláðkalíumhækkun
Taugakerfi	Tíðni ekki þekkt	Sundl, svefndrungi, flog, tormæli, höfuðverkur
Augu	Tíðni ekki þekkt	Sjónskerðing
Hjarta ^a	Tíðni ekki þekkt	Hjartabilun, hægsláttur, hraðsláttur
Æðar	Tíðni ekki þekkt	Bláæðabólga með segamyndun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Tíðni ekki þekkt	Öndunarbílun, öndunarbæling
Meltingarfæri	Tíðni ekki þekkt	Kviðverkir, ógleði, uppköst, blæðingar í meltingarvegi, niðurgangur, kyngingartregða
Lifur og gall	Tíðni ekki þekkt	Gula ^b , lifrabólga ^b , óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrabílun þar með talin dauðsföll ^b , sérkennilegir eða ofurnæmir lifrarsjúkdómar
Húð og undirhúð	Tíðni ekki þekkt	Ofsakláði, hörundsroði, ofsvitnun
Stoðkerfi og bandvefur	Tíðni ekki þekkt	Vöðvaþröttleysi, vöðvaþreyta

Nýru og þvagfæri ^a	Tíðni ekki þekkt	Kristallamiga
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðni ekki þekkt	Vöðvaslekja í legi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Tíðni ekki þekkt	Þreyta, viðbrögð á íkomustað, þróttleysi

^aÞessar aukaverkanir komu fram í forklínískum rannsóknum.

^bÞessar aukaverkanir hafa komið fram við langvarandi inntöku.

Börn

Búið er við að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum sé sú sama og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Illkynja ofurhiti er neyðarástand þar sem þörf getur verið á hraðri inndælingu stórs skammts af Agilus (sjá kafla 4.2).

Dantrólen virkar sem vöðvaslakandi lyf. Verulegt vöðvaþróttleysi með tilheyrandi öndunarbælingu getur komið fram. Ef ofskömmtnun á sér stað fyrir slysi skal því grípa til meðferðar eftir einkennum og almennra stuðningsaðgerða.

Áhrif skilunar við ofskömmtnun dantrólens eru ekki þekkt. Ekkert sértækt mótefni er til við dantróleni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: vöðvaslakandi lyf með beina verkun (directly acting), ATC-flokkur: M03CA01.

Verkunarháttur og lyfhrif

Dantrólen er vöðvaslakandi lyf fyrir beinagrindarvöðva sem binst ryanódínviðtaka-1 (RYR1) og bælir losun kalsíums frá vöðvafrymisneti (SR). Dantrólen hefur lítil sem engin áhrif á samdrátt hjartavöðvans, nema hugsanlega við stærri skammta. Tímabundin, óstöðug bælandi áhrif á slétta vöðva í meltingarvegi komu fram við stóra skammta í bláæð.

RYR1 virkar eins og kalsíumjónagöng (Ca^{2+}) sem staðsett eru á vöðvafrymisneti beinagrindarvöðva og valda vöðvasamdrætti þegar þau eru virkjuð. Hjá einstaklingum sem eru næmir fyrir illkynja ofurhita raskast starfsemi RYR1 af völdum virkja á borð við rokgjörn svæfingalyf og/eða súkinýlkólín og endurskautast ekki, sem leiðir til óheftrar Ca^{2+} losunar frá vöðvafrymisneti. Þessi afleidda hækkun á Ca^{2+} frá vöðvafrymi veldur viðvarandi vöðvasamdrætti og óhóflegri örvun loftháðra og loftfirðra efnaskipta sem leiðir til aukinnar neyslu súrefnis og adenósíntrífosfats, efnaskiptablóðsýringar og veldur hita, sem saman mynda ofurefnaskiptaástand og ofurhiti fylgir í kjölfarið. Dantrólen binst RYR1 og kemur jafnvægi á hvíldarstöðu þess og bælir þannig losun Ca^{2+} frá vöðvafrymisneti og stöðvar keðjuverkun efnaskiptanna. Meðferð með dantróleni getur eingöngu virkað þegar Ca^{2+} hefur ekki enn verið tæmt að öllu leyti úr vöðvafrymisnetinu, þ.e. dantrólen skal nota eins fljótt og auðið er, að því tilskildu að gegnflæði vöðva sé enn nægilega tryggt.

