

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Agilus 120 mg pulver till injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 120 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

Efter beredning med 20 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje milliliter lösning 5,3 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 3 530 mg hydroxietylbetadex och 6,9 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Gulorange frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

I kombination med adekvata understödande åtgärder är Agilus avsett för behandling av malign hypertermi hos vuxna och barn i alla åldrar.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Agilus ska påbörjas så snart som malign hypertermi misstänks. Karakteristiska tecken är muskelstelhet, metabolisk acidosis och/eller snabbt ökande kroppstemperatur.

### Dosering

Agilus ska administreras snabbt genom intravenös injektion med en initial dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt för vuxna och pediatrika patienter.

Så länge som de huvudsakliga kliniska symtomen på takykardi, hypoventilation, ihållande acidosis (övervakning av pH och partialtryck för koldioxid (pCO<sub>2</sub>) krävs) och hypertermi kvarstår, bör bolusinjektion på 2,5 mg/kg upprepas var 10:e minut tills fysiologiska och metabola rubbningar förbättras (se avsnitt 5.1). Om en kumulativ dos på 10 mg/kg eller mer övervägs, bör diagnosen malign hypertermi omprövas.

I följande tabell ges exempel på dosering baserat på antalet injektionsflaskor som behövs för initialdosen på 2,5 mg/kg, som måste ges omedelbart via snabb injektion:

**Tabell 1. Exempel på dosering**

Doserings exempel efter kroppsvikt för att uppnå en initialdos på 2,5 mg/kg både för vuxna och barn				
Antal injektionsflaskor att bereda <sup>a</sup>	Kroppsviktsintervall	Exempel på doseringsrekommendation		
		Kroppsvikt	Dos att administrera	Volym att administrera <sup>a</sup>
1	Upp till 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	Från 49 kg till 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Från 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg <sup>b</sup>	300 mg <sup>b</sup>	56,5 ml

<sup>a</sup>Total volym för en beredd injektionsflaska är 22,6 ml.

<sup>b</sup>För alla kroppsvikter bör initialdosen och eventuella upprepade doser inte överstiga 300 mg, vilket motsvarar 2,5 injektionsflaskor.

### Behandling av relaps

Det bör noteras att de hypermetabola kännetecknen på malign hypertermi kan återkomma inom de första 24 timmarna efter initial normalisering. I händelse av relaps ska Agilus administreras igen med en dos på 2,5 mg/kg var 10:e minut tills tecknen på malign hypertermi på nytt avtar. Samma överväganden gällande övervakning av metaboliska rubbningar och titrering av doser som vid en första episod gäller för behandling av relaps.

### Pediatrik population

Ingen dosjustering krävs.

### Administreringssätt

För intravenös användning.

Varje injektionsflaska ska förberedas genom att 20 ml vatten för injektionsvätskor tillsätts, varefter flaskan skakas tills lösningen är upplöst. Beredd Agilus är en gulorange lösning med en slutlig volym på 22,6 ml.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Användningen av Agilus vid hantering av malign hypertermisk kris är inte en ersättning för andra understödjande åtgärder. Olika former av understödjande åtgärder måste fortsätta, utifrån patientens behov.

Försiktighet bör iaktas om hyperkalemi-symtom uppstår (muskulär förlamning, förändringar i elektrokardiogrammet, bradyarytmier) eller i fall av redan existerande hyperkalemi (njurinsufficiens, digitalisförgiftning o.s.v.), eftersom en ökning av serumkalium har visats i djurstudier som ett resultat av samtidig administrering av dantrolen och verapamil. Samtidig användning av Agilus och kalciumkanalblockerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Agilus är endast avsedd för intravenös användning. På grund av lösningens höga pH-värde (pH 9,5) måste extravaskulär injektion undvikas eftersom det kan leda till nekros i vävnader. På grund av risken för vaskulär ocklusion måste intraarteriella injektioner undvikas.

Spill av lösningen på huden bör undvikas. Om lösningen kommer på huden måste den avlägsnas med tillräckligt med vatten (se avsnitt 6.6).

Leverskador kan uppstå under dantrolenbehandling. Detta har observerats under långvarig, oral administrering och kan ha en dödlig utgång.

### Hjälpämnen

#### *Hydroxipropylbetadex*

Agilus innehåller 3 530 mg hydroxipropylbetadex (ett cyklodextrin) i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 156,2 mg/ml i den beredda lösningen. Hydroxipropylbetadex ökar lösligheten av dantrolen och minskar därmed beredningstiden och vätskevolymen.

