

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Agilus 120 mg pulver til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 120 mg dantrolennatrium hemiheptahydrat.

Efter rekonstitution med 20 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver milliliter opløsning 5,3 mg dantrolennatrium hemiheptahydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 3.530 mg hydroxypropylbetadex og 6,9 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Gul-orange frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Agilus er indiceret til behandling af malign hypertermi hos voksne og børn i alle aldre, i kombination med hensigtsmæssige understøttende foranstaltninger.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Agilus skal iværksættes, så snart der er mistanke om en malign hypertermi-krise, dvs. en krise kendetegnet ved muskelstivhed, metabolisk acidose og/eller hurtigt stigende kropstemperatur.

Dosering

Agilus skal administreres hurtigt ved intravenøs injektion med en indledende dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt til voksne og pædiatriske patienter.

Så længe de vigtigste kliniske symptomer på takykardi, hypoventilation, vedvarende hyperaciditet (overvågning af pH og partialtryk af kuldioxid (pCO₂) er nødvendig) og hypertermi vedvarer, skal bolusinjektionen på 2,5 mg/kg gentages hvert 10. minut indtil bedring af fysiologiske og metaboliske abnormiteter (se pkt. 5.1). Hvis det overvejes at administrere en kumulativ dosis på 10 mg/kg eller derover, skal diagnosen malign hypertermi genovervejes.

Nedenstående tabel indeholder eksempler på dosering baseret på antallet af hætteglas, der er nødvendige til den indledende dosis på 2,5 mg/kg, som er påkrævet omgående ved hurtig injektion:

Tabel 1. Doseringseksempler

Doseringseksempler efter kropsvægt for at opnå en startdosis på 2,5 mg/kg for både voksne og børn				
Antal hætteglas, der skal klargøres^a	Interval for kropsvægt	Eksempler på anbefalet dosering		
		Kropsvægt	Dosis, der skal administreres	Volumen, der skal administreres^a
1	Op til 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	Fra 49 kg til 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Fra 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aSamlet volumen for ét rekonstitueret hætteglas er 22,6 ml.

^bUanset kropsvægt må den indledende dosis og eventuelle gentagne doser ikke overstige 300 mg, svarende til 2,5 hætteglas.

Behandling af opblussen (recidiv)

Det skal bemærkes, at de hypermetaboliske symptomer, som kendetegner malign hypertermi, kan vende tilbage inden for de første 24 timer efter den indledende bedring. Hvis der opstår en opblussen, skal Agilus administreres igen med en dosis på 2,5 mg/kg hvert 10. minut, indtil tegnene på malign hypertermi fortager sig igen. De samme overvejelser vedrørende overvågning af metaboliske abnormiteter og titrering af doser ved en indledende episode gælder for behandling af en opblussen.

Pædiatrisk population

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Hvert hætteglas skal klargøres ved at tilsætte 20 ml vand til injektionsvæsker og omryste hætteglasset, indtil opløsningen er opløst. Rekonstitueret Agilus er en gul-orange opløsning med et endeligt volumen på 22,6 ml.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Brug af Agilus til behandling af malign hypertermisk krise er ikke en erstatning for andre understøttende foranstaltninger. Disse skal fortsættes individuelt i deres forskellige former.

Der skal udvises forsigtighed, hvis der opstår symptomer på hyperkaliæmi (muskellammelse, EKG-ændringer, bradykardiske arytmier) eller i tilfælde af eksisterende hyperkaliæmi (nyreinsufficiens, digitalisforgiftning osv.), idet en stigning i serumkalium er blevet påvist i dyreforsøg som følge af samtidig administration af dantrolen og verapamil. Samtidig anvendelse af Agilus og calciumblokkere frarådes (se pkt. 4.5).

Agilus er kun til intravenøs anvendelse. På grund af opløsningens høje pH-værdi (pH 9,5) skal ekstravaskulær injektion undgås, da det kan føre til vævsnekrose. På grund af risikoen for vaskulær okklusion skal intraarterielle injektioner undgås.

Spild af opløsning på huden bør undgås. Hvis opløsningen kommer på huden, skal den fjernes med tilstrækkeligt vand (se pkt. 6.6).

Der kan forekomme leverskade under dantrolenbehandling. Dette er blevet observeret under længerevarende, oral administration og kan have et letalt forløb.

Hjælpestoffer

Hydroxypropylbetadex

Agilus indeholder 3.530 mg hydroxypropylbetadex (et cyclodextrin) pr. hætteglas, svarende til 156,2 mg/ml, når det er rekonstitueret. Hydroxypropylbetadex øger opløseligheden af dantrolen og reducerer derved klargøringstid og væskevolumen.

