

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Agilus 120 mg pulbere pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 120 mg dantrolen sodic hemiheptahidrat.

După reconstituirea cu 20 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare mililitru de soluție conține 5,3 mg dantrolen sodic hemiheptahidrat.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 3 530 mg hidroxipropilbetadex și 6,9 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere liofilizată galben-portocalie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

În combinație cu măsuri de susținere adecvate, Agilus este indicat pentru tratamentul hipertermiei maligne la adulți și copii de toate vârstele.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Agilus trebuie inițiat imediat ce se suspectează o criză de hipertermie malignă, și anume, care se prezintă în mod caracteristic cu rigiditate musculară, acidoză metabolică și/sau creștere rapidă a temperaturii corporale.

Doze

Agilus trebuie administrat rapid prin injecție intravenoasă la o doză inițială de 2,5 mg/kg greutate corporală pentru pacienții adulți și pediatrici.

Atât timp cât persistă principalele simptome clinice de tahicardie, hipoventilație, hiperaciditate susținută (este necesară monitorizarea pH-ului și a presiunii parțiale a dioxidului de carbon ($p\text{CO}_2$)), iar hipertermia persistă, trebuie administrată repetat o injecție în bolus cu doza de 2,5 mg/kg la interval de 10 minute până la ameliorarea anomaliilor fiziologice și metabolice (vezi pct. 5.1). Dacă se ia în considerare utilizarea unei doze cumulate de 10 mg/kg sau mai mare, trebuie reexaminat diagnosticul de hipertermie malignă.

Tabelul următor oferă exemple de dozare, pe baza numărului de flacoane necesare pentru obținerea dozei inițiale de 2,5 mg/kg care trebuie utilizată imediat prin injecție rapidă:

Tabelul 1. Exemple de dozare

Exemple de dozare în funcție de greutatea corporală pentru a obține o doză de încărcare de 2,5 mg/kg atât pentru adulți, cât și pentru copii				
Numărul de flacoane care trebuie preparate^a	Intervalul de greutate corporală	Exemplu de recomandare de dozare		
		Greutatea corporală	Doza care trebuie administrată	Volumul care se va administra^a
1	Până la 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 la 49 kg la 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	De la 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aVolumul total al unui flacon reconstituit este de 22,6 ml.

^bPentru toate greutatele corporale, doza inițială și orice doze repetate nu trebuie să depășească 300 mg, echivalentul a 2,5 flacoane.

Tratamentul recrudescenței (recidivei)

Trebuie remarcat faptul că manifestările hipermetabolice ale hipertermiei maligne pot să reapară în primele 24 de ore după remiterea inițială. Dacă apare o recrudescență, Agilus trebuie readministrat, la o doză de 2,5 mg/kg, la interval de 10 minute, până când semnele de hipertermie malignă regresează din nou. Pentru tratamentul recrudescenței sunt valabile aceleași recomandări cu privire la monitorizarea anomaliilor metabolice și stabilirea treptată a dozelor în cadrul unui episod inițial.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Fiecare flacon trebuie pregătit prin adăugarea a 20 ml de apă pentru preparate injectabile, iar flaconul trebuie agitat până la dizolvarea soluției. Agilus reconstituit este o soluție galben-portocalie, cu un volum final de 22,6 ml.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea Agilus în abordarea terapeutică a crizei hipertermice maligne nu înlocuiește alte măsuri de susținere. Acestea trebuie să fie continuate, în mod individual, în diferitele lor forme.

Trebuie manifestată prudență în cazul apariției simptomelor de hiperkaliemie (paralizie musculară, modificări ale electrocardiografei, aritmii bradicardice) sau în caz de hiperkaliemie preexistentă (insuficiență renală, intoxicație cu medicamente pe bază de digitalină etc.), deoarece în studiile la animale a fost demonstrată o creștere a potasemiei ca urmare a administrării concomitente de

dantrolen cu verapamil. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a Agilus și a blocantelor canalelor de calciu (vezi pct. 4.5).

Agilus este destinat doar utilizării intravenoase. Din cauza pH-ului crescut al soluției (pH 9,5), trebuie evitată injectarea extravasculară, deoarece poate duce la necroza țesuturilor. Din cauza riscului de ocluzie vasculară, trebuie evitate injecțiile intraarteriale.

Trebuie evitată vărsarea soluției pe piele. În cazul în care soluția ajunge pe piele, trebuie îndepărtată cu suficientă apă (vezi pct. 6.6).

În timpul tratamentului cu dantrolen poate apărea afectare hepatică. Aceasta a fost observată în timpul administrării orale pe termen lung și poate avea o evoluție letală.

Excipienți

Hidroxiopropilbetadex

Agilus conține 3 530 mg hidroxiopropilbetadex (o ciclodextrină) în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 156,2 mg/ml în soluția reconstituită. Hidroxiopropilbetadex crește solubilitatea dantrolenului și astfel, reduce timpul de pregătire și volumul de lichid.

