

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Agilus 120 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de dantroleno sódico hemiheptahidratado.

Após reconstituição com 20 ml de água para preparações injetáveis, cada mililitro de solução contém 5,3 mg de dantroleno sódico hemiheptahidratado.

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 3530 mg de hidroxipropilbetadex e 6,9 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Pó liofilizado amarelo-alaranjado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Agilus é indicado para o tratamento da hipertermia maligna em adultos e crianças de todas as idades, em combinação com medidas de suporte adequadas .

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Agilus deve ser iniciado logo que se suspeite de uma crise de hipertermia maligna, isto é, caracteristicamente apresentando-se com rigidez muscular, acidose metabólica e/ou aumento rápido da temperatura corporal.

Posologia

Agilus deve ser administrado rapidamente por injeção intravenosa numa dose inicial de 2,5 mg/kg de peso corporal em doentes adultos e pediátricos.

Enquanto persistirem os principais sintomas clínicos de taquicardia, hipoventilação, hiperacidez sustentada (é necessária a monitorização do pH e da pressão parcial de dióxido de carbono [$p\text{CO}_2$]) e hipertermia, deve ser repetida uma injeção em bólus de 2,5 mg/kg de 10 em 10 minutos até à melhoria das anomalias fisiológicas e metabólicas (ver secção 5.1). Se for considerado uma dose cumulativa de 10 mg/kg ou superior, o diagnóstico de hipertermia maligna deve ser reexaminado.

A tabela a seguir apresenta exemplos de posologia com base no número de frascos necessários para a dose inicial de 2,5 mg/kg, exigida imediatamente por injeção rápida:

Tabela 1. Exemplos de posologia

Exemplos de posologia por peso corporal para atingir uma dose inicial de 2,5 mg/kg para adultos e crianças				
Número de frascos a preparar^a	Intervalo de peso corporal	Exemplo de recomendação posológica		
		Peso corporal	Dose a administrar	Volume a administrar^a
1	Até 48 kg	3 kg	7,5 mg	1,4 ml
		6 kg	15 mg	2,8 ml
		12 kg	30 mg	5,6 ml
		24 kg	60 mg	11,3 ml
		48 kg	120 mg	22,6 ml
2	De 49 kg a 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	A partir de 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aO volume total de um frasco reconstituído é de 22,6 ml.

^bPara todos os pesos corporais, a dose inicial e quaisquer doses repetidas não devem exceder 300 mg, equivalente a 2,5 frascos.

Tratamento da recrudescência (recorrência)

É de notar que as características hipermetabólicas da hipertermia maligna podem reaparecer nas primeiras 24 horas após a resolução inicial. Se ocorrer uma recrudescência, Agilus deve ser readministrado numa dose de 2,5 mg/kg de 10 em 10 minutos até que os sinais de hipertermia maligna voltem a regredir. As mesmas considerações relativas à monitorização das anomalias metabólicas e à titulação das doses num episódio inicial aplicam-se ao tratamento da recrudescência.

População pediátrica

Não é necessário ajuste da dose.

Modo de administração

Para via intravenosa.

Cada frasco deve ser preparado adicionando 20 ml de água para preparações injetáveis e o frasco deve ser agitado até a solução estar dissolvida. O Agilus reconstituído é uma solução amarelo-alaranjada com um volume final de 22,6 ml.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização de Agilus no tratamento da crise hipertérmica maligna não é um substituto de outras medidas de suporte. Estas medidas têm de ser continuadas individualmente nas suas diferentes formas.

Deve ter-se cuidado se ocorrerem sintomas de hipercalemia (paralisia muscular, alterações do eletrocardiograma, bradicardias) ou, em casos de hipercalemia preexistente (insuficiência renal, intoxicação por digitálicos, etc.), uma vez que foi demonstrado um aumento do potássio sérico em estudos com animais em resultado da coadministração de dantroleno com verapamilo. A utilização concomitante de Agilus e bloqueadores dos canais de cálcio não é recomendada (ver secção 4.5).

