

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Agilus 120 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 120 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

Etter rekonstituering med 20 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hver milliliter med oppløsning 5,3 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 3 530 mg hydroksypropylbetadeks og 6,9 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Gul-oransje, lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

I kombinasjon med egnede støttetiltak er Agilus indisert for behandling av malign hypertermi hos voksne og barn i alle aldre.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Agilus bør startes så snart det er mistanke om en malign hypertermi-krise, dvs. symptomer som muskelstivhet, metabolsk acidose og/eller raskt økende kroppstemperatur.

Dosering

Agilus bør administreres raskt ved intravenøs injeksjon med en innledende dose på 2,5 mg/kg kroppsvekt for voksne og pediatriske pasienter.

Så lenge de kliniske symptomene på takykardi, hypoventilasjon, vedvarende hyperaciditet (overvåking av pH og partialtrykk av karbondioksid (pCO₂) er nødvendig) og hypertermi vedvarer, bør bolusinjeksjonen på 2,5 mg/kg gjentas hvert 10. minutt til fysiologiske og metabolske abnormiteter blir bedre (se pkt. 5.1). Hvis en kumulativ dose på 10 mg/kg eller mer vurderes, bør diagnosen malign hypertermi vurderes på nytt.

Den følgende tabellen inneholder eksempler på dosering basert på antall hetteglass som trengs til første 2,5 mg/kg dose, som kreves umiddelbart ved hurtig injeksjon:

Tabell 1. Doseringseksempler

Doseringseksempler basert på kroppsvekt for å oppnå metningsdose på 2,5 mg/kg for både voksne og barn				
Antall hetteglass som skal klargjøres ^a	Kroppsvektområde	Eksempel på anbefalt dosering		
		Kroppsvekt	Dose som skal administreres	Volum som skal administreres ^a
1	Opptil 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

^aTotalvolum i ett rekonstituert hetteglass er 22,6 ml.

^bFor alle kroppsvekter bør startdosen og eventuelle gjentatte doser ikke overstige 300 mg, tilsvarende 2,5 hetteglass.

Behandling av tilbakefall (residiv)

Det bør bemerkes at de hypermetabolske trekkene ved malign hypertermi kan oppstå på nytt i løpet av de første 24 timene etter første bedring. Hvis et tilbakefall oppstår, bør Agilus administreres på nytt med en dose på 2,5 mg/kg hvert 10. minutt til tegnene på malign hypertermi går tilbake igjen. De samme hensynene som gjelder for overvåking av metabolske abnormiteter og titrering av doser ved en første episode, gjelder også for behandling av tilbakefall.

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering nødvendig.

Administrasjonsmåte

For intravenøs bruk.

Hvert hetteglass skal klargjøres ved å tilsette 20 ml vann til injeksjonsvæsker og riste til løsningen er oppløst. Rekonstituert er Agilus en gul-oransje oppløsning med et totalvolum på 22,6 ml.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av Agilus i behandlingen av malign hypertermi-krise er ikke en erstatning for andre støttetiltak. Disse må videreføres hver for seg i sine respektive former.

Forsiktighet bør utvises ved symptomer på hyperkalemi (muskellammelse, elektrokardiogramforandringer, bradykardiske arytmier) eller ved eksisterende hyperkalemi (nyreinsuffisiens, digitalisforgiftning osv.), da det i dyrestudier er påvist en økning i serumkalium som følge av samtidig administrering av dantrolen og verapamil. Samtidig bruk av Agilus og kalsiumkanalblokkere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Agilus er kun til intravenøs bruk. På grunn av oppløsningens høye pH-verdi (pH 9,5) må ekstravaskulær injeksjon unngås da det kan føre til vevsnekrose. På grunn av risikoen for vaskulær okklusjon må intraarterielle injeksjoner unngås.

Søl av oppløsning på huden bør unngås. Dersom oppløsningen kommer på huden, må den fjernes med tilstrekkelig mengde vann (se pkt. 6.6).

Lever-skade kan oppstå under dantrolen-behandling. Dette har blitt observert ved oral administrering over lengre tid og kan ha et dødelig forløp.

Hjelpestoffer

Hydroksypropylbetadeks

Agilus inneholder 3 530 mg hydroksypropylbetadeks (et syklodekstrin) i hvert hetteglass, som tilsvarer 156,2 mg/ml i den rekonstituerte oppløsningen. Hydroksypropylbetadeks øker løseligheten av dantrolen og reduserer dermed tilberedningstiden og væskevolumet.