I dyreforsøg er hydroxypropylbetadex blevet forbundet med ototoksicitet (se pkt. 5.3), og der er observeret tilfælde af nedsat hørelse i studier i andre kliniske sammenhænge. Der er observeret tilfælde af nedsat hørelse ved niveauer af eksponering for hydroxypropylbetadex, som er sammenlignelige med det højere område af anbefalede Agilus-doser. I de fleste tilfælde har hørenedsættelsen været forbigående og af minimal til let sværhedsgrad. Diagnosen skal revurderes hos patienter, der kræver høje Agilus-doser (over 10 mg/kg) (se pkt. 4.2).

Den potentielle risiko for hørenedsættelse kan være særligt problematisk hos patienter med øget risiko for høretab, f.eks. tilbagevendende/kroniske øreinfektioner.

Eksponering for hydroxypropylbetadex fra Agilus forventes at være højere hos patienter med nedsat nyrefunktion. De potentielle risici forbundet med hydroxypropylbetadex kan være højere hos disse patienter.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 6,9 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,345 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rapporter om isolerede tilfælde og dyreforsøg indikerer en interaktion mellem dantrolen og calciumblokkere såsom verapamil og diltiazem i form af hjertesvigt. Samtidig anvendelse af Agilus og calciumblokkere frarådes (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af Agilus og ikke-depolariserende muskelrelaksantia, såsom vecuronium, kan øge deres virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af dantrolen til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er rapporteret om postpartum uterusatoni efter intravenøs dantrolenbehandling. Der er også blevet beskrevet en risiko for floppy infant-syndrom hos nyfødte efter intravenøs administration af dantrolen til moderen under kejsersnit. Dantrolen passerer placenta og bør kun anvendes under graviditeten, når den potentielle fordel opvejer den mulige risiko for moderen og barnet.

Amning

Der foreligger ingen oplysninger om anvendelse af dantrolen under amning. I henhold til sikkerhedsprofilen kan en risiko for det ammede spædbarn ikke udelukkes, da dantrolen udskilles i modermælk. Derfor skal amning ophøre under administration af Agilus. Baseret på dantrolens eliminationshalveringstid kan amning genoptages 60 timer efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om dantrolens virkning på fertiliteten hos mennesker. Der er ikke observeret negative virkninger på fertiliteten i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Agilus påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da det kan føre til svaghed i skeletmuskulaturen, svimmelhed og ørhed. Da nogle af disse symptomer kan vedblive i op til 48 timer, må patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Agilus er et skeletmuskelrelaksantium. Den mest almindeligt rapporterede bivirkning ved intravenøs administration af dantrolen, svaghed i skeletmuskulaturen, er relateret til denne virkningsmekanisme.

De observerede bivirkninger er forbundet med dantrolen og dets formuleringer til akut, intravenøs anvendelse og til kronisk, oral anvendelse. Nogle af de anførte bivirkninger kan desuden observeres som følge af den underliggende maligne hypertermi-krise. Bivirkningerne er vist nedenfor i henhold til systemorganklasse og hyppighed.

Hyppigheder er defineret som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Immunsystemet	Ikke kendt	Overfølsomhed, anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring ^a	Ikke kendt	Hyperkaliæmi
Nervesystemet	Ikke kendt	Svimmelhed, døsigthed, krampeanfald, dysartri, hovedpine
Øjne	Ikke kendt	Synsnedsættelse
Hjerte ^a	Ikke kendt	Hjertesvigt, bradykardi, takykardi
Vaskulære sygdomme	Ikke kendt	Tromboflebitis
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke kendt	Respirationssvigt, respirationsdepression
Mave-tarm-kanalen	Ikke kendt	Abdominalsmerter, kvalme, opkastning, gastrointestinal blødning, diarré, dysfagi
Lever og galdeveje	Ikke kendt	Ikterus ^b , hepatitis ^b , unormal leverfunktion, leversvigt, herunder med letalt forløb ^b , leversygdomme af idiosynkratisk eller hypersensitiv karakter
Hud og subkutane væv	Ikke kendt	Urticaria, erytem, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke kendt	Muskelsvaghed, muskeltræthed

Nyrer og urinveje ^a	Ikke kendt	Krystaller i urinen
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Uterin hypotonus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke kendt	Udmattelse, reaktion på administrationsstedet, asteni

^aDisse bivirkninger blev observeret i non-kliniske studier.

^bDisse bivirkninger blev observeret ved kronisk, oral behandling.