Hydroxipropylbetadex har associerats med ototoxicitet i djurstudier (se avsnitt 5.3); och fall av hörselnedsättning har observerats i studier i andra kliniska miljöer. Fall av hörselskador har observerats vid exponeringsnivåer för hydroxipropylbetadex som är jämförbara med det högre intervallet av rekommenderade Agilus-doser. I de flesta fall har hörselskadan varit övergående och av lätt till lindrig svårighetsgrad. För patienter som kräver höga Agilus-doser (över 10 mg/kg) ska diagnosen omvärderas (se avsnitt 4.2).

Den potentiella risken för hörselnedsättning kan vara särskilt bekymmersam för patienter med ökad risk för hörselnedsättning, t.ex. återkommande/kroniska öroninflammationer.

Exponeringen för hydroxipropylbetadex från Agilus förväntas vara högre hos patienter med nedsatt njurfunktion. De potentiella riskerna förknippade med hydroxipropylbetadex kan vara högre hos dessa patienter.

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller 6,9 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 0,345 % av Världshälsoorganisationens rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Enstaka fallrapporter och djurstudier indikerar en interaktion mellan dantrolen och kalciumkanalblockerare, såsom verapamil och diltiazem, i form av hjärtsvikt. Samtidig användning av Agilus och kalciumkanalblockerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av Agilus och icke-depolariserande muskelavslappnande medel, såsom vekuronium, kan förstärka deras effekt.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användningen av dantrolen hos gravida kvinnor. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Postnatal uterin atoni har rapporterats efter intravenös dantrolenbehandling. Risken för "floppy infant"-syndromet ("trasdocka"-syndromet) hos nyfödda har också beskrivits när dantrolen administrerats intravenöst till modern under kejsarsnitt. Dantrolen passerar placentan och ska endast användas under graviditet när den potentiella nyttan uppväger den möjliga risken för mor och barn.

## Amning

Ingen information finns tillgänglig om användning av dantrolen under amning. Enligt säkerhetsprofilen kan en risk för ett ammat spädbarn inte uteslutas eftersom dantrolen utsöndras i bröstmjolk. Därför bör amning avbrytas under administrering av Agilus. Baserat på eliminationshalveringstiden för dantrolen kan amning återupptas 60 timmar efter den sista dosen.

## Fertilitet

Data om effekterna av dantrolen på fertilitet hos människor är inte tillgängliga. I djurstudier observerades inga negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Agilus har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom det kan leda till skelettmuskelsvaghet, yrsel och svimningskänsla. Eftersom vissa av dessa symtom kan kvarstå i upp till 48 timmar ska patienter inte köra bil eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Agilus är ett skelettmuskellavslappnande medel. Den vanligaste rapporterade biverkningen vid intravenös administrering av dantrolen, skelettmuskelsvaghet, är relaterad till detta verkningsätt.

De observerade biverkningarna är kopplade till dantrolen och dess formuleringar för akut, intravenös användning och för kronisk, oral användning. Vissa av de listade biverkningarna kan också observeras som ett resultat av den underliggande maligna hypertermikrisen. Biverkningar presenteras nedan enligt organsystem och frekvens.

Frekvenser definieras enligt:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens: frekvensen kunde inte beräknas utifrån tillgängliga data.

**Tabell 2: Lista över biverkningar**

<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet, anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition <sup>a</sup>	Ingen känd frekvens	Hyperkalemi
Centrala och perifera nervsystemet	Ingen känd frekvens	Yrsel, somnolens, kramper, dysartri, huvudvärk
Ögon	Ingen känd frekvens	Synskada
Hjärtat <sup>a</sup>	Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt, bradykardi, takykardi
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Andningssvikt, andningsdepression
Magtarmkanalen	Ingen känd frekvens	Buksmärtor, illamående, kräkningar, gastrointestinala blödningar, diarré, dysfagi
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Gulsot <sup>b</sup> , hepatit <sup>b</sup> , onormal leverfunktion, leversvikt inklusive med dödlig utgång <sup>b</sup> , idiosynkratiska eller allergiutlösta leversjukdomar
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Urtikaria, erytem, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens	Muskelsvaghet, muskeltrötthet
Njur- och urinvägar <sup>a</sup>	Ingen känd frekvens	Kristalluri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Uterin hypotonus
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Trötthet, reaktion vid administreringsstället, asteni

<sup>a</sup>Dessa biverkningar observerades i icke-kliniska studier.

<sup>b</sup>Dessa biverkningar har observerats vid kronisk, oral behandling.