Hydroksypropylbetadeks har blitt assosiert med ototoksisitet i dyrestudier (se pkt. 5.3), og tilfeller av nedsatt hørsel har blitt observert i studier i andre kliniske settinger. Tilfeller av nedsatt hørsel har blitt observert ved eksponeringsnivåer for hydroksypropylbetadeks som er sammenlignbare med de høyere områdene av anbefalte Agilus-doser. I de fleste tilfeller har nedsatt hørsel vært forbigående og av lett til mild alvorlighetsgrad. For pasienter som trenger høye Agilus-doser (over 10 mg/kg), bør diagnosen vurderes på nytt (se pkt. 4.2).

Den potensielle risikoen for nedsatt hørsel kan være spesielt bekymringsfullt hos pasienter med økt risiko for hørselstap, f.eks. tilbakevendende/kroniske ørebetennelser.

Eksponering for hydroksypropylbetadeks fra Agilus forventes å være høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Den potensielle risikoen forbundet med hydroksypropylbetadeks kan være høyere hos disse pasientene.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 6,9 mg natrium per hetteglass, tilsvarende 0,345 % av Verdens helseorganisasjons anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Isolerte kasusrapporter og dyrestudier indikerer en interaksjon mellom dantrolen og kalsiumkanalblokkere, som verapamil og diltiazem, i form av hjertesvikt. Samtidig bruk av Agilus og kalsiumkanalblokkere anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av Agilus med ikke-depolariserende muskelavslappende midler, som vekuronium, kan forsterke effekten av disse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrensede data på bruk av dantrolen hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Postpartum uterusatoni er rapportert etter intravenøs dantrolen-behandling. Risikoen for floppy infant syndrome hos nyfødte er også beskrevet når intravenøs dantrolen ble gitt til moren i forbindelse med keisersnitt. Dantrolen krysser morkaken og skal bare brukes under graviditet når den potensielle fordelene oppveier den mulige risikoen for mor og barn.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om bruk av dantrolen under amming. I henhold til sikkerhetsprofilen kan en risiko for et spedbarn som ammes ikke utelukkes siden dantrolen skilles ut i morsmelk.

Amming skal derfor opphøre ved behandling med Agilus. Basert på eliminasjonshalveringstiden for dantrolen kan ammingen gjenopptas 60 timer etter siste dose.

Fertilitet

Data om effekten av dantrolen på fertilitet hos mennesker er ikke tilgjengelig. Dyrestudier viste ingen negativ effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Agilus har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, da det kan føre til svakhet i skjelettmuskulaturen, svimmelhet og ørhet. Siden noen av disse symptomene kan vedvare i opptil 48 timer, skal pasientene ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Agilus er et muskelavslappende middel. Den hyppigst rapporterte bivirkningen ved intravenøs administrering av dantrolen, svakhet i skjelettmuskulaturen, er relatert til denne virkningsmekanismen.

De observerte bivirkningene er knyttet til dantrolen og dets formuleringer for akutt, intravenøs bruk og for kronisk, oral bruk. Noen av bivirkningene som er listet opp, kan også observeres som et resultat av den underliggende maligne hypertermi-krisen. Bivirkninger er presentert nedenfor i henhold til organklassesystem og frekvens.

Frekvenser defineres i henhold til:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

Tabell 2: Liste over bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhet, anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer ^a	Ikke kjent	Hyperkalemi
Nevrologiske sykdommer	Ikke kjent	Svimmelhet, søvnighet, krampeanfallet, dysartri, hodepine
Øyesykdommer	Ikke kjent	Nedsatt syn
Hjertesykdommer ^a	Ikke kjent	Hjertesvikt, bradykardi, takykardi
Karsykdommer	Ikke kjent	Tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	Respirasjonssvikt, respirasjonsdepresjon
Gastrointestinale sykdommer	Ikke kjent	Magesmerter, kvalme, oppkast, gastrointestinal blødning, diaré, dysfagi
Sykdommer i lever og galleveier	Ikke kjent	Gulsott ^b , hepatitt ^b , unormal leverfunksjon, leversvikt med dødelig utgang ^b , idiosynkratiske eller immunologiske leversykdommer

Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Urtikaria, erytem, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ikke kjent	Muskelsvakhet, muskelfatigue
Sykdommer i nyre og urinveier ^a	Ikke kjent	Krystalluri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent	Uterushypotoni
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Fatigue, reaksjoner på injeksjonsstedet, asteni

^aDisse bivirkningene ble observert i ikke-kliniske studier.

