

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Agilus 120 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 120 mg de dantrolène sodique héliheptahydraté.

Après reconstitution avec 20 ml d'eau pour préparations injectables, chaque millilitre de solution contient 5,3 mg de dantrolène sodique héliheptahydraté.

Excipients à effet notoire

Chaque flacon contient 3 530 mg d'hydroxypropylbétadex et 6,9 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

Poudre lyophilisée jaune-orangée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Agilus est indiqué dans le traitement de l'hyperthermie maligne per anesthésique chez les adultes et les enfants de tous âges en association avec les mesures générales de prise en charge.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Agilus doit être instauré dès qu'une crise d'hyperthermie maligne est suspectée, c'est-à-dire en présence des symptômes caractéristiques comme une rigidité musculaire, une acidose métabolique et/ou une élévation rapide de la température corporelle.

Posologie

Agilus doit être administré rapidement par injection intraveineuse à une dose initiale de 2,5 mg/kg de poids corporel chez les patients adultes et pédiatriques.

Tant que les principaux symptômes cliniques de tachycardie, d'hypoventilation, d'hyperacidité prolongée (surveillance requise du pH et de la pression partielle de dioxyde de carbone (pCO₂)) et d'hyperthermie persistent, une injection en bolus de 2,5 mg/kg doit être répétée toutes les 10 minutes jusqu'à amélioration des anomalies physiologiques et métaboliques (voir rubrique 5.1). Si une dose cumulée de 10 mg/kg ou plus est envisagée, le diagnostic d'hyperthermie maligne per anesthésique doit être réévalué.

Le tableau suivant fournit des exemples de posologie en fonction du nombre de flacons nécessaires pour la dose initiale de 2,5 mg/kg, immédiatement requise par injection rapide :

Tableau 1. Exemples de posologie

Exemples de posologie selon le poids corporel pour atteindre une dose de charge de 2,5 mg/kg à la fois pour les adultes et les enfants				
Nombre de flacons à préparer^a	Poids corporel	Exemples de recommandation posologique		
		Poids corporel	Dose à administrer	Volume à administrer^a
1	Jusqu'à 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	De 49 kg à 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	À partir de 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aLe volume total d'un flacon reconstitué est de 22,6 ml.

^bPour tous les poids corporels, la dose initiale et les doses répétées ne doivent pas dépasser 300 mg, soit 2,5 flacons.

Traitement de la recrudescence (récidive)

Il convient de noter que les caractéristiques hypermétaboliques de l'hyperthermie maligne peuvent réapparaître dans les 24 heures suivant la résolution initiale. En cas de recrudescence, Agilus doit être réadministré à une dose de 2,5 mg/kg toutes les 10 minutes jusqu'à ce que les signes d'hyperthermie maligne régressent à nouveau. Les mêmes remarques concernant la surveillance des anomalies métaboliques et la titration des doses lors d'un épisode initial s'appliquent pour le traitement de la recrudescence.

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Chaque flacon doit être préparé en ajoutant 20 ml d'eau pour préparations injectables et le flacon doit être agité jusqu'à dissolution de la solution. Agilus reconstitué est une solution jaune-orangée d'un volume total de 22,6 ml.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation d'Agilus dans la prise en charge d'une crise d'hyperthermie maligne ne dispense pas de l'application des mesures générales de prise en charge. Celles-ci doivent être poursuivies individuellement sous leurs différentes formes.

La prudence s'impose en cas d'apparition de symptômes d'hyperkaliémie (paralysie musculaire, modifications de l'électrocardiogramme, arythmies de type bradycardie) ou en cas d'hyperkaliémie préexistante (insuffisance rénale, intoxication digitalique, etc.), car une augmentation du taux de

potassium sérique a été mise en évidence lors d'études effectuées chez l'animal suite à l'administration concomitante de dantrolène et de vérapamil. L'utilisation concomitante d'Agilus et d'inhibiteurs calciques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Agilus doit être administré par voie intraveineuse uniquement. En raison du pH élevé de la solution (pH 9,5), l'injection extravasculaire doit être évitée car elle peut entraîner une nécrose des tissus. En raison du risque d'occlusion vasculaire, les injections intra-artérielles doivent être évitées.

Éviter tout écoulement de la solution sur la peau. Si la solution entre en contact avec la peau, elle doit être éliminée avec une quantité suffisante d'eau (voir rubrique 6.6).

Des lésions hépatiques peuvent survenir au cours du traitement par dantrolène. Ceci a été observé lors d'une administration par voie orale à plus long terme et peut conduire vers une issue fatale.