Hidroxiopropilbetadex a fost asociat cu ototoxicitate în studiile efectuate la animale (vezi pct. 5.3) iar unele cazuri de afectare a auzului au fost observate în studiile efectuate în alte contexte clinice. S-au observat cazuri de tulburări auditive la valori de expunere la hidroxiopropilbetadex la doze de Agilus mai mari decât cele recomandate. În majoritatea cazurilor tulburarea auditivă a fost temporară și de o severitate de la ușoară la moderată. Pentru pacienții care au nevoie de doze mari de Agilus (peste 10 mg/kg), diagnosticul trebuie reevaluat (vezi pct. 4.2).

Riscul potențial de afectare auditivă poate fi o preocupare specifică la pacienții cu risc crescut de pierdere a auzului, de exemplu, infecții recurente/cronice ale urechii.

Se estimează că expunerea la hidroxiopropilbetadex conținut în Agilus este mai mare la pacienții cu insuficiență renală. Riscurile potențiale asociate cu hidroxiopropilbetadex pot fi mai mari la acești pacienți.

Sodiu

Acest medicament conține 6,9 mg de sodiu per flacon, echivalentul a 0,345% din doza zilnică maximă de 2 g de sodiu recomandată de Organizația Mondială a Sănătății pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rapoartele de cazuri izolate și studiile la animale indică o interacțiune între dantrolen și blocantele canalelor de calciu, cum ar fi verapamilul și diltiazemul, sub formă de insuficiență cardiacă. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a Agilus și a blocantelor canalelor de calciu (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a Agilus cu miorelaxante nedepolarizante, cum ar fi vecuroniumul, poate spori efectul acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există date limitate pentru utilizarea dantrolenului la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). A fost raportată atonie uterină postpartum după tratamentul cu dantrolen administrat intravenos. Riscul de sindrom „al copilului moale” la nou-născuți a fost, de asemenea, descris atunci

când mamei i s-a administrat intravenos dantrolen în timpul operației de cezariană. Dantrolenul traversează placenta și trebuie utilizat în timpul sarcinii numai atunci când beneficiul potențial depășește riscul posibil pentru mamă și copil.

Alăptarea

Nu sunt disponibile informații privind utilizarea dantrolenului în timpul alăptării. Conform profilului său de siguranță, nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat, deoarece dantrolenul se excretă în laptele matern. Prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Agilus. Pe baza timpului de înjumătățire prin eliminare a dantrolenului, alăptarea poate fi reluată la 60 de ore după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele dantrolenului asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Agilus are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, deoarece poate duce la slăbiciune a mușchilor scheletici, amețeli și stări de amețeală. Deoarece o parte dintre aceste simptome pot persista până la 48 de ore, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Agilus este un relaxant al mușchilor scheletici. Cel mai frecvent raportat eveniment advers al administrării intravenoase de dantrolen, slăbiciunea mușchilor scheletici, este legat de acest mod de acțiune.

Reacțiile adverse observate sunt legate de dantrolen și de formele sale farmaceutice pentru tratament acut cu utilizare intravenoasă și pentru tratament cronic cu utilizare orală. O parte dintre reacțiile adverse enumerate pot fi observate și ca urmare a crizei de hipertermie malignă subiacente. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, în funcție de aparate, sisteme și organe și de frecvență.

Frecvențele sunt definite în funcție de:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

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

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu a putut fi estimată din datele disponibile.

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse la medicament

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse la medicament
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilitate, reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție ^a	Cu frecvență necunoscută	Hiperkaliemie
Tulburări ale sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută	Amețeală, somnolență, convulsii, disartrie, cefalee
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Afectare a vederii
Tulburări cardiace ^a	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență cardiacă, bradicardie, tahicardie

Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență respiratorie, detresă respiratorie
Tulburări gastro-intestinale	Cu frecvență necunoscută	Durere abdominală, greață, vărsături, hemoragie gastrointestinală, diaree, disfagie
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Icter ^b , hepatită ^b , disfuncție hepatică, insuficiență hepatică, inclusiv cu rezultat letal ^b , boli hepatice idiosincrazice sau de hipersensibilitate
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	Urticarie, eritem, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Slăbiciune musculară, fatigabilitate musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare ^a	Cu frecvență necunoscută	Cristalurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Cu frecvență necunoscută	Hipotonie uterină
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută	Oboseală, reacție la locul de administrare, astenie

^aAceste reacții adverse au fost observate în studiile non-clinice.

^bAceste reacții adverse au fost observate în cazul tratamentului cronic, cu administrare orală.