Pædiatrisk population

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Malign hypertermi er en akut tilstand, hvor hurtig injektion af en høj dosis Agilus kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Dantrolen er et muskelrelaksantium. Svær muskelsvaghed med deraf følgende respirationsdepression kan forekomme. I tilfælde af utilsigtet overdosering skal der derfor anvendes symptomatiske og generelle støtteforanstaltninger.

Værdien af dialyse ved overdosering af dantrolen kendes ikke. Der er intet specifikt antidot mod dantrolen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Muskelrelaksantia, direkte virkende midler, ATC-kode: M03CA01.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Dantrolen er et skeletmuskelrelaksantium, som binder sig til ryanodin-receptor-1 (RYR1) og undertrykker frigivelsen af calcium fra det sarkoplasmatiske retikulum (SR). Dantrolen har ringe eller ingen virkning på kontraktion af hjertemusklens, undtagen muligvis ved højere doser. Ved høje intravenøse doser blev der observeret en forbigående inkonsekvent depressiv virkning på de glatte muskler i mave-tarm-kanalen.

RYR1 fungerer som en calciumionkanal (Ca²⁺), der befinder sig på skeletmuskulaturens SR, og når den aktiveres, fører det til muskelkontraktion. Hos personer, der er modtagelige over for malign hypertermi, forstyrres RYR1-funktionen af triggere som flygtige anæstetika og/eller succinylcholin og repolariseres ikke, hvilket fører til ureguleret Ca²⁺-frigivelse fra SR. Den deraf følgende stigning i sarkoplasmatiske Ca²⁺ forårsager vedvarende muskelkontraktion og kraftig stimulering af aerob og anaerob metabolisme, hvilket resulterer i øget oxygen- og adenosintrifosfatforbrug samt metabolisk acidose og genererer varme, som tilsammen etablerer en hypermetabolisk tilstand med hypertermi til følge. Dantrolen binder sig til RYR1 og stabiliserer dens hviletilstand, hvorved frigivelsen af Ca²⁺ fra SR undertrykkes, og den metaboliske kaskade standses. Dantrolenbehandling virker imidlertid kun,

når Ca^{2+} endnu ikke er helt udtømt fra det SR, dvs. at dantrolen skal anvendes så tidligt som muligt, forudsat at muskelperfusion stadig er adækvat sikret.

Klinisk virkning og sikkerhed

Dantrolens virkning er veldokumenteret. Vurderingen af kendte og potentielle risici ved intravenøs dantrolen er desuden baseret på eksponeringsdata efter markedsføring. Publicerede studier med raske forsøgspersoner giver understøttende sikkerhedsdata.

Hos raske forsøgspersoner ved bevidsthed ($n = 12$) stabiliseredes depression af muskelrykspænding inden for 2-3 minutter efter gentagne intravenøse bolusdoser på 0,1 mg/kg dantrolen hvert 5. minut. Der var ingen restitution før næste dosis. Det er blevet påvist, at en dosis på 2,5 mg/kg giver et maksimalt dosisrespons i musklerne.

Der er ikke udført kliniske studier af Agilus' virkning og sikkerhed. I et 2-delt, delvist randomiseret, åbent enkelt-dosisstudie af relativ biotilgængelighed blev Agilus sammenlignet med 20 mg intravenøs dantrolen hos raske voksne forsøgspersoner ($n = 21$). De bivirkninger, der blev rapporteret i studiet for begge produkter, var i overensstemmelse med den kendte virkningsmekanisme for dantrolen som et skeletmuskrelaksantium og med tidligere litteratur.

I offentliggjorte caseserier korrelerer hurtigere administration af dantrolen med bedre resultater. I studiet af relativ biotilgængelighed var den gennemsnitlige tid, det tog at rekonstituere 1 hætteglas med Agilus (120 mg) og 1 hætteglas med 20 mg intravenøs dantrolen, henholdsvis 50 sekunder og 90 sekunder.

I et studie med simulering i laboratoriet af den samlede klargørings-/administrationsproces for hætteglas var den gennemsnitlige tid, det tog at klargøre og administrere 1 hætteglas Agilus (120 mg) og 1 hætteglas 20 mg intravenøs dantrolen, som følger:

- Kanyle til voksne: Henholdsvis 1 minut og 53 sekunder og 3 minutter
- Kanyle til børn: Henholdsvis 1 minut og 57 sekunder og 4 minutter og 2 sekunder

Det anslås, at opblussen forekommer hos 10-15 % af patienter med malign hypertermi og er mere sandsynligt i svære tilfælde, hvor højere dantrolendoser er nødvendige for at kontrollere den indledende reaktion.