Verkun og öryggi

Verkun dantrólens er vel þekkt. Mat á þekktri og hugsanlegri áhættu af notkun dantrólens í bláæð er einnig byggt á gögnum um útsetningu eftir markaðssetningu. Birtar rannsóknir á heilbrigðum sjálfboðaliðum veita upplýsingar um öryggi því til stuðnings.

Hjá heilbrigðum einstaklingum með meðvitund ($n = 12$) reyndist bæling á vöðvavipraspennu ná jafnvægi innan 2-3 mínútna eftir endurtekna hleðsluskammta í bláæð sem námu 0,1 mg/kg af dantróleni á 5 mínútna fresti. Enginn bati náðist fyrir næsta skammt. Sýnt hefur verið fram á að 2,5 mg/kg skammtur framkallar hámarksskammtssvörun í vöðvum.

Klínískar rannsóknir á verkun og öryggi Agilus hafa ekki verið framkvæmdar. Tvískipt, að hluta til slembiröðuð, opin, stakskammta, hlutfallsleg aðgengisrannsókn á Agilus samanborið við 20 mg af dantróleni í bláæð, var gerð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum ($n = 21$). Aukaverkanir sem greint var frá í rannsókninni fyrir bæði lyfin voru í samræmi við þekktan verkunarhátt dantrólens sem vöðvaslakandi lyfs í beinagrindarvöðvum og fyrri heimildir.

Í birtum upplýsingum úr fjölda tilfella er hraðari gjöf dantrólens tengd við bætta árangur. Í hlutfallslegu aðgengisrannsókninni var meðaltíminn sem tók að blanda 1 hettuglas af Agilus (120 mg) 50 sekúndur og 90 sekúndur fyrir 1 hettuglas af 20 mg af dantróleni í bláæð.

Í hermiprófun á rannsóknarstofu á heildarferli við undirbúning/lyfjagjöf hettuglasa var meðaltíminn sem tók að útbúa og gefa 1 hettuglas af Agilus (120 mg) og 1 hettuglas af 20 mg dantróleni í bláæð eftirfarandi:

- Holnál fyrir fullorðna: 1 mínúta og 53 sekúndur og 3 mínútur, í sömu röð
- Holnál fyrir börn: 1 mínúta og 57 sekúndur og 4 mínútur og 2 sekúndur, í sömu röð

Áætlað er að endurkoma eigi sér stað hjá 10-15% sjúklinga með illkynja ofurhita og hún er líklegri til að eiga sér stað í alvarlegum tilvikum þar sem þörf er á stærri skömmtum af dantróleni til að hafa stjórn á upphaflegum viðbrögðum.

Í afturvirkri skoðun og greiningu á tilfellum sem innihéldu fullnægjandi gögn, á árunum 1979 til 2020, fengu 116 fullorðnir sjúklingar (18 ára og eldri) dantrólen sem meðferð við illkynja ofurhita. Meðal þessara sjúklinga var tilkynnt um 112 (97%) sem lifðu af. Miðgildi meðferðarskammts var 2,4 mg/kg og hjá meirihluta sjúklinga (58%) nægði 2,5 mg/kg meðferðarskammtur til að ráða niðurlögum illkynja ofurhita. Hjá 87% sjúklinga fóru meðferðarskammtar ekki yfir 5 mg/kg og hjá 95% sjúklinga fóru skammtar ekki yfir 10 mg/kg.

