

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Agilus 120 mg polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 120 mg di dantrolene sodico emieptaidrato.

Dopo la ricostituzione con 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni millilitro di soluzione contiene 5,3 mg di dantrolene sodico emieptaidrato.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 3 530 mg di idrossipropil betadex e 6,9 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Polvere liofilizzata di colore giallo-arancio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

In associazione con adeguate misure di supporto, Agilus è indicato per il trattamento dell'ipertermia maligna negli adulti e nei bambini di tutte le età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Agilus deve essere iniziato non appena si sospetta una crisi di ipertermia maligna, che si presenta tipicamente con rigidità muscolare, acidosi metabolica e/o temperatura corporea in rapido aumento.

Posologia

Agilus deve essere somministrato rapidamente mediante iniezione endovenosa a una dose iniziale di 2,5 mg/kg di peso corporeo nei pazienti adulti e pediatrici.

Finché persistono i principali sintomi clinici di tachicardia, ipoventilazione, iperacidità prolungata (è necessario il monitoraggio del pH e della pressione parziale del biossido di carbonio (pCO_2)) e ipertermia, è necessario ripetere l'iniezione in bolo di 2,5 mg/kg ogni 10 minuti fino al miglioramento delle anomalie fisiologiche e metaboliche (vedere paragrafo 5.1). Se si prende in considerazione una dose cumulativa pari o superiore a 10 mg/kg, la diagnosi di ipertermia maligna deve essere rivalutata.

La tabella seguente fornisce esempi di dosaggio in base al numero di flaconcini necessari per la dose iniziale di 2,5 mg/kg, necessaria immediatamente per l'iniezione rapida:

Tabella 1. Esempi di dosaggio

Esempi di dosaggio in base al peso corporeo per ottenere una dose di carico di 2,5 mg/kg sia per gli adulti sia per i bambini				
Numero di flaconcini da preparare^a	Intervallo di peso corporeo	Esempio di raccomandazione del dosaggio		
		Peso corporeo	Dose da somministrare	Volume da somministrare^a
1	Fino a 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	Da 49 kg a 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 mL
		96 kg	240 mg	45,2 mL
3	Da 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 mL
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 mL

^aIl volume totale di un flaconcino ricostituito è 22,6 mL.

^bPer tutti i pesi corporei, la dose iniziale e le eventuali dosi ripetute non devono superare i 300 mg, equivalenti a 2,5 flaconcini.

Trattamento della recrudescenza (recidiva)

Va notato che le caratteristiche ipermetaboliche dell'ipertermia maligna possono ripresentarsi entro le prime 24 ore dopo la risoluzione iniziale. Se si verifica una recrudescenza, somministrare nuovamente Agilus alla dose di 2,5 mg/kg ogni 10 minuti fino a quando i segni dell'ipertermia maligna regrediscono nuovamente. Le stesse considerazioni relative al monitoraggio delle anomalie metaboliche e alla titolazione delle dosi in un episodio iniziale si applicano al trattamento della recrudescenza.

Popolazione pediatrica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Ciascun flaconcino deve essere preparato aggiungendo 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili e il flaconcino deve essere agitato fino alla dissoluzione della soluzione. Agilus ricostituito è una soluzione giallo-arancio con un volume finale di 22,6 mL.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'uso di Agilus nella gestione della crisi di ipertermia maligna non sostituisce le altre misure di supporto. Queste devono essere continuate singolarmente nelle loro varie forme.

È necessario prestare cautela se si verificano sintomi di iperkaliemia (paralisi muscolare, alterazioni dell'elettrocardiogramma, aritmie bradicardiche) o in caso di iperkaliemia preesistente (insufficienza renale, intossicazione da digitale, ecc.), poiché negli studi sugli animali è stato dimostrato un aumento

del potassio sierico come risultato della co-somministrazione di dantrolene con verapamil. L'uso concomitante di Agilus e calcio-antagonisti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Agilus è solo per uso endovenoso. A causa dell'elevato valore del pH della soluzione (pH 9,5), l'iniezione extravascolare deve essere evitata poiché può portare alla necrosi dei tessuti. A causa del rischio di occlusione vascolare, le iniezioni intra-arteriose devono essere evitate.

I versamenti della soluzione sulla pelle dovrebbero essere evitati. Se la soluzione viene a contatto con la pelle, deve essere rimossa con sufficiente acqua (vedere paragrafo 6.6).

Durante la terapia con dantrolene possono verificarsi danni al fegato. Ciò è stato osservato durante la somministrazione orale a lungo termine e può avere un decorso letale.