O Agilus destina-se apenas a ser utilizado por via intravenosa. Devido ao valor elevado de pH da solução (pH 9,5), tem de se evitar a injeção extravascular, uma vez que pode levar à necrose dos tecidos. Devido ao risco de oclusão vascular, as injeções intra-arteriais têm de ser evitadas.

Deve evitar-se o derrame da solução na pele. Se a solução entrar em contacto com a pele, tem de ser removida com água suficiente (ver secção 6.6).

Podem ocorrer lesões hepáticas durante a terapêutica com dantroleno. Estas foram observadas durante a administração oral a longo prazo e podem ter resultados letais.

Excipientes

Hidroxiopropilbetadex

O Agilus contém 3530 mg de hidroxipropilbetadex (uma ciclodextrina) em cada frasco, o que equivale a 156,2 mg/ml na solução reconstituída. O hidroxipropilbetadex aumenta a solubilidade do dantroleno e, portanto, reduz o tempo de preparação e o volume de fluido.

O hidroxipropilbetadex foi associado a ototoxicidade em estudos com animais (ver secção 5.3), e foram observados casos de deficiência auditiva em estudos noutros contextos clínicos. Foram observados casos de deficiência auditiva em níveis de exposição ao hidroxipropilbetadex comparáveis ao intervalo mais elevado de doses recomendadas de Agilus. Na maioria dos casos, a deficiência auditiva foi transitória e de gravidade ligeira a moderada. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de Agilus (superiores a 10 mg/kg), o diagnóstico deve ser reavaliado (ver secção 4.2).

O risco potencial de deficiência auditiva pode ser uma preocupação em particular em doentes com risco acrescido de perda de audição, por exemplo, infeções recorrentes/crónicas do ouvido.

Prevê-se que a exposição ao hidroxipropilbetadex de Agilus seja mais elevada em doentes com compromisso renal. Os riscos potenciais associados ao hidroxipropilbetadex podem ser mais elevados nestes doentes.

Sódio

Este medicamento contém 6,9 mg de sódio por frasco, o que equivale a 0,345% da dose máxima diária recomendada pela Organização Mundial de Saúde de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Relatos de casos isolados e estudos em animais indicam uma interação entre o dantroleno e os bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamilo e o diltiazem, sob a forma de insuficiência cardíaca. A utilização concomitante de Agilus e bloqueadores dos canais de cálcio não é recomendada (ver secção 4.4).

A administração concomitante de Agilus com relaxantes musculares não despolarizantes, como o vecurónio, pode aumentar o seu efeito.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de dantroleno em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Foi notificada atonia uterina pós-parto após terapêutica com dantroleno intravenoso. Foi também descrito o risco de síndrome do bebé hipotónico em recém-nascidos quando o dantroleno intravenoso foi administrado à mãe durante a cesariana. O dantroleno atravessa a placenta e só deve

ser utilizado durante a gravidez quando os potenciais benefícios superam os possíveis riscos para a mãe e para o bebê.

Amamentação

Não existe informação disponível sobre a utilização de dantroleno durante a amamentação. De acordo com o seu perfil de segurança, não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes, uma vez que o dantroleno é excretado no leite materno. Por conseguinte, a amamentação deve ser descontinuada durante a administração de Agilus. Com base na semivida de eliminação do dantroleno, a amamentação pode ser reiniciada 60 horas após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre os efeitos do dantroleno na fertilidade em seres humanos. Nos estudos em animais, não foram observados efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Agilus sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis, uma vez que pode provocar fraqueza dos músculos esqueléticos, tonturas e vertigens. Uma vez que alguns destes sintomas podem persistir até 48 horas, os doentes não podem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Agilus é um relaxante muscular dos músculos esqueléticos. O acontecimento adverso mais frequentemente notificado na administração intravenosa de dantroleno é a fraqueza dos músculos esqueléticos e está relacionado com este modo de ação.