### Pediatriisk population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn förväntas vara desamma som hos vuxna.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Malign hypertermi är en nödsituation där snabb injektion av en hög dos Agilus kan vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Dantrolen fungerar som ett muskelavslappande medel. Allvarlig muskelsvaghet med resulterande andningsdepression kan uppstå. I fall av oavsiktlig överdosering bör därför symtomatiska och allmänna stödåtgärder vidtas.

Värdet av dialys vid överdosering av dantrolen är inte känt. Det finns inget specifikt motgift mot dantrolen.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: muskelavslappande medel, direktverkande medel, ATC-kod: M03CA01.

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Dantrolen är ett skelettmuskelavslappande medel som binder till ryanodinreceptor-1 (RYR1) och undertrycker frisättningen av kalcium från det sarkoplasmatiske retiklet (SR). Dantrolen har liten eller ingen effekt på sammandragningen av hjärtmuskeln, utom möjligen vid högre doser. En övergående inkonsekvent depressiv effekt på den glatta gastrointestinala muskulaturen observerades vid höga intravenösa doser.

RYR1 fungerar som en kalciumjonkanal ( $\text{Ca}^{2+}$ ) som finns på skelettmuskelns SR och som vid aktivering leder till muskelkontraktion. Hos individer som är känsliga för malign hypertermi störs RYR1-funktionen av utlösande faktorer som flyktiga anestetika och/eller succinylkolin och repolariseras inte, vilket leder till oreglerad  $\text{Ca}^{2+}$ -frisättning från SR. Den efterföljande ökningen av sarkoplasmatiske  $\text{Ca}^{2+}$  orsakar ihållande muskelkontraktion och överdriven stimulering av aerob och anaerob metabolism, vilket resulterar i ökad syre- och adenosintrifosfatförbrukning, metabolisk acidosis och generering av värme, som tillsammans etablerar ett hypermetaboliskt tillstånd med åtföljande hypertermi. Dantrolen binder till RYR1 och stabiliserar dess vilotillstånd, vilket undertrycker frisättningen av  $\text{Ca}^{2+}$  från SR och stoppar den metaboliska kaskaden. Dantrolenbehandling kan endast

verka när  $\text{Ca}^{2+}$  ännu inte helt har tömts från SR, d.v.s. dantrolen bör användas så tidigt som möjligt, förutsatt att muskelperfusionen fortfarande är tillräckligt säkerställd.

### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av dantrolen är väl etablerad. Bedömningen av kända och potentiella risker med intravenös dantrolen baseras också på exponeringsdata efter marknadsintroduktion. Publicerade studier på friska frivilliga ger stödjande säkerhetsdata.

Hos friska försökspersoner vid medvetande ( $n = 12$ ) visade sig depression av muskelryckningsspänningar stabiliseras inom 2–3 minuter efter upprepade intravenösa bolusdoser på 0,1 mg/kg dantrolen var 5:e minut. Det fanns ingen återhämtning före nästa dos. En dos på 2,5 mg/kg har visat sig ge en maximal dosrespons i muskler.

Kliniska effekt- och säkerhetsstudier av Agilus har inte utförts. En tvådelad, delvis randomiserad, öppen, enkeldos-, relativ biotillgänglighetsstudie av Agilus kontra 20 mg intravenös dantrolen utfördes på friska vuxna frivilliga ( $n = 21$ ). Biverkningar som rapporterades i studien för båda produkterna överensstämde med den kända verkningsmekanismen för dantrolen som ett skelettmuskelavslappande medel och med tidigare litteratur.

I publicerade fallserier är snabbare administrering av dantrolen korrelerad med förbättrade resultat. I den relativa biotillgänglighetsstudien var den genomsnittliga tiden det tog att bereda 1 injektionsflaska Agilus (120 mg) och 1 injektionsflaska med 20 mg intravenös dantrolen 50 sekunder respektive 90 sekunder.

I en laboratoriesimuleringsstudie av den övergripande förberednings-/administreringsprocessen för injektionsflaskan var medeltiden för att förbereda och administrera 1 injektionsflaska Agilus (120 mg) och 1 injektionsflaska med 20 mg intravenös dantrolen följande:

- Vuxenkanyl: 1 minut och 53 sekunder respektive 3 minuter
- Barnkanyl: 1 minut och 57 sekunder respektive 4 minuter och 2 sekunder

Relaps beräknas inträffa hos 10–15 % av patienterna med malign hypertermi och är mer sannolikt i svåra fall där högre doser av dantrolen krävs för att kontrollera den initiala reaktionen.