Excipients

Hydroxypropylbétadex

Agilus contient 3 530 mg d'hydroxypropylbétadex (une cyclodextrine) dans chaque flacon, équivalent à 156,2 mg/ml dans la solution reconstituée. L'hydroxypropylbétadex augmente la solubilité du dantrolène et réduit ainsi, le temps de préparation et le volume de liquide.

L'hydroxypropylbétadex a été associé à une ototoxicité lors d'études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3) ; et des cas de déficience auditive ont été observés lors d'études réalisées dans d'autres contextes cliniques. Des cas de déficience auditive ont été observés à des niveaux d'exposition à l'hydroxypropylbétadex comparables à ceux de la plage la plus élevée des doses recommandées d'Agilus. Dans la plupart des cas, la déficience auditive a été transitoire et de sévérité légère à modérée. Le diagnostic doit être réévalué chez les patients nécessitant des doses élevées d'Agilus (supérieures à 10 mg/kg) (voir rubrique 4.2).

Le risque potentiel de déficience auditive peut être particulièrement préoccupant chez les patients présentant un risque accru de perte auditive, par exemple infections de l'oreille récurrentes/chroniques.

L'exposition à l'hydroxypropylbétadex associée à Agilus devrait être plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les risques potentiels associés à l'hydroxypropylbétadex peuvent être plus élevés chez ces patients.

Sodium

Ce médicament contient 6,9 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,345 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des cas isolés et des études effectuées chez l'animal indiquent une interaction entre le dantrolène et les inhibiteurs calciques, comme le vérapamil et le diltiazem, sous forme d'insuffisance cardiaque. L'utilisation concomitante d'Agilus et d'inhibiteurs calciques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'Agilus et de myorelaxants non dépolarisants, comme le vécuronium, peut augmenter leur effet.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou peu de données sur l'utilisation du dantrolène chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Une atonie utérine post-partum a été rapportée après un traitement par dantrolène par voie intraveineuse. Le risque d'hypotonie chez le nouveau-né a également été décrit lors de l'administration de dantrolène par voie intraveineuse à la mère lors d'une césarienne. Le dantrolène traverse le placenta et ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque possible pour la mère et l'enfant.

Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation du dantrolène pendant l'allaitement. Selon son profil de sécurité, un risque pour un nourrisson allaité ne peut être exclu car le dantrolène est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant l'administration d'Agilus. Compte tenu de la demi-vie d'élimination du dantrolène, l'allaitement peut être repris 60 heures après la dernière dose.

Fertilité

Aucune donnée sur les effets du dantrolène sur la fertilité humaine n'est disponible. Lors des études effectuées chez l'animal, aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Agilus a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car il peut entraîner une faiblesse des muscles squelettiques, des vertiges et des étourdissements. Étant donné que certains de ces symptômes peuvent persister jusqu'à 48 heures, les patients ne doivent pas conduire de véhicules ni utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

Agilus est un myorelaxant qui agit sur les muscles squelettiques. L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté en lien avec l'administration de dantrolène par voie intraveineuse, à savoir une faiblesse des muscles squelettiques, est lié à ce mode d'action.

Les effets indésirables observés sont liés au dantrolène et à ses formulations pour une utilisation par voie intraveineuse à court terme et pour une utilisation par voie orale à long terme. Certains des effets indésirables mentionnés peuvent également être observés à la suite de la crise d'hyperthermie maligne sous-jacente. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

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

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée : la fréquence n'a pas pu être estimée sur la base des données disponibles.

Tableau 2 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition ^a	Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Vertiges, somnolence, convulsions, dysarthrie, céphalées
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Déficiences visuelles
Affections cardiaques ^a	Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque, bradycardie, tachycardie
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Insuffisance respiratoire, dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Douleur abdominale, nausées, vomissements, hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, dysphagie
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Ictère ^b , hépatite ^b , fonction hépatique anormale, insuffisance hépatique dont issue fatale ^b , maladies hépatiques idiosyncrasiques ou dues à une hypersensibilité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Urticaire, érythème, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire, fatigue musculaire
Affections du rein et des voies urinaires ^a	Fréquence indéterminée	Cristallurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Hypotonie utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Fatigue, réaction au site d'injection, asthénie

^aCes effets indésirables ont été observés lors d'études non cliniques.

^bCes effets indésirables ont été observés avec un traitement oral chronique.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'hyperthermie maligne est une situation d'urgence dans laquelle l'injection rapide d'une dose élevée d'Agilus peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Le dantrolène est un myorelaxant. Une faiblesse musculaire sévère accompagnée d'une dépression respiratoire peut survenir. Par conséquent, en cas de surdosage accidentel, des mesures symptomatiques ainsi que des mesures de support générales doivent être mises en place.