^bDisse bivirkningene er observert ved kronisk, oral behandling.

Pediatrik populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn forventes å være den samme som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Malign hypertermi er en nødsituasjon der rask injeksjon av en høy dose Agilus kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Dantrolen virker muskelavslappende. Alvorlig muskelsvakhet med påfølgende respirasjonsdepresjon kan forekomme. Ved utilsiktet overdosering bør det derfor iverksettes symptomatiske og generelle støttetiltak.

Verdien av dialyse ved overdosering med dantrolen er ikke kjent. Det finnes ingen spesifikk motgift mot dantrolen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: direkte virkende muskelavslappende midler, ATC-kode: M03CA01.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Dantrolen er et muskelavslappende middel som binder seg til ryanodinreseptor-1 (RYR1) og undertrykker frigjøring av kalsium fra sarkoplasmatiske retikulum (SR). Dantrolen har liten eller ingen effekt på sammentrekningen av hjertemuskelen, bortsett fra muligens ved høyere doser. Ved høye intravenøse doser ble det observert en forbigående, inkonsekvent dempende effekt på glatt muskulatur i mage-tarmkanalen.

RYR1 fungerer som en kalsiumionekanal (Ca²⁺) i skjelettmuskulaturens SR, og når den aktiveres, fører den til muskelsammentrekning. Hos personer som er mottakelige for malign hypertermi, forstyrres RYR1-funksjonen av utløsende faktorer som flyktige anestesimidler og/eller succinylkolin, og repolariseres ikke, noe som fører til uregulert Ca²⁺-frigjøring fra SR. Den påfølgende økningen i

sarkoplasmatisk Ca^{2+} fører til vedvarende muskelsammentrekning og overdreven stimulering av aerob og anaerob metabolisme, noe som resulterer i økt oksygen- og adenosintrifosfatforbruk, metabolsk acidose og varmeutvikling, noe som sammen skaper en hypermetabolsk tilstand og hypertermi. Dantrolen binder seg til RYR1 og stabiliserer dennes hviletilstand, og undertrykker dermed frigjøringen av Ca^{2+} fra SR og stopper den metabolske kaskaden. Dantrolenbehandling kan bare fungere når Ca^{2+} ennå ikke er helt tømt fra SR, dvs. at dantrolen bør brukes så tidlig som mulig, forutsatt at muskelperfusjonen fortsatt er tilstrekkelig sikret.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av dantrolen er godt etablert. Vurderingen av kjente og potensielle risikoer ved intravenøs dantrolen er også basert på eksponeringsdata etter markedsføring. Publiserte studier på friske frivillige gir støttende sikkerhetsdata.

Hos friske forsøkspersoner ved bevissthet ($n = 12$), stabiliserte depresjonen av muskelspenningen seg i løpet av 2-3 minutter etter gjentatte intravenøse bolusdoser på 0,1 mg/kg dantrolen hvert 5. minutt. Det var ingen bedring før neste dose. En dose på 2,5 mg/kg har vist seg å gi maksimal doserespons i muskler.

Kliniske effekt- og sikkerhetsstudier av Agilus er ikke utført. En todelt, delvis randomisert, åpen, enkeltdose, relativ biotilgjengelighetsstudie av Agilus versus 20 mg intravenøs dantrolen ble utført på friske voksne frivillige ($n = 21$). Bivirkningene som ble rapportert i studien for begge preparatene var i samsvar med den kjente virkningsmekanismen til dantrolen som muskelavslappende middel og med tidligere litteratur.

I publiserte kasuistikker er raskere administrering av dantrolen korrelert til bedre utfall. I den relative biotilgjengelighetsstudien var gjennomsnittstiden det tok å rekonstituere ett hetteglass med Agilus (120 mg) og ett hetteglass med 20 mg intravenøs dantrolen henholdsvis 50 sekunder og 90 sekunder.

I en laboratoriesimuleringsstudie av den samlede klargjørings- og administreringsprosessen for hetteglass, var gjennomsnittstiden for klargjøring og administrering av ett hetteglass med Agilus (120 mg) og ett hetteglass med 20 mg intravenøs dantrolen som følger:

- Kanyle til voksne: Henholdsvis 1 minutt og 53 sekunder og 3 minutter
- Kanyle til barn: Henholdsvis 1 minutt og 57 sekunder og 4 minutter og 2 sekunder

Det anslås at residiv forekommer hos 10–15 % av pasientene med malign hypertermi og er mer sannsynlig i alvorlige tilfeller der det kreves høyere doser dantrolen for å kontrollere den første reaksjonen.