I en retrospektiv granskning och analys av fallstudier som innehöll adekvata data mellan 1979 och 2020 fick 116 vuxna patienter (18 år och äldre) dantrolen som behandling för malign hypertermi. Bland dessa patienter rapporterades 112 (97 %) ha överlevt. Den administrerade mediandosen var 2,4 mg/kg och hos majoriteten av patienterna (58 %) var en terapeutisk dos på 2,5 mg/kg tillräcklig för att häva en episod av malign hypertermi (MH). Hos 87 % av patienterna översteg inte de terapeutiska doserna 5 mg/kg och hos 95 % av patienterna översteg inte doserna 10 mg/kg.

### Pediatrisk population

I en retrospektiv granskning och analys av fallstudier som innehöll adekvata data mellan 1979 och 2020 fick 91 pediatrika patienter (< 1 månad upp till 18 år) dantrolen som behandling för malign hypertermi. Bland dessa patienter rapporterades 87 (96 %) ha överlevt. Den administrerade mediandosen var liknande för alla pediatrika åldersgrupper och varierade från 2 till 3 mg/kg och hos majoriteten av patienterna (59 %) var en terapeutisk dos på 2,5 mg/kg tillräcklig för att häva en episod av MH. Hos 89 % av patienterna översteg inte de terapeutiska doserna 5 mg/kg och hos 98 % av patienterna översteg inte doserna 10 mg/kg.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Hos friska försökspersoner vid medvetande ( $n = 12$ ) rapporterades en maximal koncentration ( $C_{\text{max}}$ ) i blodet på 4,2 mikrogram/ml efter 2,4 mg/kg intravenös dantrolen, vilket blockerade upp till 75 % av skelettmuskelkontraktionen. Hos patienter med misstänkt eller påvisad malign hypertermi ( $n = 6$ ) som

fick profylaktisk behandling med dantrolen 2,5 mg/kg intravenöst, varierade de rapporterade  $C_{max}$ -värdena mellan 4,3 och 6,5 mikrogram/ml.

### Distribution

Dantrolen är reversibelt bundet till plasmaalbumin. Vid en dantrolenkoncentration på 6 mikrogram/ml i human plasma *in vitro* var 94,9 % av substansen proteinbunden. Efter en intravenös engångsdos på 120 mg av Agilus till friska frivilliga var distributionsvolymen 49,2 l.

### Metabolism

Metabolism i levern sker genom mikrosomala enzymer både via 5-hydroxilering vid hydantoinringen och via reduktion av nitrogruppen till amin med efterföljande acetylering. 5-hydroxidantrolen har liknande aktivitet som modersubstansen, medan acetaminodantrolen inte har någon muskelavslappande effekt.

### Eliminering

I en klinisk studie som utfördes på friska frivilliga med Agilus var halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för eliminering av dantrolen mellan 9–11 timmar efter intravenösa engångsdoser på 60 och 120 mg.

Utsöndring sker huvudsakligen via njurarna och gallan, varvid utsöndring via njurarna sker, även vid långtidsanvändning, i förhållandet 79 % 5-hydroxidantrolen, 17 % acetylamindantrolen och 1 till 4 % oförändrad dantrolen. Njurclearance (5-OH-dantrolen) är 1,8 till 7,8 l/h.

### Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen för dantrolen som rapporterades i en klinisk studie på barn doserade med 2,4 mg/kg liknade den som observerats hos vuxna. Värdet för  $t_{1/2}$  var cirka 10 timmar hos barn ( $n = 10$ ) mellan 2 och 7 års ålder inplanerade för en mindre elektiv operation. Inga specifika pediatrika (någon åldersgrupp) säkerhetsproblem har identifierats jämfört med den vuxna populationen.

### Hydroxietylpropylbetadex

Hydroxietylpropylbetadex, ett hjälpämne i Agilus, elimineras oförändrad genom njurfiltrering, med en kort halveringstid på 1 till 2 timmar, rapporterat hos patienter med normal njurfunktion.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Subakut och kronisk toxicitet