Copii și adolescenți

Se estimează ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii să fie aceleași ca la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Hipertermia malignă este o situație de urgență, în care poate fi necesară injectarea rapidă a unei doze mari de Agilus (vezi pct. 4.2).

Dantrolen acționează ca un miorelaxant. Poate apărea o slăbiciune musculară severă, cu detresă respiratorie drept consecință. Prin urmare, în caz de supradozaj accidental, trebuie utilizate măsuri simptomatice și de susținere generale.

Nu se cunoaște utilitatea dializei în caz de supradozaj cu dantrolen. Nu există un antidot specific pentru dantrolen.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: miorelaxante, agenți cu acțiune directă, cod ATC: M03CA01.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Dantrolenul este un relaxant al mușchilor scheletici care se leagă de receptorul de rianodină-1 (RYR1), suprimând eliberarea de calciu din reticulul sarcoplasmatic (RS). Dantrolenul are un efect redus sau nul asupra contracției mușchiului cardiac, cu excepția, eventual, a unor doze mai mari. În cazul administrării intravenoase a unor doze mari s-a observat un efect depresor inconsecvent și tranzitoriu asupra musculaturii netede gastrointestinale.

RYR1 acționează ca un canal de ioni de calciu (Ca^{2+}) care se află în RS al mușchiului scheletic și care, atunci când este activat, duce la contracția musculară. La persoanele sensibile la hipertermia malignă, funcția RYR1 este perturbată de factori declanșatori, cum ar fi anesteziicele volatile și/sau succinilcolina și nu se repolarizează, ceea ce duce la o eliberare nereglementată a Ca^{2+} din RS. Creșterea consecventă a Ca^{2+} sarcoplasmatic determină contracția musculară susținută și stimularea excesivă a metabolismului aerob și anaerob, ceea ce duce la creșterea consumului de oxigen și de adenzin trifosfat, la acidoză metabolică și la generarea de căldură, care, împreună, induc un status hipermetabolic și provoacă hipertermie. Dantrolenul se leagă de RYR1 și îi stabilizează starea de repaus, suprimând astfel eliberarea de Ca^{2+} din RS și oprește cascada metabolică. Terapia cu dantrolen poate funcționa numai atunci când Ca^{2+} nu a fost încă evacuat în întregime din RS, adică dantrolenul trebuie utilizat cât mai devreme posibil, cu condiția ca perfuzia musculară să fie încă asigurată în mod adecvat.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea dantrolenului este bine stabilită. Evaluarea riscurilor cunoscute și potențiale ale dantrolenului administrat intravenos se bazează, de asemenea, pe datele de expunere după punerea pe piață. Studiile publicate cu privire la utilizarea la voluntari sănătoși oferă date de siguranță.

La subiecți sănătoși conștienți ($n = 12$) s-a constatat că deprimarea tensiunii contracțiilor musculare se stabilizează în decurs de 2-3 minute după administrarea intravenoasă în bolus de doze repetate de 0,1 mg/kg dantrolen la interval de 5 minute. Nu a existat nicio recuperare înainte de următoarea doză. S-a demonstrat că o doză de 2,5 mg/kg produce un răspuns maxim la doză la nivel muscular.

Nu au fost efectuate studii clinice de eficacitate și siguranță pentru Agilus. S-a efectuat un studiu de biodisponibilitate relativă cu două faze, parțial randomizat, deschis, cu doză unică, cu Agilus comparativ cu administrarea intravenoasă a dozei de dantrolen 20 mg la voluntari adulți sănătoși ($n = 21$). Reacțiile adverse raportate în cadrul studiului pentru ambele medicamente au fost în concordanță cu mecanismul de acțiune cunoscut al dantrolenului ca relaxant al mușchilor scheletici și cu literatura de specialitate anterioară.

În seriile de cazuri publicate, administrarea mai rapidă a dantrolenului este corelată cu rezultate mai bune. În studiul de biodisponibilitate relativă, timpul mediu necesar pentru reconstituirea unui flacon de Agilus (120 mg) și a unui flacon de 20 mg dantrolen cu utilizare intravenoasă a fost de 50 de secunde și, respectiv, 90 de secunde.

Într-un studiu de simulare în laborator a procesului general de pregătire/administrare a flaconului, timpii medii necesari pentru pregătirea și administrarea unui flacon de Agilus (120 mg) și a unui flacon de 20 mg de dantrolen cu utilizare intravenoasă au fost următorii:

- Canulă pentru adulți: 1 minut și 53 de secunde și, respectiv, 3 minute
- Canulă pediatrică: 1 minut și 57 de secunde și, respectiv, 4 minute și 2 secunde

Se estimează că recrudescența apare la 10-15% dintre pacienții cu hipertermie malignă și este mai probabil să apară în cazurile severe, în care sunt necesare doze mai mari de dantrolen pentru a controla reacția inițială.