Börn

Í afturvirkri skoðun og greiningu á tilfellum sem innihéldu fullnægjandi gögn, á árunum 1979 til 2020, fékk 91 sjúklingur á barnsaldri (frá < 1 mánaða aldri og allt að 18 ára aldri) meðferð með dantróleni við illkynja ofurhita. Meðal þessara sjúklinga var tilkynnt um 87 (96%) sem lifðu af. Miðgildi meðferðarskammts var svipað fyrir alla aldurshópa hjá sjúklingum á barnsaldri, frá 2 til 3 mg/kg og hjá meirihluta sjúklinga (59%) nægði meðferðarskammtur upp á 2,5 mg/kg til að ráða niðurlögum illkynja ofurhita. Hjá 89% sjúklinga fóru meðferðarskammtar ekki yfir 5 mg/kg og hjá 98% sjúklinga fóru skammtar ekki yfir 10 mg/kg.

5.2 Lyfjahvörf

Hjá heilbrigðum einstaklingum með meðvitund ($n = 12$) var tilkynnt um 4,2 míkrog/ml hámarksþéttni í heilblóði (C_{max}) eftir gjöf 2,4 mg/kg af dantróleni í bláæð, sem hindraði allt að 75% samdráttu í beinagrindarvöðvum. Hjá sjúklingum þar sem illkynja ofurhiti var grunaður eða staðfestur ($n = 6$) og fengu fyrirbyggjandi meðferð með dantróleni 2,5 mg/kg í bláæð var greint frá C_{max} á bilinu 4,3 til 6,5 míkrog/ml.

Dreifing

Dantrólen er afturkræft bundið albúmini í blóðvökva. Í blóðvökva manna *in vitro* við styrkleikann 6 mikróg/ml af Agilus var dantrólen 94,9% próteinbundið. Eftir 120 mg stakan skammt af Agilus í bláæð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var dreifingarrúmmálið 49,2 l.

Umbrot

Umbrot í lifur eiga sér stað fyrir tilstilli frýmisensíma, bæði með 5-hýdroxýltengingu við hýdantóin-hringinn og með afoxun niturhópsins í amín með síðari asetýlingu. 5-hýdroxýdantrólen hefur svipaða virkni og móðurefnið á meðan asetamínó-dantrólen hefur engin vöðvaslakandi áhrif.

Brotthvarf

Í klínískri rannsókn sem gerð var á heilbrigðum sjálfboðaliðum með Agilus var helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir dantrólen á bilinu 9-11 klukkustundir eftir staka 60 og 120 mg skammta í bláæð.

Útskilnaður er aðallega um nýru og gall, þar sem útskilnaður um nýru á sér stað, jafnvel við langtímanotkun, í hlutfallinu 79% 5-hýdroxýdantrólen, 17% asetýlamínó-dantrólen og 1 til 4% óbreytt dantrólen. Útskilnaður um nýru (5-OH-dantrólen) er 1,8 til 7,8 l/klst.

Börn

Lyfjahlvörf dantrólens sem greint var frá í einni klínískri rannsókn hjá börnum sem fengu 2,4 mg/kg voru svipuð og hjá fullorðnum. $T_{1/2}$ var um 10 klukkustundir hjá börnum ($n = 10$) á aldrinum 2 til 7 ára sem áttu að fara í minniháttar valaðgerð. Engin sérstök öryggisvandamál hafa komið fram hjá börnum (allir aldurshópar) samanborið við fullorðna.

Hýdroxýprópýlbetadex

Hýdroxýprópýlbetadex, innihaldsefni Agilus, skilst óbreytt út með síun um nýru, með stuttan helmingunartíma upp á 1 til 2 klukkustundir, sem greint var frá hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Meðalbráð og langvinn eiturhrif