L'intérêt de la dialyse en cas de surdosage avec le dantrolène n'est pas connu. Il n'existe pas d'antidote spécifique du dantrolène.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : myorelaxants, agents à action directe, code ATC : M03CA01.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le dantrolène est un myorelaxant agissant sur les muscles squelettiques en se liant au récepteur de la ryanodine de type 1 (RYR1), ce qui supprime la libération du calcium à partir du réticulum sarcoplasmique (RS). Le dantrolène a peu ou pas d'effet sur la contraction du muscle cardiaque, sauf peut-être à des doses plus élevées. Un effet dépresseur irrégulier et temporaire sur les muscles lisses gastro-intestinaux a été observé en cas de doses intraveineuses élevées.

RYR1 est un canal calcique (ions Ca^{2+}) se trouvant sur le réticulum sarcoplasmique des muscles squelettiques et, lorsqu'il est activé, il entraîne une contraction musculaire. Chez les personnes présentant une prédisposition à l'hyperthermie maligne, la fonction de RYR1 est perturbée par des agents déclenchants, comme les agents anesthésiques volatils et/ou la succinylcholine, et ne se repolarise pas, ce qui entraîne une libération non régulée du Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique. L'augmentation du Ca^{2+} sarcoplasmique qui en résulte provoque une contraction musculaire prolongée ainsi qu'une stimulation excessive du métabolisme aérobie et anaérobie, ce qui provoque une augmentation de la consommation d'oxygène et d'adénosine triphosphate, une acidose métabolique et génère de la chaleur ; ce qui, pris ensemble, crée un état hypermétabolique et entraîne une hyperthermie. Le dantrolène se lie à RYR1 et stabilise son état au repos, supprimant ainsi la libération du Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique et arrêtant la cascade métabolique. Le traitement par dantrolène ne peut être efficace que lorsque le Ca^{2+} n'a pas encore été entièrement vidé du réticulum sarcoplasmique, c'est-à-dire que le dantrolène doit être utilisé le plus tôt possible, à condition que la perfusion musculaire soit encore suffisamment assurée.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du dantrolène est bien établie. L'évaluation des risques connus et potentiels du dantrolène par voie intraveineuse est également basée sur les données portant sur l'exposition après commercialisation. Des études publiées réalisées chez des volontaires sains apportent des données étayant la sécurité.

Chez des sujets sains conscients (n = 12), on a observé que la dépression de la contraction musculaire se stabilisait dans les 2 à 3 minutes suivant l'administration en bolus par voie intraveineuse de doses répétées de 0,1 mg/kg de dantrolène toutes les 5 minutes. Aucun rétablissement n'a été observé avant la dose suivante. Il a été démontré qu'une dose de 2,5 mg/kg produisait une réponse maximale à la dose dans le muscle.

Aucune étude sur l'efficacité et la sécurité cliniques d'Agilus n'a été réalisée. Une étude en 2 parties, en partie randomisée, en ouvert, à dose unique, portant sur la biodisponibilité relative d'Agilus par rapport à 20 mg de dantrolène par voie intraveineuse a été réalisée chez des volontaires adultes sains (n = 21). Les événements indésirables rapportés lors de l'étude pour les deux produits concordaient avec le mécanisme d'action connu du dantrolène en tant que myorelaxant agissant sur les muscles squelettiques ainsi qu'avec les publications antérieures.

Dans les séries de cas publiées, l'administration plus rapide du dantrolène est corrélée à une amélioration des résultats. Lors de l'étude portant sur la biodisponibilité relative, le temps moyen nécessaire pour reconstituer 1 flacon d'Agilus (120 mg) et 1 flacon de 20 mg de dantrolène par voie intraveineuse était de 50 secondes et 90 secondes, respectivement.

Lors d'une étude de simulation du processus global de préparation/d'administration d'un flacon réalisée en laboratoire, les temps moyens nécessaires pour préparer et administrer 1 flacon d'Agilus (120 mg) et 1 flacon de 20 mg de dantrolène par voie intraveineuse étaient les suivants :

- Canule pour adultes : 1 minute et 53 secondes, et 3 minutes, respectivement
- Canule pédiatrique : 1 minute et 57 secondes, et 4 minutes et 2 secondes, respectivement

On estime qu'une recrudescence survient chez 10 à 15 % des patients ayant présenté une hyperthermie maligne et qu'elle est plus susceptible de survenir dans les cas sévères où des doses plus élevées de dantrolène sont nécessaires pour contrôler la réaction initiale.