Eccipienti

Idrossipropil betadex

Agilus contiene 3 530 mg di idrossipropil betadex (una ciclodestrina) in ciascun flaconcino, equivalente a 156,2 mg/mL nella soluzione ricostituita. Idrossipropil betadex aumenta la solubilità del dantrolene e quindi riduce i tempi di preparazione e il volume del fluido.

L'idrossipropil betadex è stato associato a ototossicità in studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3) e sono stati osservati casi di compromissione dell'udito in studi condotti in altri contesti clinici. Sono stati osservati casi di compromissione dell'udito a livelli di esposizione all'idrossipropil betadex corrispondenti al range più elevato delle dosi raccomandate di Agilus. Nella maggior parte dei casi la compromissione dell'udito è stata transitoria e di gravità tenue o lieve. Per i pazienti che richiedono dosi elevate di Agilus (superiori a 10 mg/kg) la diagnosi deve essere rivalutata (vedere paragrafo 4.2).

Il potenziale rischio di compromissione dell'udito può rappresentare un particolare problema nei pazienti con rischio aumentato di perdita dell'udito, ad es. in caso di infezioni dell'orecchio ricorrenti/croniche.

Si prevede che l'esposizione all'idrossipropil betadex di Agilus sia maggiore nei pazienti con compromissione renale. I rischi potenziali associati all'idrossipropil betadex possono essere più elevati in questi pazienti.

Sodio

Questo medicinale contiene 6,9 mg di sodio per flaconcino equivalenti allo 0,345% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Segnalazioni di casi isolati e studi sugli animali indicano un'interazione tra dantrolene e i calcio-antagonisti, come verapamil e diltiazem, sotto forma di insufficienza cardiaca. L'uso concomitante di Agilus e calcio-antagonisti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di Agilus con miorilassanti non depolarizzanti, come il vecuronio, può potenziarne l'effetto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso del dantrolene in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È stata segnalata atonia uterina post partum dopo terapia con dantrolene per via endovenosa. È stato inoltre

descritto il rischio di sindrome del bambino floscio nei neonati in seguito alla somministrazione di dantrolene per via endovenosa alla madre durante il taglio cesareo. Il dantrolene attraversa la placenta e deve essere usato durante la gravidanza solo quando il potenziale beneficio supera il possibile rischio per la madre e il bambino.

Allattamento

Non sono disponibili informazioni sull'uso del dantrolene durante l'allattamento. Sulla base del suo profilo di sicurezza, non si può escludere un rischio per un lattante allattato con latte materno, poiché il dantrolene viene escreto nel latte materno. Pertanto, l'allattamento deve essere interrotto durante la somministrazione di Agilus. In base all'emivita di eliminazione di dantrolene, l'allattamento può essere ripreso 60 ore dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di dantrolene sulla fertilità negli esseri umani. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Agilus compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, poiché può portare a debolezza muscolo-scheletrica, capogiro e leggera confusione mentale. Poiché alcuni di questi sintomi possono persistere fino a 48 ore, i pazienti non devono guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Agilus è un rilassante dei muscoli scheletrici. L'evento avverso più comunemente riportato della somministrazione endovenosa di dantrolene, ovvero la debolezza dei muscoli scheletrici, è correlato a questo meccanismo d'azione.

Le reazioni avverse osservate sono legate al dantrolene e alle sue formulazioni per uso acuto endovenoso e per uso cronico orale. Alcune delle reazioni avverse elencate possono anche essere osservate come risultato della sottostante crisi di ipertermia maligna. Le reazioni avverse sono presentate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le frequenze sono definite in base a:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

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

Molto raro ($< 1/10\,000$)

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse al farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse al farmaco
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità, Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione ^a	Non nota	Iperkaliemia
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Capogiro, Sonnolenza, Crisi convulsive, Disartria, Cefalea
Patologie dell'occhio	Non nota	Compromissione della visione
Patologie cardiache ^a	Non nota	Insufficienza cardiaca, Bradicardia, Tachicardia
Patologie vascolari	Non nota	Tromboflebite

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non nota	Insufficienza respiratoria, Depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	Non nota	Dolore addominale, Nausea, Vomito, Emorragia gastrointestinale, Diarrea, Disfagia
Patologie epatobiliari	Non nota	Itterizia ^b , Epatite ^b , Funzione epatica anormale, Insufficienza epatica con esito letale ^b , Malattie epatiche idiosincrasiche o da ipersensibilità
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Orticaria, Eritema, Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non nota	Debolezza muscolare, Affaticamento muscolare
Patologie renali e urinarie ^a	Non nota	Cristalluria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Ipotono dell'utero
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non nota	Stanchezza, Reazione in sede di somministrazione, Astenia

^aQueste reazioni avverse sono state osservate in studi non clinici.