En 14-dagars intravenös studie med upprepad dosering med Agilus utfördes på råttor med doser på 2,5 mg/kg/dag (73,5 mg/kg/dag hydroxietylpropylbetadex och 8,3 mg/kg/dag PEG 3350) och 10 mg/kg/dag (294,2 mg/kg/dag hydroxietylpropylbetadex och 33 mg/kg/dag PEG 3350). Dosen utan biverkningsnivå (no adverse effect level, NOAEL) var 2,5 mg/kg/dag för Agilus (motsvarande en dantrolendos på 0,4 mg/kg/dag hos människa). Njureffekter observerades vid upprepad administrering i 10 mg/kg/dag-behandlingsgruppen (motsvarande en dantrolendos på 1,6 mg/kg/dag hos människa) såväl som i kontrollgruppen som fick samma volym av hjälpämnen. Således var njureffekterna kopplade till hydroxietylpropylbetadex kända toxicitet av vakuolerade tubulära njurepitelceller hos både han- och honråttor och ökad förekomst av vakuolerade alveolära makrofager hos hanråttor men var av låg grad. Dessa effekter överensstämmer med en väletablerad reversibel klasseffekt associerad med användningen av hjälpämnet hydroxietylpropylbetadex när det ges kroniskt till gnagare. Inga hörsel-funktioner/ototoxicitet undersöktes i denna studie.

I kroniska toxicitetsstudier med råttor, hundar och apor ledde oral administrering av dantrolendoser högre än 30 mg/kg/dag (motsvarande doser på 4,8, 16,7 respektive 9,7 mg/kg/dag hos människa)



under 12 månader till en minskad tillväxt eller kroppsviktsökning. Hepatotoxiska effekter och eventuellt njurobstruktion observerades, vilka var reversibla. Relevansen av dessa fynd för akut intravenös användning av dantrolen vid behandling av malign hypertermi hos människor har inte fastställts.

### Mutagenicitet

Dantrolen gav positiva resultat i Ames test för *S. typhimurium* både i närvaro och frånvaro av ett levermetaboliserande system.

### Karcinogenicitet

Dietdoser av dantrolennatrium hos råttor i doser på 15, 30 och 60 mg/kg/dag (motsvarande doser på 2,4, 4,8 respektive 9,7 mg/kg/dag hos människa) i upp till 18 månader resulterade i öknings av benigna leverlymfatiska neoplasmer vid den högsta dosnivån, och endast hos honor, en ökning av brösttumörer.

I en 30-månaders studie på Sprague-Dawley-råttor som matades med dantrolen gav den högsta dosnivån en minskning av tiden till debut av bröstkörtelneoplasmer. Honråttor vid den högsta dosnivån visade en ökad förekomst av hepatiska lymfangiom och hepatiska angiosarkom.

I en 30-månaders studie på Fischer-344-råttor observerades en dosrelaterad minskning av tiden till debut av bröst- och testikeltumörer.

Relevansen av dessa data för korttidsanvändning av intravenös dantrolen vid behandling av malign hypertermi hos människor är inte känd.

### Reproduktionstoxicitet

Hos vuxna han- och honråttor och dräktiga kaninhonor hade orala formuleringar av dantrolen upp till en erhållen oral dos på 45 mg/kg/dag (motsvarande doser på 7,3 respektive 14,5 mg/kg/dag hos människa) inga negativa effekter på råttfertilitet eller allmän reproduktionsförmåga, men hos dräktiga kaniner ledde 45 mg/kg/dag på dräktighetsdagarna 6–18 till ökad bildning av ensidiga eller bilaterala övertaliga revben hos ungarna.

### Hydroxietylbetadex

Det finns belägg för hydroxietylbetadex-inducerad ototoxicitet hos flera prekliniska arter efter enkel och upprepad subkutan dosering. Hos råttor (den mest känsliga arten för hydroxietylbetadex-inducerad ototoxicitet) är en dos på 2 000 mg/kg nära den kritiska dosen för att framkalla betydande hörselnedsättning och kokleär skada efter subkutan administrering. Doser större än 2 000 mg/kg orsakar betydande hårcellsskador och eliminerar helt otoakustiska emissioner av distorsionsprodukter, medan lägre doser har relativt liten effekt på funktionella och strukturella mått. I litteraturstudier har ingen ototoxicitet från 500 till 1 000 mg/kg rapporterats hos råttor. Relevansen av dessa fynd för mänsklig exponering för hydroxietylbetadex är inte klarlagd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Hydroxietylbetadex  
Makrogol (E1521)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

3 år.

#### Efter beredning

Beredd lösning ska användas inom 24 timmar.

Beredd lösning ska skyddas mot ljus. Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter beredning har visats i 24 timmar vid 25 °C.

Såvida inte metoden för öppning/beredning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, ska den beredda produkten av mikrobiologiska skäl användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstiderna och förvaringsförhållandena och dessa bör inte överstiga 24 timmar vid 25 °C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Oöppnad injektionsflaska:

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska i glas av typ I med gummipropp och försegling.