Lors d'une revue et d'une analyse rétrospectives d'études de cas contenant suffisamment de données entre 1979 et 2020, 116 patients adultes (âgés de 18 ans et plus) ont reçu du dantrolène comme traitement de l'hyperthermie maligne. Parmi ces patients, 112 (97 %) auraient survécu. La dose thérapeutique médiane administrée était de 2,4 mg/kg et, chez la majorité des patients (58 %), une dose thérapeutique de 2,5 mg/kg était suffisante pour résoudre un épisode d'hyperthermie maligne. Chez 87 % des patients, les doses thérapeutiques n'ont pas dépassé 5 mg/kg et chez 95 % des patients, les doses n'ont pas dépassé 10 mg/kg.

Population pédiatrique

Lors d'une revue et d'une analyse rétrospectives d'études de cas contenant suffisamment de données entre 1979 et 2020, 91 patients pédiatriques (âgés de < 1 mois à 18 ans au plus) ont reçu du dantrolène comme traitement de l'hyperthermie maligne. Parmi ces patients, 87 (96 %) auraient survécu. La dose thérapeutique médiane administrée était similaire pour toutes les tranches d'âge du groupe pédiatrique, allant de 2 à 3 mg/kg et, chez la majorité des patients (59 %), une dose thérapeutique de 2,5 mg/kg était suffisante pour résoudre un épisode d'hyperthermie maligne. Chez 89 % des patients, les doses thérapeutiques n'ont pas dépassé 5 mg/kg et chez 98 % des patients, les doses n'ont pas dépassé 10 mg/kg.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des sujets sains conscients (n = 12), une concentration maximale dans le sang total (C_{max}) de 4,2 µg/ml a été rapportée après l'administration de 2,4 mg/kg de dantrolène par voie intraveineuse, bloquant jusqu'à 75 % de la contraction des muscles squelettiques. Chez les patients présentant une suspicion d'hyperthermie maligne ou une hyperthermie maligne avérée (n = 6) ayant reçu un traitement prophylactique par dantrolène à 2,5 mg/kg par voie intraveineuse, les valeurs de la C_{max} rapportées étaient comprises entre 4,3 et 6,5 µg/ml.

Distribution

Le dantrolène est lié de manière réversible à l'albumine plasmatique. Dans le plasma humain *in vitro* à la concentration de 6 µg/ml d'Agilus, le dantrolène était lié aux protéines à 94,9 %. Après administration d'une dose unique de 120 mg d'Agilus par voie intraveineuse à des volontaires sains, le volume de distribution était de 49,2 litres.

Biotransformation

Le métabolisme dans le foie se fait par le biais d'enzymes microsomiales à la fois par 5-hydroxylation au niveau du cycle hydantoïne et par réduction du groupement nitro en amine avec une acétylation ultérieure. Le 5-hydroxydantrolène a une activité similaire à celle de la substance mère, tandis que l'acétamino-dantrolène n'a aucun effet myorelaxant.

Élimination

Lors d'une étude clinique portant sur Agilus réalisée chez des volontaires sains, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) du dantrolène était comprise entre 9 et 11 heures après administration de doses uniques de 60 et de 120 mg par voie intraveineuse.

L'excrétion est principalement rénale et biliaire, de sorte que l'excrétion rénale même lors d'une utilisation à long terme, a un rapport de 79 % de 5-hydroxydantrolène, 17 % d'acétylamino-dantrolène et 1 à 4 % de dantrolène sous forme inchangée. La clairance rénale (5-OH-dantrolène) est de 1,8 à 7,8 litres/heure.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du dantrolène rapporté lors d'une étude clinique chez des enfants recevant une dose de 2,4 mg/kg était similaire à celui observé chez les adultes. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) était d'environ 10 heures chez les enfants ($n = 10$) âgés entre 2 et 7 ans devant subir une intervention chirurgicale mineure non urgente. Aucun problème lié à la sécurité spécifique à la population pédiatrique (quelle que soit la tranche d'âge) n'a été identifié par rapport à la population adulte.

Hydroxypropylbétadex

L'hydroxypropylbétadex, un excipient d'Agilus, est éliminé sous forme inchangée par filtration rénale, avec une demi-vie courte, de 1 à 2 heures, rapportée chez les patients ayant une fonction rénale normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité subaiguë et chronique