As reações adversas observadas estão relacionadas com o dantroleno e as suas formulações para utilização aguda, por via intravenosa, e para utilização crónica, por via oral. Algumas das reações adversas indicadas podem também ser observadas como resultado de uma crise de hipertermia maligna subjacente. As reações adversas são apresentadas a seguir, de acordo com as classes de sistemas de órgãos e frequência.

As frequências são definidas de acordo com:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

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

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Muito raros ($< 1/10\ 000$)

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

Tabela 2: Lista de reações adversas a medicamentos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas a medicamentos
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Hipersensibilidade, reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição ^a	Desconhecida	Hipercalemia
Doenças do sistema nervoso	Desconhecida	Tonturas, sonolência, convulsões, disartria, cefaleias
Afeções oculares	Desconhecida	Deficiência visual
Cardiopatias ^a	Desconhecida	Insuficiência cardíaca, bradicardia, taquicardia
Vasculopatias	Desconhecida	Tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Desconhecida	Insuficiência respiratória, depressão respiratória
Doenças gastrointestinais	Desconhecida	Dor abdominal, náusea, vômitos, hemorragia gastrointestinal, diarreia, disfagia

Afeções hepatobiliares	Desconhecida	Icterícia ^b , hepatite ^b , função hepática anormal, insuficiência hepática incluindo resultado fatal ^b , doenças hepáticas idiossincráticas ou de hipersensibilidade
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecida	Urticária, eritema, hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecida	Fraqueza muscular, fadiga muscular
Doenças renais e urinárias ^a	Desconhecida	Cristalúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecida	Hipotonismo uterino
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecida	Fadiga, reação no local de administração, astenia

^aEstas reações adversas foram observadas em estudos não clínicos.

^bEstas reações adversas foram observadas com o tratamento oral crónico.

População pediátrica

Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas nas crianças sejam os mesmos que nos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A hipertermia maligna é uma situação de emergência em que pode ser necessária a injeção rápida de uma dose elevada de Agilus (ver secção 4.2).

O dantroleno atua como um relaxante muscular. Pode ocorrer fraqueza muscular grave com uma consequente depressão respiratória. Por conseguinte, em caso de sobredosagem acidental, devem ser adotadas medidas sintomáticas e gerais de suporte.

Desconhece-se o valor da diálise na sobredosagem de dantroleno. Não existe um antídoto específico para o dantroleno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: relaxantes musculares, agentes de ação direta, código ATC: M03CA01.

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O dantroleno é um relaxante dos músculos esqueléticos que se liga ao recetor-1 da rianodina (RYR1), suprimindo a libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático (RS). O dantroleno tem pouco ou nenhum efeito sobre a contração do músculo cardíaco, exceto possivelmente em doses mais elevadas. Foi observado um efeito depressor inconsistente e transitório nos músculos lisos gastrointestinais no caso de doses intravenosas elevadas.

O RYR1 atua como um canal de iões de cálcio (Ca²⁺) que reside no RS do músculo esquelético e que, quando ativado, leva à contração muscular. Em indivíduos suscetíveis à hipertermia maligna, a função

do RYR1 é perturbada por estímulos, como os anestésicos voláteis e/ou a succinilcolina, e não repolariza, levando a uma libertação desregulada de Ca^{2+} do RS. A conseqüente subida do Ca^{2+} sarcoplasmático provoca uma contração muscular sustentada e uma estimulação excessiva do metabolismo aeróbio e anaeróbio, que resulta num aumento do consumo de oxigénio e de trifosfato de adenosina, numa acidose metabólica e na geração de calor, o que, em conjunto, estabelece um estado hipermetabólico e provoca hipertermia. O dantroleno liga-se ao RYR1 e estabiliza o seu estado de repouso, suprimindo, assim, a libertação de Ca^{2+} do RS e interrompendo a cadeia metabólica. A terapia com dantroleno só pode funcionar quando o Ca^{2+} ainda não foi totalmente esvaziado do RS, ou seja, o dantroleno deve ser utilizado o mais cedo possível, desde que a perfusão muscular ainda esteja adequadamente assegurada.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do dantroleno está bem estabelecida. A avaliação dos riscos conhecidos e potenciais do dantroleno intravenoso baseia-se igualmente nos dados de exposição pós-comercialização. Estudos publicados em voluntários saudáveis fornecem dados de segurança de suporte.