În cadrul unei revizui retropective și al unei analize a studiilor de caz care conțin date adecvate colectate între 1979 și 2020, la 116 pacienți adulți (cu vârsta de 18 ani și peste) s-a administrat

dantrolen ca tratament pentru hipertermie malignă. Dintre acești pacienți, s-a raportat că 112 (97%) au supraviețuit. Doza terapeutică mediană administrată a fost de 2,4 mg/kg, iar la majoritatea pacienților (58%) o doză terapeutică de 2,5 mg/kg a fost suficientă pentru a remite un episod de hipertermie malignă (HM). La 87% dintre pacienți, dozele terapeutice nu au depășit 5 mg/kg, iar la 95% dintre pacienți, dozele nu au depășit 10 mg/kg.

Copii și adolescenți

În cadrul unei revizuirii retrospective și al unei analize a studiilor de caz care conțin date adecvate colectate între 1979 și 2020, la 91 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta < 1 lună și până la 18 ani) s-a administrat dantrolen ca tratament pentru hipertermie malignă. Dintre acești pacienți, s-a raportat că 87 (96%) au supraviețuit. Doza terapeutică mediană administrată a fost similară pentru toate grupele de pacienți pediatrici, care variază de la 2 la 3 mg/kg, iar la majoritatea pacienților (59%) o doză terapeutică de 2,5 mg/kg a fost suficientă pentru a remite un episod de HM. La 89% dintre pacienți, dozele terapeutice nu au depășit 5 mg/kg, iar la 98% dintre pacienți, dozele nu au depășit 10 mg/kg.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecți sănătoși conștienți (n = 12) s-a raportat o concentrație maximă în sângele total (C_{max}) de 4,2 $\mu\text{g/ml}$ după administrarea intravenoasă de dantrolen 2,4 mg/kg, care a blocat până la 75% din contractia mușchilor scheletici. La pacienții cu hipertermie malignă suspectată sau dovedită (n = 6) la care s-a administrat tratament profilactic cu dantrolen 2,5 mg/kg pe cale intravenoasă, valorile C_{max} raportate au variat între 4,3 și 6,5 $\mu\text{g/ml}$.

Distributie

Dantrolenul este legat în mod reversibil de albumina plasmatică. *In vitro*, în plasma umană, la concentrația de Agilus de 6 $\mu\text{g/ml}$, dantrolenul a fost legat de proteine în proporție de 94,9%. În urma administrării intravenoase a unei doze unice de 120 mg de Agilus la voluntari sănătoși, volumul de distribuție a fost de 49,2 l.

Metabolizare

Metabolizarea hepatică are loc prin intermediul enzimelor microzomale, atât prin 5-hidroxilare la nivelul inelului de hidantoină, cât și prin reducerea grupării nitro la amină cu acetilare ulterioară. 5-hidroxidantrolenul are o activitate similară cu cea a substanței nemodificate, în timp ce acetamino-dantrolenul nu are niciun efect miorelaxant.

Eliminare

În cadrul unui studiu clinic desfășurat la voluntari sănătoși cu Agilus, perioada de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru dantrolen a fost între 9-11 ore după administrarea intravenoasă de doze unice de 60 și 120 mg.

Excreția este în principal renală și biliară, excreția renală având loc, chiar și în cazul utilizării de lungă durată, cu o proporție de 79% 5-hidroxidantrolen, 17% acetilamino-dantrolen și 1 până la 4% dantrolen nemodificat. Clearance-ul renal (5-OH-dantrolen) este de 1,8 până la 7,8 l/oră.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al dantrolenului raportat într-un studiu clinic efectuat la copii, cu doza de 2,4 mg/kg, a fost similar cu cel observat la adulți. $t_{1/2}$ a fost de aproximativ 10 ore la copiii (n = 10) cu vârsta cuprinsă între 2 și 7 ani programați pentru o intervenție chirurgicală electivă minoră. Nu au fost identificate probleme de siguranță specifice grupei pediatrice (orice grupă de vârstă) în comparație cu populația adultă.

Hidroxiopropilbetadex

Hidroxiopropilbetadex, un excipient al Agilus, este eliminat nemodificat prin filtrare renală, cu un timp de înjumătățire scurt, de 1 până la 2 ore, raportat la pacienții cu funcție renală normală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate subacută și cronică