Une étude portant sur l'administration de doses répétées d'Agilus par voie intraveineuse pendant 14 jours a été réalisée chez le rat à des doses de 2,5 mg/kg/jour (73,5 mg/kg/jour d'hydroxypropylbétadex et 8,3 mg/kg/jour de PEG 3350) et de 10 mg/kg/jour (294,2 mg/kg/jour d'hydroxypropylbétadex et 33 mg/kg/jour de PEG 3350). La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 2,5 mg/kg/jour pour Agilus (dose équivalente chez l'homme pour le dantrolène de 0,4 mg/kg/jour). Des effets sur les reins ont été observés lors de l'administration répétée dans le groupe traité avec une dose de 10 mg/kg/jour (dose équivalente chez l'homme pour le dantrolène de 1,6 mg/kg/jour) ainsi que dans le groupe témoin recevant le même volume d'excipients. Ainsi, les effets sur les reins étaient liés à la toxicité connue de l'hydroxypropylbétadex, à savoir la présence de cellules épithéliales tubulaires rénales vacuolées chez les rats mâles et femelles et l'augmentation de l'incidence des macrophages alvéolaires vacuolés chez les rats mâles, mais qui étaient de faible grade. Ces effets concordent avec un effet de classe réversible bien établi associé à l'utilisation de l'excipient hydroxypropylbétadex lorsqu'il est administré de façon chronique à des rongeurs. Aucune des fonctions auditives ni l'ototoxicité n'ont été étudiées lors de cette étude.

Lors d'études sur la toxicité chronique chez le rat, le chien et le singe, l'administration par voie orale de dantrolène à une dose supérieure à 30 mg/kg/jour (dose équivalente chez l'homme de 4,8, 16,7 et 9,7 mg/kg/jour, respectivement) pendant 12 mois a entraîné une réduction de la croissance ou une prise de poids. Des effets hépatotoxiques et possiblement une obstruction rénale ont été observés ; ceux-ci étaient réversibles. La pertinence de ces résultats dans le cadre de l'utilisation du dantrolène par voie intraveineuse à court terme pour le traitement de l'hyperthermie maligne chez l'homme n'a pas été déterminée.

Mutagénicité

Le dantrolène a donné des résultats positifs au test d'Ames sur *S. typhimurium* à la fois en présence et en l'absence d'un système de métabolisation hépatique.

Cancérogénicité

Des doses alimentaires de dantrolène sodique chez le rat à des doses de 15, 30 et 60 mg/kg/jour (doses équivalentes chez l'homme de 2,4, 4,8 et 9,7 mg/kg/jour, respectivement) pendant une période allant jusqu'à 18 mois ont entraîné une augmentation des tumeurs lymphatiques hépatiques bénignes à la dose la plus élevée, et chez les femelles uniquement, une augmentation des tumeurs mammaires.

Lors d'une étude de 30 mois réalisée sur des rats Sprague-Dawley nourris au dantrolène, la dose la plus élevée a entraîné une diminution du délai d'apparition des tumeurs mammaires. Chez les rats femelles, la dose la plus élevée a entraîné une augmentation de l'incidence des lymphangiomes hépatiques et des angiosarcomes hépatiques.

Lors d'une étude de 30 mois réalisée sur des rats Fischer-344, on a observé une diminution dose-dépendante du délai d'apparition des tumeurs mammaires et testiculaires.

La pertinence de ces données dans le cadre de l'utilisation du dantrolène par voie intraveineuse à court terme pour le traitement de l'hyperthermie maligne chez l'homme n'est pas connue.

Toxicologie de la reproduction

Chez les rats adultes mâles et femelles ainsi que chez les lapines gravides, les formulations orales du dantrolène jusqu'à atteindre une dose orale de 45 mg/kg/jour (dose équivalente chez l'homme de 7,3 et 14,5 mg/kg/jour respectivement) n'ont eu aucun effet indésirable sur la fertilité des rats ni sur la capacité de reproduction générale ; mais, chez les lapines gravides recevant 45 mg/kg/jour les jours de gestation 6 à 18, elles ont entraîné une augmentation de la formation de côtes surnuméraires unilatérales ou bilatérales chez les petits.

Hydroxypropylbétadex

Il existe des données mettant en évidence une ototoxicité induite par l'hydroxypropylbétadex chez plusieurs espèces non cliniques suite à une administration unique et une administration répétée par voie sous-cutanée. Chez le rat (l'espèce la plus sensible à l'ototoxicité de l'hydroxypropylbétadex), une dose de 2 000 mg/kg est proche de la dose critique induisant une perte auditive importante et des lésions de la cochlée après administration par voie sous-cutanée. Des doses supérieures à 2 000 mg/kg provoquent des lésions importantes des cellules ciliées et éliminent complètement les produits de distorsion acoustiques, tandis que des doses plus faibles ont relativement peu d'effet sur les mesures fonctionnelles et structurelles. Aucune ototoxicité n'a été rapportée chez le rat pour des doses comprises entre 500 et 1 000 mg/kg dans les études publiées dans la littérature. La pertinence de ces résultats pour l'exposition à l'hydroxypropylbétadex chez l'homme n'est pas claire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylbétadex
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après reconstitution

La solution reconstituée doit être utilisée dans les 24 heures.