Em indivíduos saudáveis conscientes (n = 12), verificou-se que a depressão da tensão de contração muscular se estabilizava em 2-3 minutos após a repetição do bólus intravenoso de 0,1 mg/kg de dantroleno de 5 em 5 minutos. Não houve recuperação antes da dose seguinte. Foi demonstrado que uma dose de 2,5 mg/kg produz uma resposta máxima à dose no músculo.

Não foram efetuados estudos clínicos de eficácia e segurança do Agilus. Foi efetuado um estudo de biodisponibilidade relativa de duas partes, parcialmente aleatório, aberto, de dose única, de Agilus contra 20 mg de dantroleno intravenoso em voluntários adultos saudáveis (n = 21). Os acontecimentos adversos notificados no estudo para ambos os medicamentos foram consistentes com o mecanismo de ação conhecido do dantroleno como relaxante muscular dos músculos esqueléticos e com a literatura anterior.

Em séries de casos publicadas, a administração mais rápida de dantroleno está correlacionada com melhores resultados. No estudo de biodisponibilidade relativa, o tempo médio necessário para reconstituir 1 frasco de Agilus (120 mg) e 1 frasco de 20 mg de dantroleno intravenoso foi de 50 segundos e 90 segundos, respetivamente.

Num estudo de simulação laboratorial do processo global de preparação/administração de frascos, os tempos médios necessários para preparar e administrar 1 frasco de Agilus (120 mg) e 1 frasco de 20 mg de dantroleno intravenoso foram os seguintes:

- Cânula para adultos: 1 minuto e 53 segundos, e 3 minutos, respetivamente
- Cânula pediátrica: 1 minuto e 57 segundos, e 4 minutos e 2 segundos, respetivamente

Estima-se que a recrudescência ocorra em 10-15% dos doentes com hipertermia maligna e é mais provável que ocorra em casos graves em que são necessárias doses mais elevadas de dantroleno para controlar a reação inicial.

Num exame retrospectivo e análise de estudos de casos contendo dados adequados entre 1979 e 2020, 116 doentes adultos (18 anos ou mais) receberam dantroleno como tratamento para a hipertermia maligna. Entre estes doentes, 112 (97%) sobreviveram. A dose terapêutica mediana administrada foi de 2,4 mg/kg e, na maioria dos doentes (58%), uma dose terapêutica de 2,5 mg/kg foi suficiente para resolver um episódio de hipertermia maligna (HM). Em 87% dos doentes, as doses terapêuticas não excederam os 5 mg/kg e, em 95% dos doentes, as doses não excederam os 10 mg/kg.

População pediátrica

Numa revisão retrospectiva e análise de estudos de casos contendo dados adequados entre 1979 e 2020, 91 doentes pediátricos (com idades compreendidas entre < 1 mês até aos 18 anos) receberam dantroleno como tratamento para a hipertermia maligna. Entre estes doentes, 87 (96%) sobreviveram.

A dose terapêutica mediana administrada foi semelhante para todos os grupos pediátricos, entre 2 a 3 mg/kg e, na maioria dos doentes (59%), uma dose terapêutica de 2,5 mg/kg foi suficiente para resolver um episódio de HM. Em 89% dos doentes, as doses terapêuticas não excederam os 5 mg/kg e, em 98% dos doentes, as doses não excederam os 10 mg/kg.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em indivíduos saudáveis conscientes (n = 12), foi registada uma concentração máxima no sangue total (C_{max}) de 4,2 mcg/ml após 2,4 mg/kg de dantroleno intravenoso, bloqueando até 75% da contração dos músculos esqueléticos. Em doentes com hipertermia maligna suspeita ou comprovada (n = 6) que receberam tratamento profilático com dantroleno 2,5 mg/kg por via intravenosa, os valores de C_{max} comunicados variaram entre 4,3 e 6,5 mcg/ml.