Förpackningsstorlekar om 6 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Varje injektionsflaska ska beredas genom att 20 ml vatten för injektionsvätskor tillsätts till flaskan, som sedan skakas om i cirka 1 minut och inspekteras för partiklar. Ytterligare omskakning kan vara nödvändig. Den beredda lösningen ska vara gulorange i färgen och fri från partiklar. Volymen lösning i en beredd injektionsflaska är 22,6 ml.

Beredd Agilus-lösning får inte blandas med andra lösningar eller ges via samma venösa ingång (se avsnitt 6.2).

Spill av lösning på huden ska undvikas. Om lösningen kommer på huden måste den avlägsnas med tillräckligt med vatten (se avsnitt 4.4).

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk och eventuell återstående beredd lösning ska kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för produkten inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Agilus 120 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
dantrolennatriumhemiheptahydrat

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 120 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.  
Efter beredning innehåller en ml av lösningen 5,3 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller: hydroxipropylbetadex, makrogol (E1521).

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning

6 injektionsflaskor

10 injektionsflaskor

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning efter beredning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kassera eventuellt överbliven beredd lösning.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvara den öppnade injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Beredd lösning ska skyddas mot ljus. Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### INJEKTIONSFLASKA

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Agilus 120 mg pulver till injektionsvätska, lösning  
dantrolennatriumhemiheptahydrat

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 120 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.  
Efter beredning innehåller en ml av lösningen 5,3 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller: hydroxiipropylbetadex, makrogol (E1521).

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till injektionsvätska, lösning.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning efter beredning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Kassera eventuellt överbliven beredd lösning.

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvara den öppnade injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Beredd lösning ska skyddas mot ljus. Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Ej relevant.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Agilus 120 mg pulver till injektionsvätska, lösning** dantrolennatriumhemiheptahydrat

**Läs noga igenom denna bipacksedel. Den innehåller information som är viktig för dig. Detta läkemedel används i akuta situationer och läkaren har beslutat att du behövde det.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Agilus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Agilus
3. Hur du använder Agilus
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Agilus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Agilus är och vad det används för**

Agilus innehåller dantrolennatrium. Det är en typ av läkemedel som kallas direktverkande muskelavslappnande medel. Det fäster vid ett mål i muskelcellerna och hjälper kroppens muskler att slappna av när de har blivit överstimulerade.

Detta läkemedel används tillsammans med andra understödande åtgärder för behandling av malign hypertermi hos vuxna och barn i alla åldrar. Malign hypertermi är ett livshotande akutillstånd där kroppens skelettmuskler är överstimulerade och inte kan slappna av. Detta kan orsaka en mycket snabb ökning av kroppstemperaturen och/eller ansamling av slaggprodukter i kroppen (metabolisk acidosis), vilket kan hindra vitala organ från att fungera som de ska.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Agilus**

##### **Använd inte Agilus**

- om du är allergisk mot dantrolennatrium eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Du kommer förmodligen att ha fått detta läkemedel innan du läser denna bipacksedel.

Tala med läkare eller sjuksköterska om

- du för närvarande tar läkemedel mot högt blodtryck eller kärlkramp som kallas "kalciumkanalblockerare". Att ta sådana läkemedel samtidigt som Agilus kan öka mängden kalium i blodet, vilket kan leda till att du upplever oregelbunden hjärtrytm eller oförmåga att röra vissa muskler.
- du tror att något läkemedel har spillts på din hud. Det ska tvättas bort med vatten.

Leverskador har observerats hos patienter som har tagit dantrolennatrium via munnen under lång tid. Tala om för läkare om du tror att du har symtom på leverskada (t.ex. om din hud och dina ögon ser gulaktiga ut eller om du har buksmärter och svullnad).

## **Andra läkemedel och Agilus**

Tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Följande läkemedel kan påverka hur Agilus fungerar eller så kan Agilus påverka hur de fungerar:

- läkemedel mot högt blodtryck och kärlekskramp som kallas "kalciumkanalblockerare", såsom verapamil eller diltiazem, kan leda till hjärtsvikt om de ges samtidigt med Agilus (se Varningar och försiktighet).
- muskelavslappnande läkemedel, såsom vekuronium, kan förstärka den muskelavslappnande effekten av Agilus om de ges samtidigt.