14 daga rannsókn með endurteknum skömmtum í bláæð með Agilus var gerð á rottum í skömmtunum 2,5 mg/kg/dag (73,5 mg/kg/dag af hýdroxýprópýlbetadex og 8,3 mg/kg/dag af PEG 3350) og 10 mg/kg/dag (294,2 mg/kg/dag af hýdroxýprópýlbetadex og 33 mg/kg/dag af PEG 3350). Skammtur án aukaverkana (no adverse effect level, NOAEL) var 2,5 mg/kg/dag fyrir Agilus (jafngildur skammtur fyrir menn fyrir dantrólen 0,4 mg/kg/dag). Áhrif á nýru komu fram við endurtekna gjöf í 10 mg/kg/dag meðferðarhópnum (jafngildur skammtur fyrir menn fyrir dantrólen 1,6 mg/kg/dag) sem og í samanburðarhópnum sem fékk sama magn hjálparefna. Þannig voru áhrif á nýru tengd þekktum eiturhrifum hýdroxýprópýlbetadex á bólóttar þekjufrumur í nýrnapiplum bæði hjá karl- og kvenrottum og aukinni tíðni bólóttar blöðrustórátfrumna hjá karlrottum, en af lágu stigum. Þessi áhrif eru í samræmi við vel þekkt afturkræf áhrif lyfjaflokksins í tengslum við notkun hjálparefnisins hýdroxýprópýlbetadex þegar það er gefið nagdýrum til lengri tíma. Engin heyrnarstarfsemi/eituráhrif á heyrn voru rannsökuð í þessari rannsókn.

Í rannsóknum á langvinnum eiturhrifum hjá rottum, hundum og öpum leiddi inntaka dantrólens í skömmtum sem voru stærri en 30 mg/kg/dag (jafngildi 4,8, 16,7 og 9,7 mg/kg/dag hjá mönnum, í sömu röð) í 12 mánuði til samdráttar á vexti eða minni þyngdaraukningar. Vart varð við eiturverkanir á lifur og hugsanlega nýrnateppu, sem gengu til baka. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir bráða notkun dantrólens í bláæð við meðferð á illkynja ofhita hjá mönnum, hefur ekki verið ákvarðað.

Stökkbreytandi áhrif

Dantrólen gaf jákvæðar niðurstöður í Ames *S. typhimurium*-prófinu bæði með og án lifrarumbrotskerfis.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Skammtar af dantrólen natríum í fæðu hjá rottum í skömmunum 15, 30 og 60 mg/kg/dag (jafngildi 2,4, 4,8 og 9,7 mg/kg/dag hjá mönnum, í sömu röð) í allt að 18 mánuði leiddu til aukningar á góðkynja eitilæxlum í lifur við stærsta skammt og, aðeins hjá kvendýrum, til aukningar á æxlum í brjóstum.

Í 30 mánaða rannsókn á Sprague-Dawley rottum sem fengu dantrólen, stytti hæsta skammtastærðin tímann þar til æxli mynduðust í brjóstum. Kvenkyns rottur sýndu aukna tíðni vessabelgja og æðasarkmeina í lifur við stærsta skammt.

Í 30 mánaða rannsókn á Fischer-344 rottum kom fram skammtaháð minnkun á tíma fram að æxlismyndun í brjóstum og eistum.

Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir skammtímanotkun dantrólens í bláæð við meðferð á illkynja ofurhita hjá mönnum er ekki þekkt.

Eiturverkanir á æxlun

Hjá karl- og kvenkyns fullorðnum rottum og kvenkyns fangfullum kanínum höfðu lyfjaform dantrólens til inntöku upp að 45 mg/kg/dag (jafngildi 7,3 og 14,5 mg/kg/dag hjá mönnum, í sömu röð) engin skaðleg áhrif á frjósemi rottna eða almenna æxlunargetu en hjá fangfullum kanínum leiddu 45 mg/kg/dag á meðgöngudögum 6-18 til aukinnar myndunar einhliða eða tvíhliða umfram rifbeina hjá ungunum.