I en retrospektiv gennemgang og analyse af casestudier med tilstrækkelige data mellem 1979 og 2020 fik 116 voksne patienter (18 år og derover) dantrolen som behandling for malign hypertermi. Blandt disse patienter rapporteredes 112 (97 %) at have overlevet. Den gennemsnitlige terapeutiske dosis, der blev administreret, var 2,4 mg/kg, og hos hovedparten af patienterne (58 %) var en terapeutisk dosis på 2,5 mg/kg tilstrækkelig til at afhjælpe en episode med malign hypertermi (MH). Hos 87 % af patienterne oversteg de terapeutiske doser ikke 5 mg/kg, og hos 95 % af patienterne oversteg doserne ikke 10 mg/kg.

Pædiatrisk population

I en retrospektiv gennemgang og analyse af casestudier med tilstrækkelige data mellem 1979 og 2020 fik 91 pædiatriske patienter (i alderen < 1 måned til 18 år) dantrolen som behandling for malign hypertermi. Blandt disse patienter rapporteredes 87 (96 %) at have overlevet. Den gennemsnitlige terapeutiske dosis, der blev administreret, var ens for alle pædiatriske aldersgrupper og lå i intervallet 2 til 3 mg/kg, og hos hovedparten af patienterne (59 %) var en terapeutisk dosis på 2,5 mg/kg tilstrækkelig til at afhjælpe en episode med MH. Hos 89 % af patienterne oversteg de terapeutiske doser ikke 5 mg/kg, og hos 98 % af patienterne oversteg doserne ikke 10 mg/kg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos raske personer ved bevidsthed (n = 12) blev der rapporteret en maksimal koncentration i fuldblod (C_{\max}) på 4,2 mikrog/ml efter 2,4 mg/kg intravenøs dantrolen, som blokerede op til 75 % skeletmuskel-kontraktion. Hos patienter med formodet eller påvist malign hypertermi (n = 6), som fik profylaktisk behandling med dantrolen 2,5 mg/kg intravenøst, lå de rapporterede C_{\max} -værdier i intervallet 4,3 til 6,5 mikrog/ml.

Fordeling

Dantrolen bindes reversibelt til plasmaalbumin. I humant plasma *in vitro* ved en koncentration på 6 mikrog/ml Agilus var dantrolen 94,9 % proteinbundet. Efter en 120 mg intravenøs enkeltdosis af Agilus til raske frivillige var fordelingsvolumenet 49,2 l.

Biotransformation

Metabolisering i leveren sker gennem mikrosomale enzymer både via 5-hydroxylering ved hydantoinringen og via reduktion af nitrogruppen til amin med efterfølgende acetylering. 5-hydroxydantrolen har en aktivitet, der ligner modersubstansen, mens acetamindantrolen ikke har nogen muskelrelaxerende virkning.

Elimination

I et klinisk studie med Agilus givet til raske forsøgspersoner lå eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) for dantrolen i intervallet 9-11 timer efter intravenøse enkeltdoser på 60 og 120 mg.

Udskillelsen er hovedsagelig renal og via galdevejene, hvorved den renale udskillelse, selv ved langtidsbrug, sker i et forhold på 79 % 5-hydroxydantrolen, 17 % acetylamindantrolen og 1 til 4 % uændret dantrolen. Renal clearance (5-OH-dantrolen) er 1,8 til 7,8 l/t.

Pædiatrisk population

Dantrolens farmakokinetiske profil, rapporteret i et klinisk studie med børn ved en dosering på 2,4 mg/kg, svarede til den, der blev observeret hos voksne. Hos børn (n = 10) i alderen 2 til 7 år, som skulle have foretaget en elektiv mindre operation, var $t_{1/2}$ ca. 10 timer. Der er ikke blevet identificeret specifikke pædiatriske sikkerhedsproblemer (for nogen aldersgrupper) sammenlignet med den voksne population.

Hydroxypropylbetadex

Hydroxypropylbetadex, et indholdsstof i Agilus, udskilles uændret ved renal filtrering, med en kort halveringstid på 1 til 2 timer rapporteret hos patienter med normal nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Subakut og kronisk toksicitet