^bQueste reazioni avverse sono state osservate durante il trattamento orale cronico.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano gli stessi degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'ipertermia maligna è una condizione di emergenza in cui può essere necessaria l'iniezione rapida di una dose elevata di Agilus (vedere paragrafo 4.2).

Il dantrolene agisce come un miorilassante. Può verificarsi grave debolezza muscolare con conseguente depressione respiratoria. Pertanto, in caso di sovradosaggio accidentale, devono essere adottate misure sintomatiche e di supporto generale.

L'importanza della dialisi nel sovradosaggio di dantrolene non è nota. Non esiste un antidoto specifico per il dantrolene.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: miorilassanti, agenti ad azione diretta, codice ATC: M03CA01.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il dantrolene è un rilassante dei muscoli scheletrici che si lega al recettore-1 della rianodina (RYR1) sopprimendo il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico (RS). Il dantrolene ha un effetto minimo o nullo sulla contrazione del muscolo cardiaco, tranne probabilmente a dosi più elevate. In caso di dosi endovenose elevate è stato osservato un effetto depressivo transitorio e irregolare sulla muscolatura liscia gastrointestinale.

RYR1 agisce come canale degli ioni calcio (Ca^{2+}) presente sul RS del muscolo scheletrico e quando attivato determina la contrazione muscolare. Negli individui suscettibili all'ipertermia maligna la funzione di RYR1 viene bloccata da fattori scatenanti, quali anestetici volatili e/o succinilcolina, e RYR1 non si ripolarizza, portando al rilascio non regolato di Ca^{2+} dal RS. Il conseguente aumento di Ca^{2+} sarcoplasmatico provoca una contrazione muscolare prolungata e un'eccessiva stimolazione del metabolismo aerobico e anaerobico che si traduce in un aumento del consumo di ossigeno e di adenosina trifosfato e in acidosi metabolica che insieme, generando calore, determinano uno stato ipermetabolico da cui consegue l'ipertermia. Il dantrolene si lega al RYR1 e ne stabilizza lo stato di riposo, sopprimendo così il rilascio di Ca^{2+} dal RS e arrestando la cascata metabolica. La terapia con dantrolene riesce a funzionare solo quando il Ca^{2+} non è ancora stato completamente liberato dal RS, ovvero il dantrolene dovrebbe essere utilizzato il prima possibile, a condizione che la perfusione muscolare sia ancora adeguatamente assicurata.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia del dantrolene è ben consolidata. La valutazione dei rischi noti e potenziali del dantrolene per via endovenosa si basa anche sui dati di esposizione post-marketing. Gli studi pubblicati su volontari sani forniscono dati di sicurezza a supporto.

In soggetti sani e coscienti ($n = 12$) è stato riscontrato che la depressione della tensione della contrazione muscolare si stabilizzava entro 2-3 minuti dopo dosi ripetute di dantrolene di 0,1 mg/kg in bolo endovenoso ogni 5 minuti. Non vi è stato alcun recupero prima della dose successiva. È stato dimostrato che una dose di 2,5 mg/kg produce la massima risposta alla dose nel muscolo.

Non sono stati condotti studi sull'efficacia clinica e sulla sicurezza di Agilus. È stato condotto uno studio di biodisponibilità relativa in due parti, una parte randomizzata, in aperto, a dose singola che confrontava Agilus rispetto a dantrolene 20 mg per via endovenosa su volontari adulti sani ($n = 21$). Gli eventi avversi riportati nello studio per entrambi i prodotti erano coerenti con il noto meccanismo d'azione del dantrolene come rilassante dei muscoli scheletrici e con la letteratura precedente.

Nelle serie di casi pubblicati, una somministrazione più rapida di dantrolene è correlata a risultati migliori. Nello studio di biodisponibilità relativa, il tempo medio impiegato per ricostituire 1 flaconcino di Agilus (120 mg) e 1 flaconcino da 20 mg di dantrolene per via endovenosa è stato rispettivamente di 50 secondi e 90 secondi.

In uno studio di simulazione di laboratorio del processo complessivo di preparazione/somministrazione del flaconcino, i tempi medi necessari per preparare e somministrare 1 flaconcino di Agilus (120 mg) e 1 flaconcino da 20 mg di dantrolene per via endovenosa sono stati i seguenti:

- Cannula per adulti: rispettivamente 1 minuto e 53 secondi e 3 minuti
- Cannula pediatrica: rispettivamente 1 minuto e 57 secondi e 4 minuti e 2 secondi

Si stima che la recrudescenza si verifichi nel 10-15% dei pazienti con ipertermia maligna e che sia più probabile nei casi gravi in cui sono necessarie dosi più elevate di dantrolene per controllare la reazione iniziale.