La solution reconstituée doit être conservée à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/de reconstitution n'exclut le risque de contamination microbienne, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Le flacon non ouvert ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule.

Boîtes de 6 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon doit être reconstitué en ajoutant 20 ml d'eau pour préparations injectables et en agitant pendant environ 1 minute, avant de vérifier la présence éventuelle de particules. Une agitation supplémentaire peut être nécessaire. La solution reconstituée doit être de couleur jaune-orangée et exempte de particules. Le volume de solution dans un flacon après reconstitution est de 22,6 ml.

La solution reconstituée d'Agilus ne doit pas être mélangée avec d'autres solutions ou administrée par le même accès veineux (voir la rubrique 6.2).

Éviter tout écoulement de la solution sur la peau. Si la solution entre en contact avec la peau, elle doit être éliminée avec une quantité suffisante d'eau (voir rubrique 4.4).

Ce médicament est à usage unique et toute solution reconstituée restante doit être éliminée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour le médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Agilus 120 mg poudre pour solution injectable
dantrolène sodique hémihydraté

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 120 mg de dantrolène sodique hémihydraté.
Après reconstitution, chaque millilitre de solution contient 5,3 mg de dantrolène sodique hémihydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : hydroxypropylbétadex, macrogol (E1521).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable

6 flacons

10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution.
À usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Toute solution reconstituée restante doit être éliminée.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon non ouvert dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
La solution reconstituée doit être conservée à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Agilus 120 mg poudre pour solution injectable
dantrolène sodique hémihéptahydraté

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 120 mg de dantrolène sodique hémihéptahydraté.
Après reconstitution, chaque millilitre de solution contient 5,3 mg de dantrolène sodique hémihéptahydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient : hydroxypropylbétadex, macrogol (E1521).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution injectable.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration par voie intraveineuse après reconstitution.
À usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Toute solution reconstituée restante doit être éliminée.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon non ouvert dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

La solution reconstituée doit être conservée à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Agilus 120 mg poudre pour solution injectable dantrolène sodique hémihydraté

Veillez lire attentivement cette notice car elle contient des informations importantes pour vous. Ce médicament est utilisé dans les situations d'urgence et le médecin aura décidé que vous en aviez besoin.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Agilus et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Agilus
3. Comment est administré Agilus
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Agilus
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Agilus et dans quels cas est-il utilisé

Agilus contient du dantrolène sodique. Il s'agit d'un type de médicament appelé myorelaxant à action directe. Il se fixe sur une cible à l'intérieur des cellules musculaires et aide les muscles du corps à se relâcher lorsqu'ils sont surstimulés.

Ce médicament est utilisé dans le traitement de l'hyperthermie maligne chez les adultes et les enfants de tous âges en association avec les mesures générales de prise en charge. L'hyperthermie maligne est une situation d'urgence menaçant le pronostic vital dans laquelle les muscles squelettiques du corps sont surstimulés et ne peuvent pas se relâcher. Ceci peut provoquer une augmentation très rapide de la température corporelle et/ou une accumulation de déchets dans l'organisme (acidose métabolique), pouvant empêcher les organes vitaux de fonctionner correctement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Agilus

Vous ne devez pas recevoir Agilus

- si vous êtes allergique au dantrolène sodique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Vous aurez probablement reçu ce médicament avant de lire cette notice.

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère si :

- vous prenez actuellement des médicaments pour l'hypertension artérielle ou l'angine de poitrine appelés « inhibiteurs calciques ». La prise de ces médicaments en même temps qu'Agilus peut augmenter la quantité de potassium dans votre sang, ce qui pourrait entraîner une irrégularité de votre rythme cardiaque ou une incapacité à bouger certains de vos muscles.
- si vous pensez que du médicament a été renversé sur votre peau, il doit être éliminé en rinçant avec de l'eau.

Des lésions hépatiques ont été observées chez des patients exposés à long terme au dantrolène sodique par administration orale. Prévenez votre médecin si vous pensez présenter des symptômes évocateurs de lésions hépatiques (par exemple si votre peau et vos yeux apparaissent jaunâtres ou si vous avez des douleurs abdominales et que votre ventre est gonflé).

Autres médicaments et Agilus

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Les médicaments suivants peuvent avoir un impact sur la façon dont Agilus agit ou Agilus peut avoir un impact sur la façon dont ces médicaments agissent :

- les médicaments contre l'hypertension artérielle et l'angine de poitrine appelés « inhibiteurs calciques » comme le vérapamil ou le diltiazem peuvent entraîner une insuffisance cardiaque s'ils sont administrés en même temps qu'Agilus (voir mises en garde et précautions).
- les myorelaxants, comme le vécuronium, peuvent augmenter l'effet relaxant musculaire d'Agilus s'ils sont administrés en même temps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce médicament.