Der er gennemført et 14-dages intravenøst studie med gentagne doser af Agilus hos rotter ved doser på 2,5 mg/kg/dag (73,5 mg/kg/dag hydroxypropylbetadex og 8,3 mg/kg/dag PEG 3350) og 10 mg/kg/dag (294,2 mg/kg/dag hydroxypropylbetadex og 33 mg/kg/dag PEG 3350). NOAEL-dosis (*no adverse effect level*) var 2,5 mg/kg/dag for Agilus (human ækvivalent dantrolendosis 0,4 mg/kg/dag). Der blev observeret nyrepåvirkninger ved gentagen administration i den behandlingsgruppe, der fik 10 mg/kg/dag (human ækvivalent dantrolendosis 1,6 mg/kg/dag), såvel som i kontrolgruppen, der fik samme mængde hjælpestoffer. Nyrepåvirkningerne var således forbundet med hydroxypropylbetadex' kendte toksicitet i form af vakuolerede renale tubulære epitelceller hos både han- og hunrotter og en øget forekomst af vakuolerede alveolære makrofager hos hanrotter, men var af lav grad. Disse virkninger er i overensstemmelse med en veletableret reversibel klasseeffekt, der er forbundet med

brugen af hjælpestoffet hydroxypropylbetadex, når det gives vedvarende til gnavere. Auditive funktioner/otoksicitet blev ikke undersøgt i dette studie.

I studier af kronisk toksicitet hos rotter, hunde og aber førte oral administration af dantrolen på mere end 30 mg/kg/dag (human ækvivalent dosis henholdsvis 4,8, 16,7 og 9,7 mg/kg/dag) i 12 måneder til reduceret vækst eller vægtforøgelse. Der blev observeret hepatotoksiske virkninger og mulig nyreobstruktion, som var reversible. Relevansen af disse fund for akut intravenøs anvendelse af dantrolen til behandling af malign hypertermi hos mennesker er ikke blevet fastlagt.

Mutagenicitet

Dantrolen gav positive resultater i Ames *S. typhimurium*-testen både ved tilstedeværelse og fravær af et levermetaboliserende system.

Karcinogenicitet

Administration af dantrolennatrium via kosten hos rotter ved doser på 15, 30 og 60 mg/kg/dag (human ækvivalent dosis på henholdsvis 2,4, 4,8 og 9,7 mg/kg/dag) i op til 18 måneder resulterede i en stigning i benigne hepatiske lymfatiske neoplasmer ved det højeste dosisniveau, og kun hos hunner en stigning i mammatumorer.

I et 30-måneders studie med Sprague-Dawley-rotter, der blev fodret med dantrolen, blev der ved det højeste dosisniveau observeret en reduktion i tiden til debut for mammatumorer. Hos hunrotter på det højeste dosisniveau sås en øget forekomst af hepatiske lymfangiomer og hepatiske angiosarkomer. I et 30-måneders studie med Fischer-344-rotter blev der observeret en dosisrelateret reduktion af tiden til debut for mamma- og testestumorer.

Relevansen af disse data for kortvarig anvendelse af intravenøs dantrolen til behandling af malign hypertermi hos mennesker er ikke kendt.

Reproduktionstoksicitet

Hos voksne han- og hunrotter og drægtige hunkaniner havde orale formuleringer af dantrolen op til en opnået oral dosis på 45 mg/kg/dag (human ækvivalent dosis på henholdsvis 7,3 og 14,5 mg/kg/dag) ingen uønskede virkninger på rottefertilitet eller generel reproduktionsevne, men hos drægtige kaniner førte 45 mg/kg/dag på drægtighedsdag 6-18 til øget dannelse af unilaterale eller bilaterale overtallige ribben hos afkommet.

Hydroxypropylbetadex

Der foreligger dokumentation for hydroxypropylbetadex-induceret ototoksicitet hos flere non-kliniske arter efter enkelt og gentagen subkutan dosering. Hos rotter (den mest følsomme art for ototoksicitet forårsaget af hydroxypropylbetadex) er en dosis på 2.000 mg/kg tæt på den kritiske dosis for induktion af signifikant høretab og cochlear skade efter subkutan administration. Doser over 2.000 mg/kg forårsager betydelig hårcelleskade og fjerner fuldstændigt forvrængningsproducerede otoakustiske emissioner, hvorimod lavere doser har relativt lille indvirkning på funktionelle og strukturelle foranstaltninger. I litteraturstudier var der ingen rapporteret ototoksicitet fra 500 til 1.000 mg/kg hos rotter. Relevansen af disse fund for human eksponering for hydroxypropylbetadex er ikke klarlagt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hydroxypropylbetadex
Macrogol (E1521)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter rekonstitution

Rekonstitueret opløsning skal anvendes inden for 24 timer.

Rekonstitueret opløsning skal beskyttes mod lys. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C og må ikke opbevares i køleskab.

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det rekonstituerede produkt anvendes straks, medmindre den metode, der er brugt til at åbne/rekonstituere produktet, udelukker risikoen for mikrobiel kontamination. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold ved brug brugerens ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for det uåbnede hætteglas.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I-hætteglas af glas med gummiprop og forsegling.