## **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

### Graviditet

Agilus ska inte användas om du är gravid, såvida det inte anses nödvändigt. Efter att du har fått Agilus kan musklerna i livmodern vara svaga. Om du får Agilus under ett kejsarsnitt kan ditt nyfödda barn uppvisa muskelsvaghet.

### Amning

Du ska inte amma medan du får Agilus eller under 60 timmar efter din sista dos. Tala om för din läkare om du ammar.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Efter att du har fått Agilus kan dina hand- och benmuskler vara svaga och du kan också känna dig yr. Dessa effekter kan vara i upp till 48 timmar efter att du har fått Agilus. Kör inte bil och använd inga maskiner under denna tid.

## **Agilus innehåller cyklodextrin och natrium**

Detta läkemedel innehåller 3 530 mg hydroxietylpropylbetadex (ett cyklodextrin) i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 156,2 mg/ml i den beredda lösningen.

Tala om för läkare om du tidigare har haft problem med din hörsel, t.ex. om du är benägen att få öroninfectioner. Fall av hörselnedsättning har observerats hos patienter som fått hydroxietylpropylbetadex för andra tillstånd, i högre doser än vad som rekommenderas för Agilus. Denna hörselnedsättning är i allmänhet kortvarig och lindrig. För patienter som behöver höga doser av Agilus (över 10 mg/kg) kommer behandlingen att omvärderas på grund av denna risk.

Den risk som är förknippad med hydroxietylpropylbetadex kan öka om dina njurar inte fungerar som de ska.

Detta läkemedel innehåller 6,9 mg natrium (huvudkomponenten i koksalt/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta är mindre än 0,5 % av det rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen.

### 3. Hur du använder Agilus

Denna injektion ges till dig i en ven av sjukvårdspersonal. Dosen av Agilus du får beror på din kroppsvikt. Dosen upprepas var 10:e minut tills dina symtom förbättras. Om dina symtom inte förbättras efter att du fått läkemedlet kan läkaren ompröva din diagnos och överväga alternativa behandlingar. Om du upplever ett återfall, kommer läkaren att injicera Agilus igen.

#### Om du har fått för stor mängd Agilus

Om du har fått större mängd Agilus än vad du borde ha fått, kan biverkningar uppstå. Allvarlig muskelsvaghet kan uppstå, vilket kan påverka andningen. Läkaren kommer att övervaka dig noga.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar har observerats med den aktiva substansen i Agilus;

**Frekvensen av nedanstående biverkningar är inte känd** (frekvens kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

#### Allvarliga biverkningar – din läkare kommer omedelbart att sluta ge dig Agilus

- plötslig, allvarlig allergisk reaktion med andningssvårigheter, svullnad, yrsel, snabba hjärtslag, svettning och medvetlöshet (anafylaktisk reaktion)

#### Andra biverkningar

Följande biverkningar har observerats för den aktiva substansen i Agilus:

- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- höga kaliumnivåer i blodet (hyperkalemi), vilket kan orsaka trötthet, muskelsvaghet, illamående och hjärtrytmrubbningar
- yrsel, dåsigheit, krampanfall, svårt att tala (dysartri), huvudvärk
- förändrad syn
- hjärtsvikt, långsam hjärtfrekvens (bradykardi), snabba hjärtslag (takykardi)
- inflammation i ven som leder till blodpropp och blockering (tromboflebit)
- andningssvårigheter (andningssvikt), andning som är för långsam och ytlig (andningsdepression)
- smärta i magen (buksmärtor), illamående, kräkningar, blödning i tarm och mage med symtom som blod i avföring eller i kräkningar (gastrointestinal blödning), diarré, svårigheter att svälja (dysfagi)
- gula ögon och gul hud (gulrot)\*, inflammation i levern (hepatit)\*, leversvikt som kan vara dödlig\*, förändringar i blodprov av leverfunktion, leversjukdom av okänd orsak eller på grund av allergisk reaktion
- kliande utslag (urtikaria), hudrodnad (erytem), överdriven svettning (hyperhidros)
- muskelsvaghet, trötta muskler
- kristallpartiklar i urinen (kristalluri)
- svaga sammandragningar vid förlossning (hypotonus i livmodern)
- trötthet (utmattning), allmän svaghet (asteni), reaktioner vid injektionsstället

\*Dessa biverkningar observerades i situationer där dantrolenbehandling getts via munnen under lång tid.

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### 5. Hur Agilus ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Läkemedlet förvaras på sjukhuset och dessa instruktioner är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

Oöppnad injektionsflaska: Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara injektionsflaskan i originalkartongen. Ljuskänsligt.