I en retrospektiv gjennomgang og analyse av kasuistikker med adekvate data mellom 1979 og 2020 fikk 116 voksne pasienter (18 år og eldre) dantrolen som behandling for malign hypertermi. Blant disse pasientene ble 112 (97 %) rapportert å ha overlevd. Median terapeutisk dose var 2,4 mg/kg, og hos de fleste pasientene (58 %) var en terapeutisk dose på 2,5 mg/kg tilstrekkelig til å løse en episode med malign hypertermi (MH). Hos 87 % av pasientene oversteg ikke de terapeutiske dosene 5 mg/kg, og hos 95 % av pasientene oversteg ikke dosene 10 mg/kg.

Pediatrik populasjon

I en retrospektiv gjennomgang og analyse av kasuistikker med adekvate data mellom 1979 og 2020 fikk 91 pediatriske pasienter (i alderen < 1 måned til 18 år) dantrolen som behandling for malign hypertermi. Blant disse pasientene ble 87 (96 %) rapportert å ha overlevd. Median terapeutisk dose var lik for alle pediatriske aldersgrupper, fra 2 til 3 mg/kg, og hos de fleste pasientene (59 %) var en terapeutisk dose på 2,5 mg/kg tilstrekkelig til å løse en episode med MH. Hos 89 % av pasientene oversteg ikke de terapeutiske dosene 5 mg/kg, og hos 98 % av pasientene oversteg ikke dosene 10 mg/kg.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos friske personer ved bevissthet (n = 12) ble det rapportert en maksimal konsentrasjon (C_{max}) i fullblod på 4,2 mcg/ml etter 2,4 mg/kg intravenøs dantrolen, noe som blokkerte opptil 75 % av muskelsammentrekningen. Hos pasienter med mistenkt eller påvist malign hypertermi (n = 6) som fikk profylaktisk behandling med dantrolen 2,5 mg/kg intravenøst, varierte rapporterte C_{max} -verdier mellom 4,3 og 6,5 mcg/ml.

Distribusjon

Dantrolen bindes reversibelt til plasmaalbumin. I humant plasma *in vitro* ved en konsentrasjon på 6 mcg/ml Agilus var dantrolen 94,9 % proteinbundet. Etter en intravenøs enkeltdose på 120 mg Agilus til friske frivillige var distribusjonsvolumet 49,2 l.

Biotransformasjon

Metabolisme i leveren skjer gjennom mikrosomale enzymer både via 5-hydroksylering ved hydantoinringen og via reduksjon av nitrogruppen til amin med påfølgende acetylering. 5-hydroksydantrolen har en aktivitet som ligner modersubstansen, mens acetamino-dantrolen ikke har noen muskelavslappende effekt.

Eliminasjon

I en klinisk studie utført på friske frivillige med Agilus var eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) for dantrolen mellom 9–11 timer etter intravenøse enkeltdoser på 60 og 120 mg.

Utskillelse er hovedsakelig renal og via galleveiene, hvorved en renale utskillelsen, selv ved langtidsbruk, skjer i et forhold på 79 % 5-hydroksydantrolen, 17 % acetylamino-dantrolen og 1 til 4 % uendret dantrolen. Renal clearance (5-OH-dantrolen) er 1,8 til 7,8 l/t.

Pediatrik populasjon

Den farmakokinetiske profilen til dantrolen som ble rapportert i en klinisk studie på barn med doser på 2,4 mg/kg var lik den som ble observert hos voksne. $t_{1/2}$ var omtrent 10 timer hos barn (n = 10) mellom 2 og 7 år som skulle gjennomgå en mindre elektiv operasjon. Det er ikke identifisert noen sikkerhetsproblemer spesifikke for den pediatrik populasjonen (alle aldersgrupper) sammenlignet med den voksne populasjonen.