Pakningsstørrelser med 6 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvert hætteglas skal rekonstitueres ved at tilsætte 20 ml vand til injektionsvæsker og omryste i ca. 1 minut, efterfulgt af kontrol for partikler. Yderligere omrystning kan være nødvendig. Den rekonstituerede opløsning skal have en gul-orange farve og være fri for partikler. Volumen af opløsning i et rekonstitueret hætteglas er 22,6 ml.

Rekonstitueret Agilus-opløsning må ikke blandes med andre opløsninger eller gives via samme venøse adgang (se pkt. 6.2).

Spild af opløsning på huden bør undgås. Hvis der kommer opløsning på huden, skal den fjernes med tilstrækkeligt vand (se pkt. 4.4).

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug, og al overskydende rekonstitueret opløsning skal kasseres. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Agilus 120 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
dantrolennatrium hemiheptahydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 120 mg dantrolennatrium hemiheptahydrat.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 5,3 mg dantrolennatrium hemiheptahydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: hydroxypropylbetadex, macrogol (E1521).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning

6 hætteglas
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kassér eventuelle rester af rekonstitueret opløsning.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar det uåbnede hætteglas i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Rekonstitueret opløsning skal beskyttes mod lys. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C og må ikke opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Agilus 120 mg pulver til injektionsvæske, opløsning
dantrolennatrium hemiheptahydrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 120 mg dantrolennatrium hemiheptahydrat.
Efter rekonstitution indeholder 1 ml opløsning 5,3 mg dantrolennatrium hemiheptahydrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder: hydroxypropylbetadex, macrogol (E1521).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kassér eventuelle rester af rekonstitueret opløsning.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar det uåbnede hætteglas i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Rekonstitueret opløsning skal beskyttes mod lys. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C og må ikke opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ikke relevant.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Agilus 120 mg pulver til injektionsvæske, opløsning dantrolennatrium hemiheptahydrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, da den indeholder vigtige oplysninger.

Dette lægemiddel bruges i nødsituationer, og lægen har besluttet, at du har brug for det.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Agilus
3. Sådan får du Agilus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Agilus indeholder dantrolennatrium. Det er en type lægemiddel, der kaldes et direkte virkende muskelafslappende middel (muskelrelaksantium). Det binder sig til et mål i muskelcellerne og hjælper kroppens muskler med at slappe af, når de er blevet overstimulerede.

Sammen med andre understøttende foranstaltninger bruges dette lægemiddel til behandling af malign hypertermi (ondartet temperaturstigning) hos voksne og børn i alle aldre. Malign hypertermi er en livstruende nødsituation, hvor kroppens skeletmuskler er overstimulerede og ude af stand til at slappe af. Dette kan forårsage en meget hurtig stigning i kropstemperaturen og/eller en ophobning af affaldsstoffer i kroppen (metabolisk acidose), som kan forhindre vitale organer i at fungere korrekt.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Agilus

Du må ikke få Agilus

- hvis du er allergisk over for dantrolennatrium eller et af de øvrige indholdsstoffer i Agilus (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Du vil sandsynligvis have fået dette lægemiddel, inden du læser denne indlægsseddel.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis:

- du i øjeblikket tager medicin mod forhøjet blodtryk eller angina kaldet "calciumblokkere". Hvis du tager denne type medicin samtidig med Agilus, kan det øge mængden af kalium i dit blod, hvilket kan få dig til at opleve uregelmæssig hjerterytme eller manglende evne til at bevæge nogle af dine muskler.
- hvis du tror, at noget af lægemidlet er blevet spildt på din hud – det skal vaskes af med vand.

Der er observeret leverskader hos patienter, der har været eksponeret for langvarig, oral anvendelse af dantrolennatrium. Fortæl det til lægen, hvis du tror, du har symptomer på leverskade (f.eks. hvis din hud og dine øjne ser gullige ud, eller du har mavesmerter og hævelser).

Brug af andre lægemidler sammen med Agilus

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Nedenstående lægemidler kan påvirke den måde, som Agilus virker på, eller også kan Agilus påvirke den måde, som disse lægemidler virker på:

- medicin mod forhøjet blodtryk og angina kaldet "calciumblokkere", som for eksempel verapamil eller diltiazem, kan resultere i hjertesvigt, hvis det gives samtidig med Agilus (se Advarsler og forsigtighedsregler).
- muskelafslappende midler, som for eksempel vecuronium, kan øge den muskelafslappende virkning af Agilus, hvis de gives samtidig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du, hvis det er muligt, fortælle det til lægen eller sygeplejersken, før du får dette lægemiddel.