La șobolan a fost efectuat un studiu de 14 zile cu Agilus administrat intravenos la doze repetate de 2,5 mg/kg/zi (73,5 mg/kg/zi de hidroxiopropilbetadex și 8,3 mg/kg/zi de PEG 3350) și 10 mg/kg/zi (294,2 mg/kg/zi de hidroxiopropilbetadex și 33 mg/kg/zi de PEG 3350) și 10 mg/kg/zi (294,2 mg/kg/zi de hidroxiopropilbetadex și 33 mg/kg/zi de PEG 3350). Doza fără efect advers (NOAEL) a fost de 2,5 mg/kg/zi pentru Agilus (doza echivalentă la om pentru dantrolen 0,4 mg/kg/zi). Efectele renale au fost observate la administrarea repetată în grupul de tratament cu doza de 10 mg/kg/zi (doza echivalentă la om pentru dantrolen 1,6 mg/kg/zi), precum și în grupul de control la care s-a administrat același volum de excipienți. Astfel, efectele asupra rinichilor au fost legate de toxicitatea cunoscută a hidroxiopropilbetadexului asupra celulelor epiteliale tubulare renale vacuolate la șobolanii masculi și femele și de creștere a incidenței macrofagelor alveolare vacuolate la șobolanii masculi, dar au fost de grad scăzut. Aceste efecte sunt în concordanță cu un efect de clasă reversibil bine stabilit asociat cu utilizarea excipientului hidroxiopropilbetadex atunci când este administrat cronic la rozătoare. În acest studiu nu au fost investigate funcțiile auditive/ototoxicitatea.

În studiile de toxicitate cronică efectuate la șobolani, câini și maimuțe, administrarea orală de dantrolen la o doză mai mare de 30 mg/kg/zi (doza echivalentă la om 4,8, 16,7 și, respectiv, 9,7 mg/kg/zi) timp de 12 luni a dus la reducerea creșterii sau a creșterii greutateii corporale. S-au observat efecte hepatotoxice și posibil obstrucție renală, care au fost reversibile. Relevanța acestor constatări pentru utilizarea intravenoasă acută a dantrolenului în tratamentul hipertermiei maligne la om nu a fost determinată.

Mutagenitate

Dantrolenul a dat rezultate pozitive la testul Ames *S. typhimurium* atât în prezența, cât și în absența unui sistem de metabolizare hepatică.

Carcinogenitate

La șobolani, administrarea în bolus alimentar de doze de dantrolen sodic de 15, 30 și 60 mg/kg/zi (doza echivalentă la om 2,4, 4,8 și, respectiv, 9,7 mg/kg/zi), timp de până la 18 luni, a dus la creșterea incidenței neoplasmelor limfatice hepatice benigne la cea mai mare valoare a dozei și, numai la femele, la o creștere a incidenței tumorilor mamare.

La șobolani Sprague-Dawley, într-un studiu cu durata de 30 de luni, cu administrare în bolus alimentar de dantrolen, la cea mai mare valoare a dozei studiate s-a observat o scădere a timpului de apariție a neoplasmelor mamare. Femelele de șobolan tratate cu cea mai mare valoare a dozei studiate au prezentat o incidență crescută a limfangioamelor hepatice și a angiosarcoamelor hepatice.

La șobolani Fischer-344, într-un studiu cu durata de 30 de luni, s-a observat o reducere legată de doză a timpului de apariție a tumorilor mamare și testiculare.

Relevanța acestor date pentru utilizarea intravenoasă acută a dantrolenului pe termen scurt în tratamentul hipertermiei maligne la om nu a fost determinată.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La șobolanii adulți masculi și femele și la femelele gestante de iepure, administrarea orală de forme farmaceutice de dantrolen până la o doză de 45 mg/kg/zi (doza echivalentă la om 7,3 și, respectiv, 14,5 mg/kg/zi) nu a avut efecte adverse asupra fertilității șobolanilor sau asupra capacității generale de

reproducere, dar la femelele gestante de iepure administrarea dozei de 45 mg/kg/zi în zilele de gestație 6-18 a dus la creșterea formării de coaste supranumerare unilaterale sau bilaterale la pui.

Hidroxiopropilbetadex

Există dovezi de ototoxicitate indusă de hidroxiopropilbetadex la mai multe specii în studiile non-clinice după administrarea unică și repetată subcutanată. La șobolani (specia cea mai sensibilă la ototoxicitatea indusă de hidroxiopropilbetadex), o doză de 2 000 mg/kg este apropiată de doza critică pentru inducerea unei pierderi semnificative a auzului și a leziunilor cohleare în urma administrării subcutanate. Dozele mai mari de 2 000 mg/kg cauzează leziuni semnificative ale celulelor ciliate și elimină complet emisiile otoacustice ale produsului de distorsiune, în timp ce dozele mai mici au un efect relativ mic asupra determinărilor funcționale și structurale. În cadrul studiilor din documentație, nu s-a raportat toxicitate în cazul administrării de doze între 500 și 1 000 mg/kg la șobolani. Relevanța acestor constatări pentru expunerea la hidroxiopropilbetadex la om nu este clară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxiopropilbetadex
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani.

După reconstituire

Soluția reconstituită trebuie utilizată în decurs de 24 de ore.