Hýdroxýprópýlbetadex

Vísbendingar eru um eiturverkun á heyrn af völdum hýdroxýprópýlbetadex hjá nokkrum forklínískum tegundum eftir staka og endurtekna skammta undir húð. Hjá rottum (næmasta tegundin fyrir hýdroxýprópýlbetadex eiturverkunum á heyrn) er 2.000 mg/kg skammtur nærri varhugaverðum skammti sem getur valdið verulegu heyrnartapi og kuðungsskemmdum eftir gjöf undir húð. Skammtar sem eru stærri en 2.000 mg/kg valda verulegum skemmdum á hárfrumum og afnema alveg úthljómun eyrna (abolish distortion product otoacoustic emissions), á meðan minni skammtar hafa tiltölulega lítil áhrif á virkni og uppbyggingu. Í heimildarkönnunum hefur ekki verið greint frá eiturverkunum á heyrn við skammta frá 500 til 1.000 mg/kg hjá rottum. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir útsetningu manna fyrir hýdroxýprópýlbetadex er ekki ljóst.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýdroxýprópýlbetadex
Makrógól (E1521)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

3 ár.

Eftir blöndun

Nota skal blandaða lausn innan 24 klukkustunda.

Blandaða lausn verður að verja gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C og má ekki geyma í kæli.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 24 klukkustundir við 25 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blandaða lyfið strax nema aðferðin sem notuð er við að opna/blanda lyfið útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og skulu ekki vera lengri en 24 klukkustundir við 25 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma órofið hettuglas við sérstök hitaskilyrði.

Geymið óopnað hettuglas í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með gúmmítappa og innsigli.

Pakkningastærðir með 6 eða 10 hettuglösum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blanda skal hvert hettuglas með því að bæta við 20 ml af vatni fyrir stungulyf og hrista það í um það bil 1 mínútu áður en athugað er hvort agnir séu til staðar. Nauðsynlegt getur verið að hrista enn frekar. Blandaða lausnin á að vera gul-appelsínugul á litinn og laus við agnir. Rúmmál lausnar í blönduðu hettuglasi er 22,6 ml.

Blönduðu Agilus lausninni má hvorki blanda saman við aðrar lausnir né gefa með sama bláæðalegg (sjá kafla 6.2).

Forðast skal að lausnin berist á húð. Ef lausnin kemst í snertingu við húð verður að fjarlægja hana með nægilegu vatni (sjá kafla 4.4).

Lyfið er eingöngu einnota og farga skal öllum leifum af blandaðri lausn. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Agilus 120 mg stungulyfsstofn, lausn
dantrólen natríum hemiheptahýdrat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 120 mg dantrólen natríum hemiheptahýdrat.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 5,3 mg af dantrólen natríum hemiheptahýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: hýdroxýprópýlbetadex, makrógól (E1521).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn

6 hettuglös

10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farga skal öllum lyfjaleifum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið óopnað hettuglas í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Blandaða lausn verður að verja gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C og má ekki geyma í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Agilus 120 mg stungulyfsstofn, lausn
dantrólen natríum hemiheptahýdrat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 120 mg dantrólen natríum hemiheptahýdrat.
Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 5,3 mg af dantrólen natríum hemiheptahýdrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur: hýdroxýprópýlbetadex, makrógól (E1521).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn, lausn.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun.
Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farga skal öllum lyfjaleifum.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið óopnað hettuglas í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Blandaða lausn verður að verja gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C og má ekki geyma í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á ekki við.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Agilus 120 mg stungulyfsstofn, lausn dantrólen natríum hemiheptahýdrat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Lyfið er notað í neyðartilfellum og læknirinn mun hafa ákveðið að þú þurfir á því að halda.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Agilus og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Agilus
3. Hvernig nota á Agilus
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Agilus
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Agilus og við hverju það er notað

Agilus inniheldur dantrólen natríum. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast vöðvaslakandi lyf með beina verkun. Það binst viðtaka innan vöðvafrumna og hjálpar vöðvum líkamans að slaka á þegar þeir hafa orðið fyrir oförvun.