Graviditet

Du vil ikke få Agilus, hvis du er gravid, medmindre det anses for nødvendigt. Når du har fået Agilus, kan musklerne i din livmoder være svækkede. Hvis du får Agilus under et kejsersnit, kan dit nyfødte barn opleve muskelsvækkelse.

Amning

Du må ikke amme, mens du får Agilus og i 60 timer efter din sidste dosis. Fortæl det til lægen, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Når du har fået Agilus, kan dine muskler i hænder og ben være svækkede, og du kan også have en følelse af at være svimmel eller ør. Disse virkninger kan vare i op til 48 timer, efter at du har fået Agilus. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner i dette tidsrum.

Agilus indeholder cyclodextrin og natrium

Dette lægemiddel indeholder 3.530 mg hydroxypropylbetadex (et cyclodextrin) pr. hætteglas, svarende til 156,2 mg/ml, i den rekonstituerede opløsning.

Fortæl det til lægen, hvis du tidligere har haft problemer med hørelsen, f.eks. hvis du har tendens til øreinfektioner. Der er observeret tilfælde af nedsat hørelse hos patienter, der har fået hydroxypropylbetadex mod andre tilstande ved højere doser end dem, der anbefales for Agilus. Denne hørenedsættelse er generelt kortvarig og let. For patienter, der har brug for høje Agilus-doser (over 10 mg/kg), vil behandlingen blive revurderet på grund af denne risiko.

Den potentielle risiko forbundet med hydroxypropylbetadex kan være øget, hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt.

Dette lægemiddel indeholder 6,9 mg natrium (hovedkomponent i madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette er mindre end 0,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Agilus

En sundhedsperson giver dig indsprøjtningen i en vene. Den dosis af Agilus, du får, afhænger af din kropsvægt. Du vil få en ny dosis hvert 10. minut, indtil dine symptomer bedres. Hvis dine symptomer ikke bliver bedre, efter du har fået lægemidlet, vil lægen muligvis revurdere din diagnose og overveje alternative behandlinger. Hvis du oplever et tilbagefald, vil sundhedspersonen indsprøjte Agilus igen.

Hvis du har fået for meget Agilus

Hvis du har fået for meget Agilus, kan der opstå bivirkninger. Der kan forekomme alvorlig muskelsvækkelse, hvilket kan påvirke din vejrtrækning. Din læge vil overvåge dig nøje.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nedenstående bivirkninger er set med det aktive stof i Agilus.

Hypigheden af nedenstående bivirkninger er ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Alvorlige bivirkninger – din læge vil straks stoppe med at give dig Agilus

- pludselig, alvorlig allergisk reaktion med vejrtrækningsbesvær, hævelse, ørthed, hurtig hjerterytme, svedproduktion og tab af bevidsthed (anafylaktisk reaktion)

Andre bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er set med det aktive stof i Agilus:

- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- højt indhold af kalium i blodet (hyperkaliæmi), hvilket kan forårsage træthed, muskelsvækkelse, kvalme og hjerterytmeforstyrrelser
- svimmelhed, døsigthed, krampeanfald, talebesvær (dysartri), hovedpine
- synsforandringer
- hjertesvigt, langsom puls (bradykardi), hurtig puls (takykardi)
- betændelse i en vene, der fører til en blodprop og blokering (tromboflebitis)
- vejrtrækningsbesvær (respirationssvigt), vejrtrækning, der er for langsom og overfladisk (respirationsdepression)
- mavesmerter (abdominalmerter), kvalme, opkastning, blødning i tarmene og mavesækken med symptomerne blod i afføringen eller opkastning (gastrointestinal blødning), diarré, synkebesvær (dysfagi)
- gulfarvning af øjne og hud (gulrot)*, leverbetændelse (hepatitis)*, leversvigt, der kan være dødelig*, forandringer i blodprøver af leverfunktionen, leversygdom af en ukendt årsag eller allergisk reaktion
- kløende udslæt (urticaria), hudrødme (erytem), kraftig svedproduktion (hyperhidrose)
- muskelsvækkelse, trætte muskler
- krystalpartikler i urinen (krystalluri)
- svage veer under fødsel (uterin hypotonus)
- træthedsfølelse (udmattelse), generel svækkelse (asteni), reaktioner på injektionsstedet

*Disse bivirkninger blev observeret i situationer, hvor behandling med dantrolen er blevet givet gennem munden i længere tid.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel vil blive opbevaret på hospitalet, og disse instruktioner er kun til sundhedspersoner.

Uåbnet hætteglas: Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer. Opbevar hætteglasset i den originale karton for at beskytte mod lys.