Distribuição

O dantroleno liga-se reversivelmente à albumina plasmática. No plasma humano *in vitro* numa concentração de 6 mcg/ml de Agilus, a ligação do dantroleno às proteínas plasmáticas foi de 94,9%. Após uma dose intravenosa única de 120 mg de Agilus em voluntários saudáveis, o volume de distribuição foi de 49,2 l.

Biotransformação

O metabolismo no fígado ocorre através de enzimas microssomais, tanto através da 5-hidroxilação no anel de hidantoína como através da redução do grupo nitro a amina com subsequente acetilação. O 5-hidroxi-dantroleno tem uma atividade semelhante à da substância original, ao passo que o acetamino-dantroleno não tem qualquer efeito relaxante muscular.

Eliminação

Num estudo clínico realizado em voluntários saudáveis com Agilus, a semivida de eliminação ($t_{1/2}$) para dantroleno foi entre 9 a 11 horas após doses intravenosas únicas de 60 e 120 mg.

A excreção é principalmente renal e biliar, sendo que a excreção renal ocorre, mesmo em caso de utilização prolongada, numa proporção de 79% de 5-hidroxi-dantroleno, 17% de acetilamino-dantroleno e 1 a 4% de dantroleno inalterado. A depuração renal (5-OH-dantroleno) é de 1,8 a 7,8 l/h.

População pediátrica

O perfil farmacocinético do dantroleno, registado num estudo clínico em crianças com uma dose de 2,4 mg/kg, foi semelhante ao observado em adultos. O $t_{1/2}$ foi de cerca de 10 horas em crianças (n = 10) entre os 2 e os 7 anos de idade com marcação para uma pequena cirurgia eletiva. Não foram identificados problemas de segurança específicos na população pediátrica (qualquer grupo etário) em comparação com a população adulta.

Hidroxi-propilbetadex

O hidroxi-propilbetadex, um componente do Agilus, é eliminado inalterado por filtração renal, com uma semivida curta, de 1 a 2 horas, registada em doentes com função renal normal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade subaguda e crónica

Foi realizado um estudo de dose repetida de 14 dias com Agilus intravenoso no rato com doses de 2,5 mg/kg/dia (73,5 mg/kg/dia de hidroxi-propilbetadex e 8,3 mg/kg/dia de PEG 3350) e de 10 mg/kg/dia (294,2 mg/kg/dia de hidroxi-propilbetadex e 33 mg/kg/dia de PEG 3350). A dose de nível

sem efeitos adversos (NOAEL) foi de 2,5 mg/kg/dia para o Agilus (dose humana equivalente para o dantroleno 0,4 mg/kg/dia). Foram observados efeitos nos rins com a administração repetida no grupo de tratamento de 10 mg/kg/dia (dose humana equivalente para o dantroleno 1,6 mg/kg/dia), bem como no grupo de controle que recebeu o mesmo volume de excipientes. Assim, os efeitos renais estavam relacionados com a toxicidade conhecida do hidroxipropilbetadex nas células epiteliais tubulares renais vacuoladas em ratos machos e fêmeas e com o aumento da incidência de macrófagos alveolares vacuolados em ratos machos, mas eram de baixo grau. Estes efeitos são consistentes com um efeito de classe reversível bem estabelecido associado à utilização do excipiente hidroxipropilbetadex quando administrado cronicamente a roedores. Não foram investigadas funções auditivas/ototoxicidade neste estudo.

Em estudos de toxicidade crônica com ratos, cães e macacos, a administração oral de dantroleno superior a 30 mg/kg/dia (dose humana equivalente a 4,8, 16,7 e 9,7 mg/kg/dia, respectivamente) durante 12 meses, levou a uma redução do crescimento ou do aumento de peso corporal. Foram observados efeitos hepatotóxicos e possivelmente obstrução renal, que foram reversíveis. A relevância destes resultados para a utilização intravenosa aguda do dantroleno no tratamento da hipertermia maligna em seres humanos não foi determinada.