In una revisione retrospettiva e in un'analisi di studi di casi contenenti dati adeguati tra il 1979 e il 2020, 116 pazienti adulti (di età pari o superiore a 18 anni) hanno ricevuto dantrolene come

trattamento per l'ipertermia maligna. Si riporta che, tra questi pazienti, 112 (97%) sono sopravvissuti. La dose terapeutica mediana somministrata è stata di 2,4 mg/kg e nella maggior parte dei pazienti (58%) una dose terapeutica di 2,5 mg/kg è stata sufficiente per risolvere un episodio di ipertermia maligna. Nell'87% dei pazienti, le dosi terapeutiche non hanno superato i 5 mg/kg e nel 95% dei pazienti le dosi non hanno superato i 10 mg/kg.

Popolazione pediatrica

In una revisione retrospettiva e in un'analisi di studi di casi contenenti dati adeguati tra il 1979 e il 2020, 91 pazienti pediatrici (da < 1 mese di età a 18 anni) hanno ricevuto dantrolene come trattamento per l'ipertermia maligna. Si riporta che, tra questi pazienti, 87 (96%) sono sopravvissuti. La dose terapeutica mediana somministrata è stata simile per tutti i gruppi di età pediatrica, tra 2 e 3 mg/kg e nella maggior parte dei pazienti (59%) una dose terapeutica di 2,5 mg/kg è stata sufficiente per risolvere un episodio di ipertermia maligna. Nell'89% dei pazienti, le dosi terapeutiche non hanno superato i 5 mg/kg e nel 98% dei pazienti le dosi non hanno superato i 10 mg/kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In soggetti sani e coscienti (n = 12), in seguito alla somministrazione di 2,4 mg/kg di dantrolene per via endovenosa, è stata riportata una concentrazione massima nel sangue intero (C_{max}) di 4,2 mcg/mL, che ha determinato un blocco fino al 75% della contrazione del muscolo scheletrico. Nei pazienti con ipertermia maligna sospetta o accertata (n = 6) che hanno ricevuto un trattamento profilattico con 2,5 mg/kg di dantrolene per via endovenosa, i valori di C_{max} riportati erano compresi tra 4,3 e 6,5 mcg/mL.

Distribuzione

Il dantrolene si lega in modo reversibile all'albumina plasmatica. Nel plasma umano *in vitro* alla concentrazione di 6 mcg/mL di Agilus, il 94,9% di dantrolene era legato alle proteine. A seguito di una singola dose endovenosa pari a 120 mg di Agilus a volontari sani, il volume di distribuzione è stato di 49,2 L.

Biotrasformazione

Il metabolismo nel fegato avviene attraverso gli enzimi microsomiali sia tramite la 5-idrossilazione dell'anello idantoinico sia tramite la riduzione del gruppo nitro ad ammina con successiva acetilazione. Il 5-idrossi-dantrolene presenta un'attività simile a quella della sostanza madre, mentre l'acetamino-dantrolene non ha alcun effetto miorilassante.

Eliminazione

In uno studio clinico condotto su volontari sani con Agilus, l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) del dantrolene era compresa tra 9 e 11 ore dopo singole dosi per via endovenosa da 60 e 120 mg.

L'escrezione avviene principalmente per via renale e biliare, in particolare l'escrezione renale avviene, anche nell'uso a lungo termine, in un rapporto pari al 79% di 5-idrossi-dantrolene, 17% di acetilammino-dantrolene e dall'1 al 4% di dantrolene non modificato. La clearance renale (5-OH-dantrolene) è compresa tra 1,8 e 7,8 L/ora.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico del dantrolene riportato in uno studio clinico condotto su bambini trattati con una dose di 2,4 mg/kg era simile a quello osservato negli adulti. Il $t_{1/2}$ era di circa 10 ore nei bambini (n = 10) di età compresa tra 2 e 7 anni destinati a un intervento chirurgico elettivo minore. Non sono stati identificati problemi di sicurezza specifici pediatrici (per qualsiasi fascia di età) rispetto alla popolazione adulta.

Idrossipropil betadex

L'idrossipropil betadex, un eccipiente di Agilus, viene eliminato non modificato mediante filtrazione renale, con una breve emivita, da 1 a 2 ore, segnalata in pazienti con funzionalità renale normale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità subacuta e cronica