Rekonstitueret opløsning: Skal bruges inden for 24 timer. Rekonstitueret opløsning skal beskyttes mod lys. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C og må ikke opbevares i køleskab.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og på hætteglassets ydre karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Kun til engangsbrug. Kassér eventuelle rester af rekonstitueret opløsning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Agilus indeholder:

Aktivt stof: dantrolennatrium hemiheptahydrat.

Ét hætteglas indeholder 120 mg dantrolennatrium hemiheptahydrat. Efter rekonstitution med 20 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver milliliter opløsning 5,3 mg dantrolennatrium hemiheptahydrat.

Øvrige indholdsstoffer: hydroxypropylbetadex (et cyclodextrin) og macrogol (E1521). Se afsnit 2 "Agilus indeholder cyclodextrin og natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Hætteglas af glas, med gummiprop og forsegling, indeholdende 120 mg gul-orange pulver til injektionsvæske, opløsning.

Karton med 6 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Dosering og administration

Behandling med Agilus skal iværksættes, så snart der er mistanke om en malign hypertermi-krise, dvs. en krise kendetegnet ved muskelstivhed, metabolisk acidose og/eller hurtigt stigende kropstemperatur.

Dosering

Agilus skal administreres hurtigt ved intravenøs injektion med en indledende dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt til voksne og pædiatriske patienter.

Så længe de vigtigste kliniske symptomer på takykardi, hypoventilation, vedvarende hyperaciditet (overvågning af pH og partialtryk af kuldioxid (pCO₂) er nødvendig) og hypertermi vedvarer, skal bolusinjektionen på 2,5 mg/kg gentages hvert 10. minut indtil bedring af fysiologiske og metaboliske abnormiteter. Hvis det overvejes at administrere en kumulativ dosis på 10 mg/kg eller derover, skal diagnosen malign hypertermi genovervejes.

Nedenstående tabel indeholder eksempler på dosering baseret på antallet af hætteglas, der er nødvendige til den indledende dosis på 2,5 mg/kg, som er påkrævet omgående ved hurtig injektion:

Tabel 1: Doseringseksempler

Doseringseksempler efter kropsvægt for at opnå en startdosis på 2,5 mg/kg for både voksne og børn				
Antal hætteglas, der skal klargøres ^a	Interval for kropsvægt	Eksempler på anbefalet dosering		
		Kropsvægt	Dosis, der skal administreres	Volumen, der skal administreres ^a
1	Op til 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	Fra 49 kg til 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Fra 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aSamlet volumen for ét rekonstitueret hætteglas er 22,6 ml.

^bUanset kropsvægt må den indledende dosis og eventuelle gentagne doser ikke overstige 300 mg, svarende til 2,5 hætteglas.

Behandling af opblussen (recidiv)

Det skal bemærkes, at de hypermetaboliske symptomer, som kendetegner malign hypertermi, kan vende tilbage inden for de første 24 timer efter den indledende bedring. Hvis der opstår en opblussen, skal Agilus administreres igen med en dosis på 2,5 mg/kg hvert 10. minut, indtil tegnene på malign hypertermi fortager sig igen. De samme overvejelser vedrørende overvågning af metaboliske abnormiteter og titrering af doser ved en indledende episode gælder for behandling af en opblussen.

Pædiatrisk population

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Administration

Til intravenøs anvendelse.

Særlige sikkerhedsforanstaltninger vedrørende opbevaring, klargøring og håndtering

Klargøring

Hvert hætteglas skal rekonstitueres ved at tilsætte 20 ml vand til injektionsvæsker og omryste i ca. 1 minut, efterfulgt af kontrol for partikler. Yderligere omrystning kan være nødvendig. Den rekonstituerede opløsning skal have en gul-orange farve og være fri for partikler. Volumen af opløsning i et rekonstitueret hætteglas er 22,6 ml.

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstitution er blevet påvist i 24 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det rekonstituerede produkt anvendes straks, medmindre den metode, der er brugt til at åbne/rekonstituere produktet, udelukker risikoen for mikrobiel kontamination. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold ved brug brugerens ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 25 °C.

Opbevaring

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for det uåbnede hætteglas. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Rekonstitueret opløsning skal beskyttes mod lys. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C og må ikke opbevares i køleskab.

Håndtering

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Rekonstitueret Agilus-opløsning må ikke blandes med andre opløsninger eller gives via samme venøse adgang.

Spild af opløsning på huden bør undgås. Hvis der kommer opløsning på huden, skal den fjernes med tilstrækkeligt vand.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug, og al overskydende rekonstitueret opløsning skal kasseres. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.