Hydroksypropylbetadeks

Hydroksypropylbetadeks, et av innholdstoffene i Agilus, elimineres uendret ved renal filtrering, med en kort halveringstid på 1 til 2 timer, rapportert hos pasienter med normal nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Subakutt og kronisk toksisitet

En 14-dagers gjentatt intravenøs dosestudie med Agilus ble utført på rotter med doser på 2,5 mg/kg/dag (73,5 mg/kg/dag hydroksypropylbetadeks og 8,3 mg/kg/dag PEG 3350) og 10 mg/kg/dag (294,2 mg/kg/dag hydroksypropylbetadeks og 33 mg/kg/dag PEG 3350). NOAEL (No Observable Adverse Effect Level)-dosen var 2,5 mg/kg/dag for Agilus (human ekvivalent dose for dantrolen 0,4 mg/kg/dag). Nyreeffekter ble observert ved gjentatt administrering i behandlingsgruppen som fikk 10 mg/kg/dag (human ekvivalent dose for dantrolen 1,6 mg/kg/dag) så vel som i kontrollgruppen som fikk samme volum hjelpestoffer. Nyreeffektene var således knyttet til hydroksypropylbetadeks sin kjente toksisitet av vakuoliserte renale tubulære epitelceller hos både hann- og hunnrotter og økt forekomst av vakuoliserte alveolære makrofager hos hannrotter, men var av lav grad. Disse effektene stemmer overens med en veletablert reversibel klasseeffekt forbundet med

bruk av hjelpestoffet hydroksypropylbetadeks når det gis kronisk til gnagere. Ingen auditive funksjoner/ototoksisitet ble undersøkt i denne studien.

I kroniske toksisitetsstudier med rotter, hunder og aper førte oral administrering av dantrolen over 30 mg/kg/dag (human ekvivalent dose 4,8, 16,7 og 9,7 mg/kg/dag) i 12 måneder til redusert vekst eller vektøkning. Det ble observert hepatotoksiske effekter og muligens nyreobstruksjon, som var reversible. Relevansen av disse funnene for akutt intravenøs bruk av dantrolen ved behandling av malign hypertermi hos mennesker er ikke fastslått.

Mutagenitet

Dantrolen ga positive resultater i Ames *S. typhimurium*-testen både ved tilstedeværelse og fravær av et leveraktiverende system.

Karsinogenitet

Doser av dantrolennatrium i kosten hos rotter i doser på 15, 30 og 60 mg/kg/dag (human ekvivalent dose henholdsvis 2,4, 4,8 og 9,7 mg/kg/dag) i opptil 18 måneder medførte økninger i godartede hepatiske lymfatiske neoplasmer ved høyeste dosenivå, og kun hos hunner, en økning i brysttumorer.

I en 30-måneders studie på Sprague-Dawley-rotter som ble føret med dantrolen, ga det høyeste dosenivået en reduksjon i tidspunktet for utbruddet av brystneoplasmer. Hunnrotter på høyeste dosenivå viste økt forekomst av hepatiske lymfangiomer og hepatiske angiosarkomer.

I en 30-måneders studie på Fischer-344-rotter ble det observert en doserelatert reduksjon i tidspunktet for utbruddet av bryst- og testikkeltumorer.

Relevansen av disse dataene for kortvarig bruk av intravenøs dantrolen til behandling av malign hypertermi hos mennesker er ikke kjent.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Hos voksne hann- og hunnrotter og drektige hunnkaniner hadde orale formuleringer av dantrolen opp til en oppnådd oral dose på 45 mg/kg/dag (human ekvivalent dose henholdsvis 7,3 og 14,5 mg/kg/dag) ingen bivirkninger på fertilitet eller generell reproduksjonsevne hos rotter. Administrasjon av dantrolen til drektige kaniner 45 mg/kg/dag på dag 6–18 i svangerskapet medførte økt dannelse av ensidige eller bilaterale ekstra ribben hos ungene.

Hydroksypropylbetadeks

Det foreligger dokumentasjon på hydroksypropylbetadeks-indusert ototoksisitet hos flere ikke-kliniske arter etter en enkelt og gjentatt subkutan dosering. Hos rotter (den mest følsomme arten for hydroksypropylbetadeks-ototoksisitet) er en dose på 2 000 mg/kg nær den kritiske dosen for å fremkalle betydelig hørselstap og skade i cochlea etter subkutan administrering. Dosert større enn 2 000 mg/kg forårsaker betydelig skade på hårcellene og eliminerer fullstendig distorsjonsprodukt otoakustiske emisjoner, mens lavere doser har relativt liten effekt på funksjonelle og strukturelle mål. I litteraturstudier er det ikke rapportert om ototoksisitet ved 500 til 1 000 mg/kg hos rotter. Relevansen av disse funnene for menneskers eksponering for hydroksypropylbetadeks er ikke klar.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Hydroksypropylbetadeks
Makrogol (E1521)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter rekonstituering

Rekonstituert oppløsning skal brukes innen 24 timer.