Lyfið er notað, ásamt öðrum stuðningsráðstöfunum, við meðferð á illkynja ofurhita hjá fullorðnum og börnum á öllum aldri. Illkynja ofurhiti er lífshættulegt neyðarástand þar sem stoðkerfisvöðvar líkamans örvast um of og geta ekki slakað á. Þetta getur valdið mjög hraðri hækkun á líkamshita og/eða uppsöfnun úrgangsefna í líkamanum (blóðsýring), sem getur komið í veg fyrir að mikilvæg líffæri starfi eðlilega.

2. Áður en byrjað er að nota Agilus

Ekki má nota Agilus

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dantrólen natríum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú munt líklega hafa fengið þetta lyf áður en þú lest þennan fylgiseðil.

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum ef þú:

- tekur lyf við háum blóðþrýstingi eða hjartaöng sem kallast „kalsíumgangalokar“. Notkun þessara lyfja samhliða Agilus getur aukið magn kalíums í blóði, sem gæti valdið óreglulegum hjartslætti eða vangetu til að hreyfa suma vöðva.
- telur að lyfið hafi komist í snertingu við húð – þá skalt þú skola það af með vatni.

Lifrarskemmdir hafa komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið langtíma inntöku dantrólen natríums. Láttu lækninn vita ef þú telur þig hafa einkenni lifrarskemmda (t.d. ef húð og augu virðast gulleit eða ef þú ert með kviðverki og bólgur).

Notkun annarra lyfja samhliða Agilus

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Eftirfarandi lyf geta haft áhrif á verkun Agilus og Agilus getur haft áhrif á verkun þeirra:

- lyf við of háum blóðþrýstingi og hjartaöng sem kallast „kalsíumgangalokar“, svo sem verapamíl eða diltíazem geta valdið hjartabilun ef þau eru gefin samhliða Agilus. (sjá varnaðarorð og varúðarreglur).
- vöðvaslakandi lyf, svo sem vekúróníum, geta aukið vöðvaslakandi áhrif Agilus ef þau eru gefin samhliða.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum, ef mögulegt er, áður en lyfið er gefið.

Meðganga

Þú færð ekki meðferð með Agilus ef þú ert þunguð, nema það sé talið nauðsynlegt. Eftir að þú hefur fengið Agilus geta vöðvarnir í leginu orðið slappir. Ef þú færð Agilus meðan á keisaraskurði stendur getur nýburinn þinn fundið fyrir vöðvaþróttleysi.

Brjóstagið

Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Agilus stendur eða í 60 klukkustundir eftir síðasta skammt. Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Eftir að þú hefur fengið Agilus geta vöðvar í höndum og fótum verið slappir og þú gætir einnig fundið fyrir sundli eða vægum svima. Þessi áhrif geta varað í allt að 48 klukkustundir eftir að þú hefur fengið Agilus. Hvorki skal aka né nota vélar á þessum tíma.

Agilus inniheldur sýklódextrín og natríum

Lyfið inniheldur 3.530 mg hýdroxýprópýlbetadex (sýklódextrín) í hverju hettuglasi, sem jafngildir 156,2 mg/ml í blandaðri lausn.

Láttu lækninn vita ef þú hefur áður átt við heyrnarvandamál að stríða, t.d. ef þú hefur tilhneigingu til að fá eyrnabólgu. Einstaka tilvik heyrnarskerðingar hafa komið fram í hjá sjúklingum sem fá hýdroxýprópýlbetadex við öðrum sjúkdómum, í hærri skömmtum en mælt er með fyrir Agilus. Heyrnarskerðingin er yfirleitt skammvinn og væg. Hjá sjúklingum sem þurfa hærri skammta af Agilus (yfir 10 mg/kg) verður meðferðin endurmetin með tilliti til þessarar áhættu.

Hugsanleg áhætta í tengslum við hýdroxýprópýlbetadex getur aukist ef nýrun starfa ekki eðlilega.