Soluția reconstituită trebuie să fie protejată de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C și a nu se păstra la frigider.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după reconstituire a fost demonstrată timp de 24 de ore la 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la 25 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flaconul nedeschis nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se ține flaconul în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă de tip I cu un dop de cauciuc și un sigiliu.

Ambalaje cu 6 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon trebuie reconstituit prin adăugarea a 20 ml de apă pentru preparate injectabile și agitat timp de aproximativ 1 minut, înainte de a inspecta dacă există particule. Este posibil să fie necesară o agitare suplimentară. Soluția reconstituită trebuie să aibă o culoare galben-portocalie și să nu conțină particule. Volumul soluției într-un flacon reconstituit este de 22,6 ml.

Soluția reconstituită Agilus nu trebuie amestecată cu alte soluții sau administrată prin același acces venos (vezi pct. 6.2).

Trebuie evitată vărsarea soluției pe piele. În cazul în care soluția ajunge pe piele, aceasta trebuie îndepărtată cu suficientă apă (vezi pct. 4.4).

Acest medicament este destinat unei singure utilizări și orice cantitate de soluție reconstituită rămasă trebuie eliminată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente
<http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru produs în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Agilus 120 mg pulbere pentru soluție injectabilă
dantrolen sodic hemiheptahidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 120 mg dantrolen sodic hemiheptahidrat.
După reconstituire, fiecare mililitru de soluție conține 5,3 mg dantrolen sodic hemiheptahidrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține: hidroxipropilbetadex, macrogol (E1521).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă

6 flacoane

10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Eliminați orice cantitate de soluție reconstituită rămasă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.
Soluția reconstituită trebuie să fie protejată de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C și a nu se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Agilus 120 mg pulbere pentru soluție injectabilă
dantrolen sodic hemiheptahidrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 120 mg dantrolen sodic hemiheptahidrat.
După reconstituire, fiecare mililitru de soluție conține 5,3 mg dantrolen sodic hemiheptahidrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține: hidroxipropilbetadex, macrogol (E1521).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție injectabilă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă după reconstituire.
Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Eliminați orice cantitate de soluție reconstituită rămasă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.
Soluția reconstituită trebuie să fie protejată de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C și a nu se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Nu este cazul.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Agilus 120 mg pulbere pentru soluție injectabilă dantrolen sodic hemiheptahidrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest medicament este utilizat în situații de urgență și medicul va fi decis că aveți nevoie de acesta.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Agilus și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Agilus
3. Cum se utilizează Agilus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Agilus
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Agilus și pentru ce se utilizează

Agilus conține dantrolen sodic. Acesta este un tip de medicament numit relaxant muscular cu acțiune directă. Acesta se atașează la o țintă în interiorul celulelor musculare și ajută mușchii corpului să se relaxeze atunci când au fost suprastimulați.

Împreună cu alte măsuri de susținere, acest medicament este indicat pentru tratamentul hipertermiei maligne la adulți și copii de toate vârstele. Hipertermia malignă este o stare de urgență care pune în pericol viața, în care mușchii scheletici ai corpului sunt suprastimulați și nu se pot relaxa. Acest lucru poate provoca o creștere foarte rapidă a temperaturii corpului și/sau o acumulare de reziduuri în organism (acidoză metabolică), ceea ce poate împiedica organele vitale să funcționeze corect.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Agilus

Nu trebuie să luați Agilus

- dacă sunteți alergic la dantrolen sodic sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Probabil că vi s-a administrat acest medicament înainte de a citi acest prospect.

Vorbiți cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă:

- luați în prezent medicamente pentru tensiune arterială mare sau angină pectorală numite „blocante ale canalelor de calciu”. Administrarea acestor medicamente în același timp cu Agilus poate crește cantitatea de potasiu din sângele dumneavoastră, ceea ce ar putea cauza apariția unor ritmuri cardiace neregulate sau incapacitatea de a vă mișca unii dintre mușchi.
- dacă credeți că v-ați vărsat medicament pe piele - acesta trebuie spălat cu apă.

S-au observat afecțiuni ale ficatului la pacienții expuși pe termen lung la administrarea orală de dantrolen sodic. Spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că aveți simptome de afectare a ficatului (de exemplu, dacă pielea și ochii dumneavoastră par gălbui sau dacă aveți dureri sau umflare la nivelul abdomenului).