Rekonstituert oppløsning må beskyttes mot lys. Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk etter rekonstituering er vist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for åpning/rekonstituering utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør det rekonstituerte produktet brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Det uåpnede hetteglasset krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I glass hetteglass med gummipropp og forsegling.

Pakningsstørrelser på 6 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass skal rekonstitueres ved å tilsette 20 ml vann til injeksjoner og riste i ca. 1 minutt før det inspiseres for partikler. Ytterligere risting kan være nødvendig. Den rekonstituerte oppløsningen skal ha en gul-oransje farge og være fri for partikler. Volumet av løsningen i et rekonstituert hetteglass er 22,6 ml.

Rekonstituert Agilus-oppløsning må ikke blandes med andre oppløsninger eller gis via samme venøse tilgang (se pkt. 6.2).

Søl av oppløsning på huden bør unngås. Hvis løsningen kommer på huden, må den fjernes med tilstrekkelig vann (se pkt. 4.4).

Dette legemidlet er kun til engangsbruk, og eventuell gjenværende rekonstituert oppløsning skal kastes. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Agilus 120 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
dantrolennatriumhemiheptahydrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 120 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.
Etter rekonstituering inneholder hver ml med oppløsning 5,3 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: hydroksypropylbetadeks, makrogol (E1521).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

6 hetteglass
10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kast eventuelle rester av rekonstituert oppløsning.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar det uåpnede hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Rekonstituert oppløsning må beskyttes mot lys. Oppbevares ved høyst 25 °C og skal ikke oppbevares i kjøleskap.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Agilus 120 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
dantrolennatriumhemiheptahydrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 120 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.
Etter rekonstituering inneholder hver ml med oppløsning 5,3 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder: hydroksypropylbetadeks, makrogol (E1521).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kast eventuelle rester av rekonstituert oppløsning.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar det uåpnede hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Rekonstituert oppløsning må beskyttes mot lys. Oppbevares ved høyst 25 °C og skal ikke oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ikke relevant.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

Ikke relevant.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Agilus 120 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning dantrolennatriumhemiheptahydrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget. Det inneholder informasjon som er viktig for deg. Dette legemidlet brukes i nødssituasjoner, og det er legen som har bestemt at du trengte det.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Agilus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Agilus
3. Hvordan du får Agilus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Agilus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Agilus er og hva det brukes mot

Agilus inneholder dantrolennatrium. Dette er en type legemiddel som kalles for muskelavslappende middel med direkte virkning. Den fester seg til et bestemt sted i muskelcellene, og hjelper kroppens muskler til å slappe av når de har blitt overstimulert.

Sammen med andre tiltak brukes dette legemidlet til behandling av malign hypertermi hos voksne og barn i alle aldre. Malign hypertermi er en livstruende tilstand der skjelettmuskulaturen i kroppen er overstimulert og ikke klarer å slappe av. Dette kan føre til at kroppstemperaturen øker veldig raskt og/eller at avfallsstoffer hopper seg opp i kroppen (metabolsk acidose), noe som kan gjøre at vitale organer ikke fungerer som de skal.

2. Hva du må vite før du bruker Agilus

Bruk ikke Agilus

- dersom du er allergisk overfor dantrolennatrium eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Du vil sannsynligvis ha fått dette legemidlet før du leser dette pakningsvedlegget.

Snakk med lege eller sykepleier hvis:

- du bruker legemidler mot høyt blodtrykk eller angina som kalles "kalsiumkanalblokkere". Når disse legemidlene tas samtidig med Agilus, kan det øke mengden kalium i blodet. Det igjen kan føre til at du opplever uregelmessig hjerterytme eller manglende evne til å bevege noen av musklene.
- hvis du mistenker at legemidlet har blitt sølt på huden din, vaskes det av med vann.

Lever-skade er observert hos pasienter som har vært eksponert for langvarig, oral bruk av dantrolennatrium. Snakk med legen din dersom du tror du har symptomer på lever-skade (f.eks. hvis hud og øyne virker gulaktige eller du har magesmerter og hevelse).

Andre legemidler og Agilus

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Følgende legemidler kan påvirke virkningen av Agilus, eller Agilus kan påvirke virkningen av legemidlene:

- legemidler mot høyt blodtrykk og angina kalt “kalsiumkanalblokkere” som verapamil eller diltiazem kan føre til hjertesvikt dersom de gis samtidig med Agilus (se advarsler og forholdsregler).
- muskelavslappende midler, som vekuronium, kan forsterke den muskelavslappende virkningen av Agilus dersom de gis samtidig.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Agilus vil ikke bli brukt hvis du er gravid, med mindre det anses nødvendig. Etter at du har fått Agilus, kan musklene i livmoren bli svake. Hvis du får Agilus under et keisersnitt, kan ditt nyfødte barn oppleve muskelsvakhet.