Uno studio di 14 giorni a dose endovenosa ripetuta di Agilus è stato condotto nel ratto con dosi di 2,5 mg/kg/die (73,5 mg/kg/die di idrossipropil betadex e 8,3 mg/kg/die di PEG 3350) e 10 mg/kg/die (294,2 mg/kg/die di idrossipropil betadex e 33 mg/kg/die di PEG 3350). La dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) era di 2,5 mg/kg/die per Agilus (dose umana equivalente di dantrolene pari a 0,4 mg/kg/die). Sono stati osservati effetti sui reni in seguito a somministrazioni ripetute nel gruppo di trattamento da 10 mg/kg/die (dose umana equivalente di dantrolene pari a 1,6 mg/kg/die) nonché nel gruppo controllo che ha ricevuto lo stesso volume di eccipienti. Pertanto, gli effetti renali erano collegati alla nota tossicità dell'idrossipropil betadex sulle cellule epiteliali tubulari renali vacuolate nei ratti sia maschi che femmine e all'aumento dell'incidenza di macrofagi alveolari vacuolati nei ratti maschi, sebbene di basso grado. Questi effetti sono in linea con un effetto di classe reversibile ben consolidato associato all'uso dell'eccipiente idrossipropil betadex quando somministrato cronicamente ai roditori. In questo studio non sono state studiate funzioni uditive/ototossicità.

Negli studi di tossicità cronica condotti su ratti, cani e scimmie, la somministrazione orale di dantrolene a dosi superiori a 30 mg/kg/die (dose equivalente per l'uomo 4,8, 16,7 e 9,7 mg/kg/die, rispettivamente) per 12 mesi ha portato a una riduzione della crescita o dell'aumento di peso corporeo. Sono stati osservati effetti epatotossici e possibile ostruzione renale, risultati reversibili. La rilevanza di questi riscontri per l'uso endovenoso acuto del dantrolene nel trattamento dell'ipertermia maligna nell'uomo non è stata determinata.

Mutagenicità

Il dantrolene ha prodotto risultati positivi nel test di Ames *S. typhimurium* sia in presenza che in assenza di un sistema di metabolizzazione epatica.

Cancerogenicità

Dosi alimentari di dantrolene sodico nei ratti pari a 15, 30 e 60 mg/kg/die (dose umana equivalente pari a 2,4, 4,8 e 9,7 mg/kg/die, rispettivamente) per un massimo di 18 mesi hanno comportato un aumento delle neoplasie linfatiche epatiche benigne ai dosaggi più alti e, solo nelle femmine, un aumento dei tumori mammari.

In uno studio di 30 mesi condotto su ratti Sprague-Dawley alimentati con dantrolene, il dosaggio più elevato ha determinato una diminuzione del tempo di insorgenza delle neoplasie mammarie. I ratti femmina trattati con la dose più elevata hanno mostrato un'aumentata incidenza di linfangiomi epatici e angiosarcomi epatici.

In uno studio di 30 mesi sui ratti Fischer-344 è stata osservata una riduzione dose-correlata del tempo di insorgenza di tumori mammari e testicolari.

La rilevanza di questi dati sull'uso endovenoso del dantrolene a breve termine nel trattamento dell'ipertermia maligna nell'uomo non è conosciuta.

Tossicologia riproduttiva

Nei ratti adulti maschi e femmine e nelle coniglie gravide, le formulazioni orali di dantrolene fino a una dose orale raggiunta di 45 mg/kg/die (dose equivalente umana, pari a 7,3 e 14,5 mg/kg/die rispettivamente) non hanno avuto alcun effetto avverso sulla fertilità o capacità riproduttiva generale.

dei ratti, ma nelle coniglie gravide la dose di 45 mg/kg/die nei giorni di gestazione 6-18 ha portato a un aumento della formazione di coste soprannumerarie unilaterali o bilaterali nei cuccioli.

Idrossipropil betadex

Esistono prove di ototossicità indotta da idrossipropil betadex in diverse specie non cliniche in seguito a somministrazione sottocutanea singola e ripetuta. Nei ratti (la specie più sensibile all'ototossicità dell'idrossipropil betadex), una dose di 2 000 mg/kg è vicina alla dose critica per l'induzione di una significativa perdita dell'udito e danni cocleari in seguito alla somministrazione sottocutanea. Dosi superiori a 2 000 mg/kg causano danni significativi alle cellule ciliate e aboliscono completamente le emissioni di prodotti di distorsione otoacustici, mentre dosi più basse hanno un effetto relativamente scarso sulle misure funzionali e strutturali. In studi di letteratura, non è stata riportata alcuna ototossicità da 500 a 1 000 mg/kg nei ratti. La rilevanza di questi riscontri per l'esposizione umana all'idrossipropil betadex non è chiara.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropil betadex
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dopo la ricostituzione

La soluzione ricostituita deve essere utilizzata entro 24 ore.

La soluzione ricostituita deve essere protetta dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C e non refrigerare.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la ricostituzione è stata dimostrata per 24 ore a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione non escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utente e non devono superare le 24 ore a 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il flaconcino non aperto non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma e sigillo.