Mutagenicidade

O dantroleno produziu resultados positivos no teste de Ames *S. typhimurium* tanto na presença como na ausência de um sistema de metabolização hepática.

Carcinogenicidade

Doses dietéticas de dantroleno sódico em ratos nas doses de 15, 30 e 60 mg/kg/dia (dose humana equivalente a 2,4, 4,8 e 9,7 mg/kg/dia, respectivamente) durante um período máximo de 18 meses resultaram num aumento das neoplasias linfáticas hepáticas benignas na dose mais elevada e, apenas nas fêmeas, num aumento dos tumores mamários.

Num estudo de 30 meses em ratos Sprague-Dawley alimentados com dantroleno, a dose mais elevada produziu uma diminuição no tempo de aparecimento de neoplasias mamárias. Os ratos fêmeas, na dose mais elevada, apresentaram um aumento da incidência de linfangiomas hepáticos e angiosarcomas hepáticos.

Num estudo de 30 meses em ratos Fischer-344, foi observada uma redução relacionada com a dose no tempo de aparecimento de tumores mamários e testiculares.

Desconhece-se a relevância destes dados para a utilização a curto prazo do dantroleno intravenoso no tratamento da hipertermia maligna em seres humanos.

Toxicologia da reprodução

Em ratos adultos machos e fêmeas e em coelhas grávidas, as formulações orais de dantroleno até uma dose oral alcançada de 45 mg/kg/dia (dose humana equivalente a 7,3 e 14,5 mg/kg/dia, respectivamente) não tiveram quaisquer efeitos adversos na fertilidade dos ratos ou na capacidade reprodutiva geral, mas em coelhas grávidas, 45 mg/kg/dia nos dias de gestação 6 a 18 levaram a um aumento da formação de costelas supranumerárias unilaterais ou bilaterais nos láparos.

Hidroxipropilbetadex

Existem evidências de ototoxicidade induzida pelo hidroxipropilbetadex em várias espécies não clínicas após dose subcutânea única e repetida. Em ratos (a espécie mais sensível à ototoxicidade do hidroxipropilbetadex), uma dose de 2000 mg/kg está próxima da dose crítica para indução de perda auditiva significativa e danos cocleares após administração subcutânea. Doses superiores a 2000 mg/kg causam danos significativos nas células ciliadas e anulam completamente as emissões otoacústicas do produto de distorção, ao passo que doses inferiores têm relativamente pouco efeito nas medidas funcionais e estruturais. Em estudos na literatura, não foi notificada ototoxicidade com 500 a

1000 mg/kg em ratos. A relevância destes resultados para a exposição humana ao hidroxipropilbetadex não é clara.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidroxipropilbetadex
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir

3 anos.

Após reconstituição

A solução reconstituída deve ser utilizada no prazo de 24 horas.

A solução reconstituída tem de ser protegida da luz. Não conservar acima de 25 °C e não refrigerar.

A estabilidade química e física durante a utilização após a reconstituição foi demonstrada durante 24 horas a 25 °C.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 24 horas a 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O frasco por abrir não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de Tipo I com uma rolha de borracha e um vedante.

Embalagens de 6 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco deve ser reconstituído adicionando 20 ml de água para injetável e agitando durante aproximadamente 1 minuto, antes de inspecionar quanto à presença de partículas. Poderá ser

necessário agitar novamente. A solução reconstituída deve apresentar uma cor amarelo-alaranjada e não deve conter partículas. O volume de solução num frasco reconstituído é de 22,6 ml.

A solução Agilus reconstituída não pode ser misturada com outras soluções ou administrada através do mesmo acesso venoso (ver secção 6.2).