Agilus împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Următoarele medicamente pot afecta modul în care acționează Agilus sau Agilus poate afecta modul în care acționează acestea:

- medicamente pentru tensiune arterială mare și angină pectorală numite „blocante ale canalelor de calciu”, cum ar fi verapamil sau diltiazem, pot duce la insuficiență cardiacă dacă sunt administrate în același timp cu Agilus (vezi secțiunea Avertismente și precauții).
- relaxante musculare, cum ar fi vecuroniu, pot spori efectul de relaxare musculară al Agilus dacă sunt administrate în același timp.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Agilus nu va fi utilizat dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care este considerat necesar. După ce vi s-a administrat Agilus, mușchii uterului pot fi slăbiți. Dacă vi se administrează Agilus în timpul unei operații cezariene, nou-născutul dumneavoastră poate prezenta slăbiciune musculară.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timp ce vi se administrează Agilus sau timp de 60 de ore după ultima doză. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După ce vi s-a administrat Agilus, este posibil ca mușchii mâinilor și picioarelor să fie slăbiți și puteți avea, de asemenea, o senzație de amețeală sau de vertij. Aceste efecte pot dura până la 48 de ore după ce vi s-a administrat Agilus. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje în această perioadă.

Agilus conține ciclodextrină și sodiu.

Acest medicament conține 3 530 mg hidroxipropilbetadex (o ciclodextrină) în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 156,2 mg/ml în soluția reconstituită.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut probleme cu auzul în trecut, de exemplu, dacă sunteți predispus(ă) la infecții ale urechii. Cazurile de afectare a auzului au fost observate la pacienții la care s-a administrat hidroxipropilbetadex pentru alte afecțiuni, în cantități mai mari decât cea conținută în doza recomandată de Agilus. În general, afectarea auditivă este de scurtă durată și ușoară. Pentru pacienții care au nevoie de doze mari de Agilus (peste 10 mg/kg), tratamentul va fi reevaluat din cauza acestui risc.

Riscul potențial asociat cu hidroxipropilbetadexul poate fi crescut dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect.

Acest medicament conține 6,9 mg de sodiu (componenta principală a sării de bucătărie/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta reprezintă mai puțin de 0,5% din doza zilnică maximă de sodiu recomandată pentru un adult.

3. Cum se utilizează Agilus

Această injecție vă este administrată de către un profesionist din domeniul sănătății, într-o venă. Doza de Agilus care vi se administrează depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Doza va fi repetată la interval de 10 minute, până când simptomele se ameliorează. Dacă simptomele dumneavoastră nu se ameliorează după administrarea acestui medicament, medicul vă poate reevalua diagnosticul și va lua în considerare tratamente alternative. Dacă vă confrunțați cu o recidivă, medicul dumneavoastră vă va injecta din nou Agilus.

Dacă utilizați mai mult Agilus decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Agilus decât trebuie, pot apărea reacții adverse. Poate apărea o slăbiciune musculară severă, care poate afecta respirația. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza strict.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse au fost observate cu substanța activă din Agilus;

Frecvența reacțiilor adverse de mai jos nu este cunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții adverse grave - medicul dumneavoastră va înceta imediat să vă administreze Agilus

- reacție alergică bruscă, severă, cu dificultăți la respirație, umflare, amețală, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierdere a conștienței (reacție anafilactică)

Alte reacții adverse

S-au observat următoarele reacții adverse la substanța activă din Agilus:

- reacții alergice (hipersensibilitate)
- valori mari de potasiu în sânge (hiperkaliemie), care pot provoca oboseală, slăbiciune musculară, greață și tulburări ale ritmului bătăilor inimii
- amețală, somnolență, criză convulsivă, dificultăți de vorbire (dizartrie), durere de cap
- vedere alterată
- insuficiență cardiacă, bătăi lente ale inimii (bradicardie), bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- inflamație la nivelul unei vene, care duce la formarea unui cheag de sânge și la blocaj (tromboflebită)
- dificultăți la respirație (insuficiență respiratorie), respirație prea lentă și superficială (detresă respiratorie)
- durere de burtă (durere abdominală), greață (senzație de rău), vărsături, sângerare la nivelul intestinului și stomacului, cu simptome de sânge în scaune sau în vărsături (hemoragie gastrointestinală), diaree, dificultăți la înghițire (disfagie)
- colorare în galben a ochilor și pielii (icter)*, inflamație a ficatului (hepatită)*, insuficiență hepatică care poate fi letală*, modificări ale analizelor de sânge ale funcției ficatului, boală a ficatului de cauză necunoscută sau determinată de o reacție alergică

- erupție pe piele însoțită de mâncărimi (urticarie), înroșire a pielii (eritem), transpirație excesivă (hiperhidroză)
- slăbiciune musculară, mușchi obosiți
- particule cristalizate în urină (cristalurie)
- contracții slabe la naștere (hipotonie uterină)
- senzație de oboseală (fatigabilitate), slăbiciune generală (astenie), reacții la locul de injectare

* Aceste reacții adverse au fost observate în situațiile în care tratamentul cu dantrolen a fost administrat pe cale orală, pentru o perioadă lungă de timp.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Agilus

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament va fi păstrat în spital, iar aceste instrucțiuni sunt destinate exclusiv personalului medical.