Confezioni da 6 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ciascun flaconcino deve essere ricostituito aggiungendo 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili e agitando per circa 1 minuto, prima di verificare la presenza di particolati. Potrebbe essere necessaria un'ulteriore agitazione. La soluzione ricostituita deve essere di colore giallo-arancio e priva di particelle. Il volume della soluzione in un flaconcino ricostituito è 22,6 mL.

La soluzione ricostituita di Agilus non deve essere miscelata con altre soluzioni o somministrata attraverso lo stesso accesso venoso (vedere paragrafo 6.2).

Evitare versamenti della soluzione sulla pelle. Se la soluzione viene a contatto con la pelle, deve essere rimossa con sufficiente acqua (vedere paragrafo 4.4).

Questo medicinale è solo monouso e qualsiasi soluzione ricostituita residua deve essere eliminata. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 CV Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO
 DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA
 E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 CV Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agilus 120 mg polvere per soluzione iniettabile
dantrolene sodico emieptaidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 120 mg di dantrolene sodico emieptaidrato.
Dopo la ricostituzione ogni mL di soluzione contiene 5,3 mg di dantrolene sodico emieptaidrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: idrossipropil betadex, macrogol (E1521).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile

6 flaconcini
10 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo ricostituzione.
Solo per uso singolo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Eliminare qualsiasi soluzione ricostituita residua.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flaconcino non aperto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.
La soluzione ricostituita deve essere protetta dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C e non refrigerare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 CV Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agilus 120 mg polvere per soluzione iniettabile
dantrolene sodico emieptaidrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 120 mg di dantrolene sodico emieptaidrato.
Dopo la ricostituzione ogni mL di soluzione contiene 5,3 mg di dantrolene sodico emieptaidrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene: idrossipropil betadex, macrogol (E1521).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione iniettabile.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo ricostituzione.
Solo per uso singolo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Eliminare qualsiasi soluzione ricostituita residua.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flaconcino non aperto nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

La soluzione ricostituita deve essere protetta dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C e non refrigerare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 CV Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non pertinente.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

Non pertinente.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo Informazioni per l'utilizzatore

Agilus 120 mg polvere per soluzione iniettabile dantrolene sodico emieptaidrato

**Legga attentamente questo foglio perché contiene importanti informazioni per lei.
Questo medicinale viene utilizzato in situazioni di emergenza e il medico deve averne stabilito la necessità.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Agilus e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Agilus
3. Come viene somministrato Agilus
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Agilus
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Agilus e a cosa serve

Agilus contiene dantrolene sodico. È un tipo di medicinale chiamato rilassante muscolare ad azione diretta. Si lega a un bersaglio all'interno delle cellule muscolari e aiuta i muscoli del corpo a rilassarsi quando sono eccessivamente stimolati.

Insieme ad altre misure di supporto, questo medicinale è usato per il trattamento dell'ipertermia maligna negli adulti e nei bambini di tutte le età. L'ipertermia maligna è una condizione di emergenza pericolosa per la vita in cui i muscoli scheletrici del corpo sono sovrastimolati e non sono in grado di rilassarsi. Ciò può causare un aumento molto rapido della temperatura corporea e/o un accumulo di prodotti di scarto nel corpo (acidosi metabolica), che possono impedire il corretto funzionamento degli organi vitali.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Agilus

Non prenda Agilus

- se è allergico al dantrolene sodico o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Probabilmente le sarà stato somministrato questo medicinale prima che lei abbia letto questo foglio.

Si rivolga al medico o all'infermiere se:

- sta attualmente assumendo medicinali contro la pressione alta o l'angina chiamati "bloccanti dei canali del calcio". L'assunzione di questi medicinali contemporaneamente ad Agilus può aumentare la quantità di potassio nel sangue, che potrebbe causare ritmi cardiaci irregolari o incapacità di muovere alcuni muscoli.
- pensa che del medicinale sia stato versato sulla sua pelle, deve essere rimosso lavandolo con acqua.

Sono stati osservati danni al fegato in pazienti esposti all'uso orale a lungo termine di dantrolene sodico. Informi il medico se pensa di avere sintomi di danno al fegato (ad es. se la pelle e gli occhi appaiono giallastri o se avverte dolore addominale e gonfiore).

Altri medicinali e Agilus

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

I seguenti medicinali possono influenzare il modo in cui Agilus funziona o Agilus può influenzare il modo in cui funzionano tali medicinali:

- i medicinali per la pressione sanguigna alta e l'angina chiamati "bloccanti dei canali del calcio", come verapamil o diltiazem, possono causare insufficienza cardiaca se somministrati contemporaneamente ad Agilus. (Vedere Avvertenze e precauzioni).
- i miorilassanti, come vecuronio, possono potenziare l'effetto rilassante dei muscoli di Agilus se somministrati contemporaneamente.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o all'infermiere, se possibile, prima che le venga somministrato questo medicinale.