Deve evitar-se o derrame da solução na pele. Se a solução entrar em contacto com a pele, tem de ser removida com água suficiente (ver secção 4.4).

Este medicamento destina-se a uma única utilização e qualquer solução reconstituída residual deve ser eliminada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdão
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório de atualização de segurança periódico para o produto no prazo de 6 meses após a autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Agilus 120 mg pó para solução injetável
dantroleno sódico hemiheptahidratado

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 120 mg de dantroleno sódico hemiheptahidratado.
Após reconstituição, cada ml de solução contém 5,3 mg de dantroleno sódico hemiheptahidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: hidroxipropilbetadex, macrogol (E1521).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável

6 frascos para injetáveis

10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização intravenosa após reconstituição.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Eliminar qualquer solução reconstituída residual.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco por abrir dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
A solução reconstituída tem de ser protegida da luz. Não conservar acima de 25 °C e não refrigerar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Agilus 120 mg pó para solução injetável
dantroleno sódico hemiheptahidratado

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 120 mg de dantroleno sódico hemiheptahidratado.
Após reconstituição, cada ml de solução contém 5,3 mg de dantroleno sódico hemiheptahidratado.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém: hidroxipropilbetadex, macrogol (E1521).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução injetável.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização intravenosa após reconstituição.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Eliminar qualquer solução reconstituída residual.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco por abrir dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
A solução reconstituída tem de ser protegida da luz. Não conservar acima de 25 °C e não refrigerar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Não aplicável.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Agilus 120 mg pó para solução injetável dantroleno sódico hemiheptahidratado

Leia com atenção todo este folheto, pois contém informação importante para si. Este medicamento é utilizado em situações de emergência e o médico terá decidido que necessita dele.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Agilus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Agilus
3. Como utilizar Agilus
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Agilus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Agilus e para que é utilizado

Agilus contém dantroleno sódico. É um tipo de medicamento denominado relaxante muscular de ação direta. Liga-se a um alvo no interior das células musculares e ajuda os músculos do corpo a relaxar quando ficam sobreestimulados.

Agilus é utilizado para o tratamento da hipertermia maligna em adultos e crianças de todas as idades, em combinação com outras medidas de suporte. A hipertermia maligna é uma situação de emergência com risco de vida em que os músculos esqueléticos do corpo são sobreestimulados e não conseguem descontrair. Isto pode provocar um aumento muito rápido da temperatura corporal e/ou uma acumulação de produtos residuais no organismo (acidose metabólica), o que pode impedir que os órgãos vitais funcionem corretamente.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Agilus

Não utilize Agilus

- se tem alergia ao dantroleno sódico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

É provável que lhe seja administrado este medicamento antes de ler este folheto.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se:

- está atualmente a tomar medicamentos para a tensão arterial alta ou para a angina chamados de “bloqueadores dos canais de cálcio”. Estes medicamentos quando tomados em simultâneo com Agilus podem aumentar a quantidade de potássio no sangue, o que pode causar ritmos cardíacos irregulares ou incapacidade de mover alguns dos músculos.
- se pensa que foi derramado algum medicamento na sua pele, tem que lavar com água.

Foram observadas lesões hepáticas em doentes expostos ao uso oral prolongado de dantroleno sódico. Informe o seu médico se pensa que tem sintomas de danos no fígado (por exemplo, se a sua pele e olhos parecem amarelados ou se tem dores e inchaço abdominal).

Outros medicamentos e Agilus

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os seguintes medicamentos podem afetar o modo de atuação do Agilus ou o Agilus pode afetar o modo de atuação destes:

- medicamentos para a tensão arterial alta e para a angina chamados “bloqueadores dos canais de cálcio”, como o verapamilo ou o diltiazem, podem resultar em insuficiência cardíaca se forem administrados ao mesmo tempo que o Agilus. (ver as Advertências e precauções).
- relaxantes musculares, como o vecurónio, podem aumentar o efeito de relaxante muscular do Agilus se forem administrados em simultâneo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro, se possível, antes de tomar este medicamento.