Flaconul nedeschis: nu necesită condiții speciale temperatură la păstrare. A se ține flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită: Se utilizează în decurs de 24 de ore. Soluția reconstituită trebuie să fie protejată de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C și a nu se păstra la frigider.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe ambalajul exterior al flacoanelor după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Numai pentru o singură utilizare. Eliminați orice cantitate de soluție reconstituită rămasă.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Agilus

Substanța activă este dantrolen sodic hemiheptahidrat.

Fiecare flacon conține 120 mg de dantrolen sodic hemiheptahidrat. După reconstituirea cu 20 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare mililitru de soluție conține 5,3 mg dantrolen sodic hemiheptahidrat.

Celelalte componente sunt hidroxipropilbetadex (o ciclodextrină) și macrogol (E1521). Vezi pct. 2 „Agilus conține ciclodextrină și sodiu”.

Cum arată Agilus și conținutul ambalajului

Flacoane de sticlă, cu dop de cauciuc și sigiliu, care conțin 120 mg de pulbere galben-portocalie pentru soluție injectabilă.

Cutie cu 6 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente
<http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Agilus trebuie inițiat imediat ce se suspectează o criză de hipertermie malignă, și anume, care se prezintă în mod caracteristic cu rigiditate musculară, acidoză metabolică și/sau creșterea rapidă a temperaturii corporale.

Doze

Agilus trebuie administrat rapid prin injecție intravenoasă la o doză inițială de 2,5 mg/kg greutate corporală pentru pacienții adulți și pediatrici.

Atât timp cât persistă principalele simptome clinice de tahicardie, hipoventilație, hiperaciditate susținută (este necesară monitorizarea pH-ului și a presiunii parțiale a dioxidului de carbon (pCO₂)), iar hipertermia persistă, trebuie administrată repetat o injecție în bolus cu doza de 2,5 mg/kg la interval de 10 minute până la ameliorarea anomaliilor fiziologice și metabolice (vezi pct. 5.1). Dacă se ia în considerare utilizarea unei doze cumulate de 10 mg/kg sau mai mare, trebuie reexaminat diagnosticul de hipertermie malignă.

Tabelul următor oferă exemple de dozare pe baza numărului de flacoane necesare pentru obținerea dozei inițiale de 2,5 mg/kg care trebuie utilizată imediat prin injectare rapidă:

Tabelul 1: Exemple de dozare

Exemple de dozare în funcție de greutatea corporală pentru a obține o doză de încărcare de 2,5 mg/kg atât pentru adulți, cât și pentru copii				
Numărul de flacoane care trebuie preparate^a	Intervalul de greutate corporală	Exemplu de recomandare de dozare		
		Greutatea corporală	Doza care trebuie administrată	Volumul care se va administra^a
1	Până la 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 la 49 kg la 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	De la 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aVolumul total al unui flacon reconstituit este de 22,6 ml.

^bPentru toate greutatea corporale, doza inițială și orice doze repetate nu trebuie să depășească 300 mg, echivalentul a 2,5 flacoane.

Tratamentul recrudescenței (recidivei)

Trebuie remarcat faptul că manifestările hipermetabolice ale hipertermiei maligne pot să reapară în primele 24 de ore după remiterea inițială. Dacă apare o recrudescență, Agilus trebuie readministrat, la o doză de 2,5 mg/kg, la interval de 10 minute, până când semnele de hipertermie malignă regresează din nou. Pentru tratamentul recrudescenței sunt valabile aceleași recomandări cu privire la monitorizarea anomaliilor metabolice și stabilirea treptată a dozelor în cadrul unui episod inițial.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Precauții speciale pentru depozitare, preparare și manipulare

Pregătire

Fiecare flacon trebuie reconstituit prin adăugarea a 20 ml de apă pentru preparate injectabile și agitat timp de aproximativ 1 minut, înainte de a inspecta dacă există particule. Este posibil să fie necesară o agitare suplimentară. Soluția reconstituită trebuie să aibă o culoare galben-portocalie și să nu conțină particule. Volumul soluției într-un flacon reconstituit este de 22,6 ml.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării după reconstituire a fost demonstrată timp de 24 de ore la 25 °C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la 25 °C.

Depozitare

Flaconul nedeschis nu necesită condiții speciale temperatură la păstrare. A se păstra flaconul în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.

Soluția reconstituită trebuie să fie protejată de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C și a nu se păstra la frigider.

Manipulare

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Soluția reconstituită Agilus nu trebuie amestecată cu alte soluții sau administrată prin același acces venos.

Trebuie evitată vărsarea soluției pe piele. În cazul în care soluția ajunge pe piele, aceasta trebuie îndepărtată cu suficientă apă.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări și orice cantitate de soluție reconstituită rămasă trebuie eliminată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.