Gravidanza

Agilus non verrà utilizzato in caso di gravidanza, a meno che non sia ritenuto necessario. Dopo che le è stato somministrato Agilus, i muscoli del suo utero possono essere deboli. Se riceve Agilus durante un taglio cesareo, il neonato può sviluppare debolezza muscolare.

Allattamento

Non allattare con latte materno mentre si assume Agilus o per 60 ore dopo l'ultima dose. Informi il medico se sta allattando.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo che le è stato somministrato Agilus, i muscoli delle mani e delle gambe possono essere deboli e può anche avvertire una sensazione di capogiro o stordimento. Questi effetti possono durare fino a 48 ore dopo la somministrazione di Agilus. Non guidare veicoli o utilizzare macchinari durante questo periodo.

Agilus contiene ciclodestrina e sodio

Questo medicinale contiene 3 530 mg di idrossipropil betadex (una ciclodestrina) in ciascun flaconcino, equivalente a 156,2 mg/mL nella soluzione ricostituita.

Informare il medico se in passato ha avuto problemi di udito, ad es. se è soggetto a infezioni alle orecchie. Sono stati osservati casi di disturbi dell'udito in pazienti a cui è stato somministrato idrossipropil betadex per altre patologie, a dosi superiori a quelle raccomandate per Agilus. Questi disturbi dell'udito sono generalmente di breve durata e di lieve entità. Per i pazienti che necessitano di dosi elevate di Agilus (superiori a 10 mg/kg) il trattamento sarà rivalutato a causa di questo rischio.

Il rischio potenziale associato all'idrossipropil betadex può aumentare se i reni non funzionano correttamente.

Questo medicinale contiene 6,9 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ciascun flaconcino. Questo è meno dello 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata per la dieta di un adulto.

3. Come viene somministrato Agilus

Questa iniezione le verrà somministrata in vena da un operatore sanitario. La dose di Agilus che le viene somministrata dipende dal suo peso corporeo. La dose verrà ripetuta ogni 10 minuti finché i sintomi miglioreranno. Se i sintomi non migliorassero dopo aver assunto il medicinale, il medico può rivalutare la diagnosi e considerare trattamenti alternativi. Se si verifica una ricaduta, l'operatore sanitario le inietterà nuovamente Agilus.

Se le è stato somministrato troppo Agilus

Se ha ricevuto più Agilus di quanto avrebbe dovuto, possono verificarsi effetti indesiderati. Può verificarsi una grave debolezza muscolare, che potrebbe influire sulla sua respirazione. Il medico la monitorerà attentamente.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con il principio attivo di Agilus sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati.

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Effetti indesiderati gravi: il medico interromperà immediatamente la somministrazione di Agilus

- reazione allergica improvvisa e grave con difficoltà respiratoria, gonfiore, vertigini, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza (reazione anafilattica)

Altri effetti indesiderati

Con il principio attivo di Agilus sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- livelli elevati di potassio nel sangue (iperkaliemia), che possono causare stanchezza, debolezza muscolare, sensazione di malessere e disturbi del ritmo cardiaco
- capogiro, sonnolenza, crisi convulsiva, difficoltà a parlare (disartria), mal di testa
- visione alterata
- insufficienza cardiaca, battito cardiaco lento (bradicardia), battito cardiaco accelerato (tachicardia)
- infiammazione in una vena che provoca un coagulo di sangue e un blocco (tromboflebite)
- difficoltà a respirare (insufficienza respiratoria), respirazione troppo lenta e superficiale (depressione respiratoria)
- dolore alla pancia (dolore addominale), nausea (sensazione di malessere), vomito, sanguinamento nell'intestino e nello stomaco con sintomi quali sangue nelle feci o nel vomito (emorragia gastrointestinale), diarrea, difficoltà a deglutire (disfagia)
- occhi e pelle gialli (ittero)*, infiammazione del fegato (epatite)*, insufficienza epatica che può essere letale*, cambiamenti delle analisi del sangue relative alla funzionalità epatica, malattia del fegato dovuta a una causa sconosciuta o a una reazione allergica
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria), arrossamento della pelle (eritema), sudorazione eccessiva (iperidrosi)

- debolezza muscolare, stanchezza muscolare
- particelle di cristalli nelle urine (cristalluria)
- contrazioni deboli durante il parto (ipotono uterino)
- sensazione di stanchezza (affaticamento), debolezza generale (astenia), reazioni nel sito di iniezione

*Questi effetti indesiderati sono stati osservati in situazioni in cui il trattamento con dantrolene è stato somministrato per via orale per un lungo periodo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Agilus

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale verrà conservato in ospedale e queste istruzioni sono destinate solo al personale sanitario.