Lyfið inniheldur 6,9 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta er innan við 0,5% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Agilus

Heilbrigðisstarfsmaður mun gefa þér þessa inndælingu í bláæð. Skammturinn sem þú færð af Agilus fer eftir líkamsþyngd þinni. Skammturinn verður endurtekinn á 10 mínútna fresti þar til einkennin batna. Ef einkennin lagast ekki eftir að þú hefur fengið lyfið mun læknirinn endurskoða greininguna

og íhuga aðra meðferðarkosti. Ef þú færð bakslag mun heilbrigðisstarfsmaðurinn sprauta þig aftur með Agilus.

Ef þér hefur verið gefinn of stór skammtur af Agilus

Ef þú hefur fengið stærri skammt af Agilus en þú áttir að fá geta aukaverkanir komið fram. Alvarlegt vöðvaþróttleysi getur komið fram og haft áhrif á öndun. Læknirinn mun hafa náði eftirlit með þér.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun virka efnisins í Agilus;

Tíðni neðangreindra aukaverkana er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Alvarlegar aukaverkanir – læknirinn mun stöðva gjöf Agilus tafarlaust

- skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð með öndunarerfiðleikum, þrota, vægum svima, hröðum hjartslætti, svitamyndun og meðvitundarleysi (bráðafnæmisviðbrögð)

Aðrar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun virka efnisins í Agilus:

- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- hátt kalíumgildi í blóði (blóðkalíumhækkun), sem getur valdið þreytu, vöðvaþróttleysi, ógleði og hjartsláttartruflunum
- sundl, svefnhöfði, flog, talerfiðleikar (tormæli), höfuðverkur
- sjónskerðing
- hjartabilun, hægur hjartsláttur (hægtaktur), hraður hjartsláttur (hraðaktur)
- bólga í bláæð sem leiðir til blóðtappa og stíflu (segabláæðabólga)
- öndunarerfiðleikar (öndunarbílun), öndun sem er of hæg og grunn (öndunarbæling)
- verkir í maga (kviðverkir), ógleði, uppköst, blæðing í þörmum og maga með blóði í hægðum eða uppköstum, niðurgangur, kyngingartregða
- gul augu og húð (gula)*, lifrabólga*, lifrabílun sem getur verið banvæn*, breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna á lifrarstarfsemi, lifrarsjúkdómur af óþekktri orsök eða vegna ofnæmisviðbragða
- útbrot með kláða (ofsakláði), húðroði, óhófleg svitamyndun
- vöðvaþróttleysi, vöðvaþreyta
- kristallar í þvagi (kristallamiga)
- veikir samdrættir við fæðingu (vöðvaslekja í legi)
- þreytutilfinning, almennur slappleiki (þróttleysi), viðbrögð á stungustað

*Þessar aukaverkanir komu fram við aðstæður þar sem meðferð með dantrólen hafði verið gefin um munn í lengri tíma.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Agilus

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Lyfið verður geymt á sjúkrahúsi og þessar leiðbeiningar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki.

Órofið hettuglas: ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið hettuglasið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blönduð lausn: Notist innan 24 klukkustunda. Blandaða lausn verður að verja gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C og má ekki geyma í kæli.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og ytri öskju hettuglasanna á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Agilus inniheldur

Virka innihaldsefnið er dantrólen natríum hemiheptahýdrat.

Eitt hettuglas inniheldur 120 mg af dantrólen natríum hemiheptahýdrati. Eftir blöndun með 20 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur hver millilítri af lausn 5,3 mg af dantrólen natríum hemiheptahýdrati.

Önnur innihaldsefni eru hýdroxýprópýlbetadex (sýklódextrín) og makrógól (E1521). Sjá kafla 2 „Agilus inniheldur sýklódextrín og natríum“.

Lýsing á útliti Agilus og pakkningastærðir

Hettuglös úr gleri, með gúmmítappa og innsigli, sem innihalda 120 mg af gul-appelsínugulum stungulyfsstofni, lausn.