Amming

Du skal ikke amme mens du får Agilus, eller i 60 timer etter siste dose. Fortell legen din at du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter at du har fått Agilus, kan hånd- og benmusklene være svake, og du kan også ha en følelse av svimmelhet eller ørhet. Disse bivirkningene kan vare i opptil 48 timer etter at du har fått Agilus. Ikke kjør eller bruk maskiner i løpet av denne tiden.

Agilus inneholder syklodekstrin og natrium

Dette legemidlet inneholder 3 530 mg hydroksypropylbetadeks (et syklodekstrin) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 156,2 mg/ml i hver tilberedte løsning.

Snakk med legen din dersom du tidligere har hatt problemer med hørselen, f.eks. hvis du lett får ørebetennelser. Tilfeller av nedsatt hørsel er observert hos pasienter som har fått hydroksypropylbetadeks for andre tilstander og i høyere doser enn det som er anbefalt for Agilus. Nedsatt hørsel er vanligvis kortvarig og mild. Hos pasienter som trenger høye doser av Agilus (over 10 mg/kg), vil behandlingen bli vurdert på nytt på grunn av denne risikoen.

Den mulige risikoen forbundet med hydroksypropylbetadeks kan øke dersom nyrene dine ikke fungerer som de skal.

Dette legemidlet inneholder 6,9 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer mindre enn 0,5 % av det anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du får Agilus

Injeksjonen gis til deg av helsepersonell, i en blodåre. Dosen du får av Agilus, avhenger av kroppsvekten din. Du vil få en ny dose hvert 10. minutt til symptomene dine blir bedre. Hvis symptomene dine ikke blir bedre etter at du har fått legemidlet, vil legen vurdere diagnosen din på nytt og vurdere alternative behandlinger. Hvis du opplever et tilbakefall, vil helsepersonell gi deg en ny injeksjon av Agilus.

Hvis du har fått for mye av Agilus

Hvis du har fått mer Agilus enn du skal ha, kan det oppstå bivirkninger. Alvorlig muskelsvakhet kan oppstå, noe som kan påvirke pusten din. Legen din vil overvåke deg nøye.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger er observert med virkestoffet i Agilus:

Frekvensen av bivirkningene nedenfor er ikke kjent (frekvens kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

Ved alvorlige bivirkninger vil legen din slutte å gi deg Agilus umiddelbart

- plutselig, alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker, hevelse, svimmelhet, rask hjerterytme, svette og tap av bevissthet (anafylaktisk reaksjon)

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er observert med virkestoffet i Agilus:

- allergiske reaksjoner (overfølsomhet)
- høye kaliumnivåer i blodet (hyperkalemi), som kan forårsake tretthet, muskelsvakhet, kvalme og hjerterytmeforstyrrelser
- svimmelhet, døsighet, anfall, vanskeligheter for å snakke (dysartri), hodepine
- endringer i synet
- hjertefeil, langsom hjerterefrekvens (bradykardi), rask hjerterytme (takykardi)
- betennelse i en vene som fører til blodpropp og blokkering (tromboflebitt)
- pustevansker (respirasjonssvikt), langsom og overfladisk pust (respirasjonsdepresjon)
- smerter i magen (magesmerter), kvalme (kvalme), oppkast, blødning i tarm og mage med symptomer på blod i avføring eller oppkast (gastrointestinal blødning), diaré, problemer med å svelge (dysfagi)
- gule øyne og hud (gulsott)*, betennelse i leveren (hepatitt)*, leversvikt som kan være dødelig*, endringer i blodprøve av leverfunksjon, leversykdom på grunn av ukjent årsak eller allergisk reaksjon
- kløende utslett (urtikaria), rødhet i huden (erytem), overdreven svetting (hyperhidrose)
- muskelsvakhet, tretthet i muskler
- krystallpartikler i urinen (krystalluri)
- svake sammentrekninger ved fødsel (livmor hypotonus)
- følelse av tretthet (utmattelse), generell svakhet (asteni), reaksjoner på injeksjonsstedet

*Disse bivirkningene ble observert i situasjoner der dantrolenbehandling har blitt gitt gjennom munnen over lengre tid.