Grossesse

Agilus ne sera pas utilisé si vous êtes enceinte, sauf si cela est jugé nécessaire. Après avoir reçu Agilus, les muscles de votre utérus pourront être affaiblis. Si vous recevez Agilus pendant une césarienne, il est possible que votre nouveau-né présente une faiblesse musculaire.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter alors que vous recevez Agilus ou pendant 60 heures après votre dernière dose. Informez votre médecin si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après avoir reçu Agilus, vos muscles des mains et des jambes pourront être affaiblis, et vous pouvez également ressentir des vertiges ou des étourdissements. Ces effets peuvent durer jusqu'à 48 heures après avoir reçu Agilus. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines pendant cette période.

Agilus contient de la cyclodextrine et du sodium

Ce médicament contient 3 530 mg d'hydroxypropylbétadex (une cyclodextrine) dans chaque flacon, soit 156,2 mg/ml dans la solution reconstituée.

Informez votre médecin si vous avez eu des problèmes d'audition par le passé, par exemple si vous êtes sujet à des infections de l'oreille. Des cas de troubles de l'audition ont été observés chez des patients ayant reçu de l'hydroxypropylbétadex pour d'autres affections, à des doses plus élevées que celles recommandées pour Agilus. Ces troubles de l'audition sont généralement de courte durée et d'intensité légère. Pour les patients nécessitant des doses élevées d'Agilus (supérieures à 10 mg/kg), le traitement sera réévalué en raison de ce risque.

Le risque potentiel associé à l'hydroxypropylbétadex peut être augmenté si vos reins ne fonctionnent pas correctement.

Ce médicament contient 6,9 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) par flacon. Cela équivaut à moins de 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment est administré Agilus

Cette injection vous est administrée dans une veine par un professionnel de santé. La dose d'Agilus qui vous sera administrée dépend de votre poids corporel. La dose sera répétée toutes les 10 minutes jusqu'à ce que vos symptômes s'améliorent. Si vos symptômes ne s'améliorent pas après avoir reçu le médicament, le médecin pourra réévaluer votre diagnostic et envisager d'autres traitements. Si vous faites une rechute, votre professionnel de santé vous injectera à nouveau Agilus.

Si vous avez reçu trop d'Agilus

Si vous avez reçu plus d'Agilus que vous n'auriez dû, des effets indésirables peuvent survenir. Une faiblesse musculaire sévère peut survenir, ce qui pourrait affecter votre respiration. Votre médecin vous surveillera étroitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants ont été observés avec la substance active d'Agilus.

La fréquence des effets indésirables ci-dessous n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables graves – votre médecin arrêtera immédiatement de vous administrer Agilus

- réaction allergique soudaine et sévère avec difficulté respiratoire, gonflement, étourdissements, rythme cardiaque rapide, transpiration et perte de connaissance (réaction anaphylactique)

Autres effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés avec la substance active d'Agilus :

- réactions allergiques (hypersensibilité)
- taux élevé de potassium dans le sang (hyperkaliémie), pouvant entraîner une fatigue, une faiblesse musculaire, des nausées et des troubles du rythme cardiaque
- vertiges, somnolence, convulsions, difficulté à parler (dysarthrie), maux de tête
- vision altérée
- insuffisance cardiaque, rythme cardiaque lent (bradycardie), rythme cardiaque rapide (tachycardie)
- inflammation à l'intérieur d'une veine entraînant un caillot sanguin et une obstruction (thrombophlébite)
- difficulté à respirer (insuffisance respiratoire), respiration trop lente et superficielle (dépression respiratoire)
- douleurs dans le ventre (douleurs abdominales), nausées (envie de vomir), vomissements, saignements dans les intestins et l'estomac avec des symptômes de sang dans les selles ou des vomissements (hémorragie gastro-intestinale), diarrhée, difficulté à avaler (dysphagie)
- yeux et peau jaunes (jaunisse)*, inflammation du foie (hépatite)*, insuffisance hépatique pouvant être fatale*, modifications des tests sanguins de la fonction hépatique, maladie du foie

- due à une cause inconnue ou à une réaction allergique
- éruption cutanée avec démangeaisons (urticaire), rougeur de la peau (érythème), transpiration excessive (hyperhidrose)
 - faiblesse musculaire, fatigue musculaire
 - présence de cristaux dans l'urine (cristallurie)
 - contractions faibles lors de l'accouchement (hypotonie utérine)
 - sensation de fatigue (fatigue), faiblesse générale (asthénie), réactions au site d'injection

*Ces effets indésirables ont été observés dans des situations où le traitement par dantrolène est administré par voie orale sur une longue période.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Agilus

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament sera conservé à l'hôpital et ces instructions sont destinées exclusivement au personnel soignant.