Flaconcino non aperto: non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare il flaconcino nell'imballaggio originale per proteggerlo dalla luce.

Soluzione ricostituita: utilizzare entro 24 ore. La soluzione ricostituita deve essere protetta dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C e non refrigerare.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola esterna dei flaconcini dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Solo per uso singolo. Eliminare qualsiasi soluzione ricostituita residua.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Agilus

Il principio attivo è dantrolene sodico emieptaidrato.

Un flaconcino contiene 120 mg di dantrolene sodico emieptaidrato. Dopo la ricostituzione con 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili, ogni millilitro di soluzione contiene 5,3 mg di dantrolene sodico emieptaidrato.

Gli altri componenti sono idrossipropil betadex (una ciclodestrina) e macrogol (E1521). Vedere paragrafo 2 "Agilus contiene ciclodestrina e sodio".

Descrizione dell'aspetto di Agilus e contenuto della confezione

Flaconcini di vetro, con tappo in gomma e sigillo, contenenti 120 mg di polvere giallo-arancio per soluzione iniettabile.

Scatola da 6 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 CV Amsterdam
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Agilus deve essere iniziato non appena si sospetta una crisi di ipertermia maligna, che si presenta tipicamente con rigidità muscolare, acidosi metabolica e/o temperatura corporea in rapido aumento.

Posologia

Agilus deve essere somministrato rapidamente mediante iniezione endovenosa a una dose iniziale di 2,5 mg/kg di peso corporeo nei pazienti adulti e pediatrici.

Finché persistono i principali sintomi clinici di tachicardia, ipoventilazione, iperacidità prolungata (è necessario il monitoraggio del pH e della pressione parziale del biossido di carbonio (pCO₂)) e ipertermia, è necessario ripetere l'iniezione in bolo di 2,5 mg/kg ogni 10 minuti fino al miglioramento delle anomalie fisiologiche e metaboliche. Se si prende in considerazione una dose cumulativa pari o superiore a 10 mg/kg, la diagnosi di ipertermia maligna deve essere rivalutata.

La tabella seguente fornisce esempi di dosaggio in base al numero di flaconcini necessari per la dose iniziale di 2,5 mg/kg, richiesta immediatamente mediante iniezione rapida:

Tabella 1: Esempi di dosaggio

Esempi di dosaggio in base al peso corporeo per ottenere una dose di carico di 2,5 mg/kg sia per gli adulti sia per i bambini				
Numero di flaconcini da preparare^a	Intervallo di peso corporeo	Esempio di raccomandazione del dosaggio		
		Peso corporeo	Dose da somministrare	Volume da somministrare^a
1	Fino a 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	Da 49 kg a 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 mL
		96 kg	240 mg	45,2 mL
3	Da 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 mL
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 mL

^aIl volume totale di un flaconcino ricostituito è 22,6 mL.

^bPer tutti i pesi corporei, la dose iniziale e le eventuali dosi ripetute non devono superare i 300 mg, equivalenti a 2,5 flaconcini.

Trattamento della recrudescenza (recidiva)

Va notato che le caratteristiche ipermetaboliche dell'ipertermia maligna possono ripresentarsi entro le prime 24 ore dopo la risoluzione iniziale. Se si verifica una recrudescenza, somministrare nuovamente Agilus alla dose di 2,5 mg/kg ogni 10 minuti fino a quando i segni dell'ipertermia maligna regrediscono nuovamente. Le stesse considerazioni relative al monitoraggio delle anomalie metaboliche e alla titolazione delle dosi in un episodio iniziale si applicano al trattamento della recrudescenza.

Popolazione pediatrica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Precauzioni speciali per la conservazione, la preparazione e la manipolazione

Preparazione

Ciascun flaconcino deve essere ricostituito aggiungendo 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili e agitando per circa 1 minuto, prima di verificare la presenza di particolati. Può essere necessaria un'ulteriore agitazione. La soluzione ricostituita deve essere di colore giallo-arancio e priva di particelle. Il volume della soluzione in un flaconcino ricostituito è 22,6 mL.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo la ricostituzione è stata dimostrata per 24 ore a 25 °C. Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/ricostituzione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utente e non devono superare le 24 ore a 25 °C.

Conservazione

Il flaconcino non aperto non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

La soluzione ricostituita deve essere protetta dalla luce. Non conservare a temperatura superiore a 25 °C e non refrigerare.

Manipolazione

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

La soluzione ricostituita di Agilus non deve essere miscelata con altre soluzioni o somministrata attraverso lo stesso accesso venoso.

Evitare versamenti della soluzione sulla pelle. Se la soluzione viene a contatto con la pelle, deve essere rimossa con sufficiente acqua.

Questo medicinale è solo monouso e qualsiasi soluzione ricostituita residua deve essere eliminata. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.