Askja með 6 eða 10 hettuglösum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð með Agilus um leið og grunur leikur á hættulegum illkynja ofurhita, þ.e.a.s. sem einkennist af vöðvastífleika, blóðsýringu og/eða ört hækkandi líkamshita.

Skammtar

Agilus á að gefa hratt með inndælingu í bláæð í upphafsskammtinum 2,5 mg/kg líkamsþyngdar fyrir fullorðna og börn.

Svo lengi sem klínísk einkenni hraðtakts, grunnrar öndunar, viðvarandi hás sýrustigs (fylgjast þarf með sýrustigi og hlutaprýstingi koltvísýrings, pCO_2) og ofurhiti eru viðvarandi, skal endurtaka gjöf staks 2,5 mg/kg skammts á 10 mínútna fresti þar til lífeðlisfræðileg og efnaskiptafrávik batna. Ef íhugað er að nota uppsafnaðan skammt sem er 10 mg/kg eða stærri skal endurmeta greiningu á illkynja ofurhita.

Eftirfarandi tafla sýnir dæmi um skömmtun byggt á fjölda hettuglasa sem þarf fyrir upphaflega 2,5 mg/kg skammtinn, sem þarf strax með hraðri inndælingu:

Tafla 1: Dæmi um skömmtun

Dæmi um skömmtun miðað við líkamsþyngd til að ná 2,5 mg/kg hleðsluskammti fyrir bæði fullorðna og börn				
Fjöldi hettuglasa sem undirbúa skal ^a	Bil líkamsþyngdar	Dæmi um skammta		
		Líkamsþyngd	Skammtur sem á að gefa	Rúmmál sem á að gefa ^a
1	Allt að 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	Frá 49 kg til 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Frá 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aHeildarrúmmál í hettuglasi sem búið er að blanda er 22,6 ml.

^bFyrir allar líkamsþyngdir skal upphafsskammtur og endurteknir skammtar ekki að fara yfir 300 mg, sem jafngildir 2,5 hettuglössum.

Meðferð ef sjúkdómur blossomar upp aftur (endurkoma)

Hafa ber í huga að einkenni of hraðra efnaskipta með illkynja ofurhita geta komið fram á ný á fyrstu 24 klukkustundunum eftir upphaflega hjöðnun. Ef ofurhiti blossomar aftur upp skal gefa Agilus aftur í skammtinum 2,5 mg/kg á 10 mínútna fresti þar til einkenni illkynja ofurhita ganga til baka á ný. Sömu íhugunarefni gilda varðandi eftirlit með efnaskiptafrávikum og skammtaaðlögun í byrjunarlotu og við meðferð ef sjúkdómur blossomar upp aftur.

Börn

Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Sérstakar varúðarreglur við geymslu, undirbúning og meðhöndlun

Undirbúningur

Blanda skal hvert hettuglas með því að bæta við 20 ml af vatni fyrir stungulyf og hrista það í um það bil 1 mínútu áður en athugað er hvort agnir séu til staðar. Nauðsynlegt getur verið að hrista enn frekar. Blandaða lausnin á að vera gul-appelsínugul á litinn og laus við agnir. Rúmmál lausnar í blönduðu hettuglasi er 22,6 ml.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun í 24 klukkustundir við 25 °C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota blandaða lyfið strax nema aðferðin sem notuð er við að opna/blanda lyfið útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og skulu ekki vera lengri en 24 klukkustundir við 25 °C.

Geymsla

Ekki þarf að geyma órofið hettuglas við sérstök hitaskilyrði. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blandaða lausn verður að verja gegn ljósi. Geymið við lægri hita en 25 °C og má ekki geyma í kæli.

Meðhöndlun

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Blönduðu Agilus lausninni má hvorki blanda saman við aðrar lausnir né gefa með sama bláæðalegg.

Forðast skal að lausnin berist á húð. Ef lausnin kemst í snertingu við húð verður að fjarlægja hana með nægu vatni.

Lyfið er eingöngu einnota og farga skal öllum leifum af blandaðri lausn. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.