Flacon non ouvert : ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver le flacon dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée : utiliser dans les 24 heures. La solution reconstituée doit être conservée à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur des flacons après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À usage unique exclusivement. Toute solution reconstituée restante doit être éliminée.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Agilus

La substance active est le dantrolène sodique hémihydraté.

Un flacon contient 120 mg de dantrolène sodique hémihydraté. Après reconstitution avec 20 ml d'eau pour préparations injectables, chaque millilitre de solution contient 5,3 mg de dantrolène sodique hémihydraté.

Les autres composants sont l'hydroxypropylbétadex (une cyclodextrine) et le macrogol (E1521). Voir la rubrique 2 « Agilus contient de la cyclodextrine et du sodium ».

Comment se présente Agilus et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre, munis d'un bouchon en caoutchouc et d'un opercule, contenant 120 mg de poudre jaune-orangée pour solution injectable.

Boîte de 6 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Posologie et mode d'administration

Le traitement par Agilus doit être instauré dès qu'une crise d'hyperthermie maligne est suspectée, c'est-à-dire en présence des symptômes caractéristiques comme une rigidité musculaire, une acidose métabolique et/ou une élévation rapide de la température corporelle.

Posologie

Agilus doit être administré rapidement par injection intraveineuse à une dose initiale de 2,5 mg/kg de poids corporel chez les patients adultes et pédiatriques.

Tant que les principaux symptômes cliniques de tachycardie, d'hypoventilation, d'hyperacidité prolongée (surveillance requise du pH et de la pression partielle de dioxyde de carbone (pCO₂)) et d'hyperthermie persistent, une injection en bolus de 2,5 mg/kg doit être répétée toutes les 10 minutes jusqu'à amélioration des anomalies physiologiques et métaboliques. Si une dose cumulée de 10 mg/kg ou plus est envisagée, le diagnostic d'hyperthermie maligne per anesthésique doit être réévalué.

Le tableau suivant fournit des exemples de posologie en fonction du nombre de flacons nécessaires pour la dose initiale de 2,5 mg/kg, immédiatement requise par injection rapide :

Tableau 1 : Exemples de posologie

Exemples de posologie selon le poids corporel pour atteindre une dose de charge de 2,5 mg/kg à la fois pour les adultes et les enfants				
Nombre de flacons à préparer ^a	Poids corporel	Exemples de recommandation posologique		
		Poids corporel	Dose à administrer	Volume à administrer ^a
1	Jusqu'à 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	De 49 kg à 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	À partir de 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aLe volume total d'un flacon reconstitué est de 22,6 ml.

^bPour tous les poids corporels, la dose initiale et les doses répétées ne doivent pas dépasser 300 mg, soit 2,5 flacons.

Traitement de la recrudescence (récidive)

Il convient de noter que les caractéristiques hypermétaboliques de l'hyperthermie maligne peuvent réapparaître dans les 24 heures suivant la résolution initiale. En cas de recrudescence, Agilus doit être réadministré à une dose de 2,5 mg/kg toutes les 10 minutes jusqu'à ce que les signes d'hyperthermie maligne régressent à nouveau. Les mêmes remarques concernant la surveillance des anomalies métaboliques et la titration des doses lors d'un épisode initial s'appliquent pour le traitement de la recrudescence.

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Précautions particulières de conservation, de préparation et de manipulation

Préparation

Chaque flacon doit être reconstitué en ajoutant 20 ml d'eau pour préparations injectables et en agitant pendant environ 1 minute, avant de vérifier la présence éventuelle de particules. Une agitation supplémentaire peut être nécessaire. La solution reconstituée doit être de couleur jaune-orangée et exempte de particules. Le volume de solution dans un flacon après reconstitution est de 22,6 ml.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/de reconstitution n'exclut le risque de contamination microbienne, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à 25 °C.

Conservation

Le flacon non ouvert ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

La solution reconstituée doit être conservée à l'abri de la lumière. À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas mettre au réfrigérateur.

Manipulation

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

La solution reconstituée d'Agilus ne doit pas être mélangée avec d'autres solutions ou administrée par le même accès veineux.

Éviter tout écoulement de la solution sur la peau. Si la solution entre en contact avec la peau, elle doit être éliminée avec une quantité suffisante d'eau.

Ce médicament est à usage unique et toute solution reconstituée restante doit être éliminée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.