Beredd lösning: Använd inom 24 timmar. Beredd lösning ska skyddas mot ljus. Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och på ytterkartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell överbliven beredd lösning.

### 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är dantrolennatriumhemiheptahydrat.

En injektionsflaska innehåller 120 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat. Efter beredning med 20 ml vatten för injektionsvätskor innehåller varje milliliter lösning 5,3 mg dantrolennatriumhemiheptahydrat.

Övriga innehållsämnen är hydroxietyl-beta-D-glucopyranosid (ett cyclodextrin) och makrogol (E1521). Se avsnitt 2 ”Agilus innehåller cyclodextrin och natrium”.

#### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Injektionsflaskor av glas med gummipropp och försegling. Injektionsflaskorna innehåller 120 mg gulorange pulver till lösning för injektion.

Kartong med 6 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

#### Denna bipacksedel ändrades senast



## Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

-----

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### Dosering och administreringsätt

Behandling med Agilus ska påbörjas så snart som malign hypertermi misstänks. Karakteristiska tecken är muskelstelhet, metabolisk acidosis och/eller snabbt ökande kroppstemperatur.

#### Dosering

Agilus ska administreras snabbt genom intravenös injektion med en initial dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt för vuxna och pediatrika patienter.

Så länge som de huvudsakliga kliniska symtomen på takykardi, hypoventilation, ihållande acidosis (övervakning av pH och partialtryck för koldioxid (pCO<sub>2</sub>) krävs) och hypertermi kvarstår, bör bolusinjektion på 2,5 mg/kg upprepas var 10:e minut tills fysiologiska och metabola rubbningar förbättras. Om en kumulativ dos på 10 mg/kg eller mer övervägs, bör diagnosen malign hypertermi omprövas.

I följande tabell ges exempel på dosering baserat på antalet injektionsflaskor som behövs för initialdosen på 2,5 mg/kg, som måste ges omedelbart via snabb injektion:

**Tabell 1: Exempel på dosering**

Doseringsexempel efter kroppsvikt för att uppnå en initialdos på 2,5 mg/kg både för vuxna och barn				
Antal injektionsflaskor att bereda <sup>a</sup>	Kroppsviktsintervall	Exempel på doseringsrekommendation		
		Kroppsvikt	Dos att administrera	Volym att administrera <sup>a</sup>
1	Upp till 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	Från 49 kg till 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	Från 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg <sup>b</sup>	300 mg <sup>b</sup>	56,5 ml

<sup>a</sup>Total volym för en beredd injektionsflaska är 22,6 ml.

<sup>b</sup>För alla kroppsvikter bör initialdosen och eventuella upprepade doser inte överstiga 300 mg, vilket motsvarar 2,5 injektionsflaskor.

#### Behandling av relaps

Det bör noteras att de hypermetabola kännetecknen på malign hypertermi kan återkomma inom de första 24 timmarna efter initial normalisering. I händelse av relaps ska Agilus administreras igen med en dos på 2,5 mg/kg var 10:e minut tills tecknen på malign hypertermi på nytt avtar. Samma

överbägganden gällande överbäckning av metaboliska rubbningar och titrering av doser som vid en första episod gäller för behandling av relaps.

### Pediatrisk population

Ingen dosjustering krävs.

### Administreringssätt

För intravenös användning.

## **Särskilda försiktighetsåtgärder för förvaring, beredning och hantering**

### Beredning

Tillsätt 20 ml vatten för injektionsvätskor till varje injektionsflaska som ska beredas och skaka flaskan/flaskorna i cirka 1 minut, innan du inspekterar lösningen med avseende på partiklar. Ytterligare omskakning kan vara nödvändig. Den beredda lösningen ska vara gulorange i färgen och fri från partiklar. Volymen lösning i en beredd injektionsflaska är 22,6 ml.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning efter beredning har visats i 24 timmar vid 25 °C. Såvida inte metoden för öppning/beredning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, ska den beredda lösningen av mikrobiologiska skäl användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstiderna och förvaringsförhållandena och dessa bör inte överstiga 24 timmar vid 25 °C.

### Förvaring

Öppnad injektionsflaska: Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Beredd lösning ska skyddas mot ljus. Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla.

### Hantering

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Beredd Agilus-lösning får inte blandas med andra lösningar eller ges via samma venösa ingång.

Spill av lösning på huden ska undvikas. Om lösningen kommer på huden måste den avlägsnas med tillräckligt med vatten.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk och eventuell återstående beredd lösning ska kasseras. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.