Rapportering av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Agilus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet vil bli lagret på sykehuset, og disse instruksjonene er kun beregnet på helsepersonell.

Uåpnet hetteglass: krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar hetteglasset i originalkartongen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert oppløsning: Brukes innen 24 timer. Rekonstituert oppløsning må beskyttes mot lys. Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og på ytterkartongen til hetteglassene etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Kun til engangsbruk. Kast eventuelle rester av rekonstituert oppløsning.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Agilus

Virkestoff er dantrolennatriumhemiheptahydrat.

Et hetteglass inneholder 120 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat. Etter rekonstituering med 20 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder hver milliliter oppløsning 5,3 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

Andre innholdsstoffer er hydroksypropylbetadeks (en syklodekstrin) og makrogol (E1521). Se avsnitt 2 "Agilus inneholder syklodekstrin og natrium".

Hvordan Agilus ser ut og innholdet i pakningen

Hetteglass av glass, med gummipropp og forsegling, som inneholder 120 mg gul-oransje pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

Kartong med 6 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Agilus bør startes så snart det er mistanke om en malign hypertermi-krise, dvs. symptomer som muskelstivhet, metabolsk acidose og/eller raskt økende kroppstemperatur.

Dosering

Agilus bør administreres raskt ved intravenøs injeksjon med en innledende dose på 2,5 mg/kg kroppsvekt for voksne og pediatriske pasienter.

Så lenge de kliniske symptomene på takykardi, hypoventilasjon, vedvarende hyperaciditet (overvåking av pH og partialtrykk av karbondioksid (pCO₂) er nødvendig) og hypertermi vedvarer, bør bolusinjeksjonen på 2,5 mg/kg gjentas hvert 10. minutt til fysiologiske og metabolske abnormiteter blir bedre. Hvis en kumulativ dose på 10 mg/kg eller mer vurderes, bør diagnosen malign hypertermi vurderes på nytt.

Den følgende tabellen inneholder eksempler på dosering basert på antall hetteglass som trengs til første 2,5 mg/kg dose, som kreves umiddelbart ved hurtig injeksjon:

Tabell 1: Doseringseksempler

Doseringseksempler basert på kroppsvekt for å oppnå metningsdose på 2,5 mg/kg for både voksne og barn				
Antall hetteglass som skal klargjøres ^a	Kroppsvektområde	Eksempel på anbefalt dosering		
		Kroppsvekt	Dose som skal administreres	Volum som skal administreres ^a
1	Opptil 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

^aTotalvolum i ett rekonstituert hetteglass er 22,6 ml.

^bFor alle kroppsvakter bør startdosen og eventuelle gjentatte doser ikke overstige 300 mg, tilsvarende 2,5 hetteglass.

Behandling av tilbakefall (residiv)

Det bør bemerkes at de hypermetabolske trekkene ved malign hypertermi kan oppstå på nytt i løpet av de første 24 timene etter første bedring. Hvis et tilbakefall oppstår, bør Agilus administreres på nytt med en dose på 2,5 mg/kg hvert 10. minutt til tegnene på malign hypertermi går tilbake igjen.

De samme hensynene som gjelder for overvåking av metabolske abnormiteter og titrering av doser ved en første episode, gjelder også for behandling av tilbakefall.

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering nødvendig.

Administrasjonsmåte

For intravenøs bruk.

Spesielle forholdsregler for oppbevaring, klargjøring og håndtering

Klargjøring

Hvert hetteglass skal rekonstitueres ved å tilsette 20 ml vann til injeksjoner og riste i ca. 1 minutt før det inspiseres for partikler. Ytterligere risting kan være nødvendig. Den rekonstituerte oppløsningen skal ha en gul-oransje farge og være fri for partikler. Volumet av løsningen i et rekonstituert hetteglass er 22,6 ml.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk etter rekonstituering er vist i 24 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for åpning/rekonstituering utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering, bør det rekonstituerte produktet brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -forhold brukerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 25 °C.

Oppbevaring

Det uåpnede hetteglasset krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert oppløsning må beskyttes mot lys. Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap.

Håndtering

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Rekonstituert Agilus-oppløsning må ikke blandes med andre oppløsninger eller gis via samme venøse tilgang.

Søl av oppløsning på huden bør unngås. Hvis løsningen kommer på huden, må den fjernes med tilstrekkelig vann.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk, og eventuell gjenværende rekonstituert oppløsning skal kastes. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.