Gravidez

O Agilus não deve ser utilizado em caso de gravidez, exceto se for considerado necessário. Depois de lhe ter sido administrado Agilus, os músculos do seu útero podem enfraquecer. Se receber Agilus durante uma cesariana, o seu bebé recém-nascido pode ter fraqueza muscular.

Amamentação

Não deve amamentar enquanto estiver a receber Agilus, ou durante 60 horas após a última dose. Informe o seu médico se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Depois de lhe ter sido administrado Agilus, os músculos das suas mãos e pernas podem ficar fracos, e pode também sentir tonturas ou vertigens. Estes efeitos podem durar até 48 horas após a administração de Agilus. Não conduza nem utilize máquinas durante este período.

Agilus contém ciclodextrina e sódio

Este medicamento contém 3530 mg de hidroxipropilbetadex (uma ciclodextrina) em cada frasco, o que equivale a 156,2 mg/ml na solução reconstituída.

Informe o seu médico se já teve problemas de audição no passado, por exemplo, se tem tendência para infeções nos ouvidos. Foram observados casos de deficiência auditiva em doentes a receber hidroxipropilbetadex para outras condições, em doses mais elevadas do que as recomendadas para Agilus. Esta deficiência auditiva é, geralmente, de curta duração e moderada. Nos doentes que necessitam de doses elevadas de Agilus (superiores a 10 mg/kg), o tratamento será reavaliado devido a este risco.

O risco potencial associado a hidroxipropilbetadex pode ser aumentado se os seus rins não estiverem a funcionar corretamente.

Este medicamento contém 6,9 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha) em cada frasco. Isto é o equivalente a 0,5% da dose máxima diária recomendada de sódio para um adulto.

3. Como utilizar Agilus

Esta injeção é-lhe administrada por um profissional de saúde, numa veia. A dose de Agilus que lhe é administrada depende do seu peso corporal. A dose será repetida de 10 em 10 minutos até os sintomas melhorarem. Se os sintomas não melhorarem depois de receber o medicamento, o médico pode voltar a examinar o seu diagnóstico e considerar tratamentos alternativos. Se tiver uma recaída, o seu profissional de saúde voltará a injetar-lhe Agilus.

Se lhe tiverem administrado demasiado Agilus

Se tiver recebido mais Agilus do que deveria, podem ocorrer efeitos indesejáveis. Pode ocorrer uma fraqueza muscular grave, que pode afetar a respiração. O seu médico irá acompanhá-lo de perto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Foram observados os seguintes efeitos indesejáveis com a substância ativa do Agilus.

Desconhece-se a frequência dos seguintes efeitos indesejáveis (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Efeitos indesejáveis graves – o seu médico deixará de lhe dar Agilus imediatamente

- reação alérgica súbita e grave com dificuldade respiratória, inchaço, tonturas, batimentos cardíacos acelerados, suores e perda de consciência (reação anafilática)

Outros efeitos indesejáveis

Foram observados os seguintes efeitos indesejáveis com a substância ativa do Agilus:

- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- níveis elevados de potássio no sangue (hipercalemia), que podem provocar cansaço, fraqueza muscular, sensação de enjoo e perturbações do ritmo cardíaco
- tonturas, sonolência, convulsão, dificuldade em falar (disartria), dor de cabeça
- alteração da visão
- insuficiência cardíaca, batimento cardíaco lento (bradicardia), batimento cardíaco rápido (taquicardia)
- inflamação numa veia que provoca um coágulo de sangue e um bloqueio (tromboflebite)
- dificuldade em respirar (insuficiência respiratória), respiração demasiado lenta e pouco profunda (depressão respiratória)
- dor na barriga (dor abdominal), náuseas (sensação de enjoo), vômitos, hemorragia no intestino e no estômago com sintomas de sangue nas fezes ou no vômito (hemorragia gastrointestinal) diarreia, dificuldade em engolir (disfagia)
- olhos e pele amarelos (icterícia)*, inflamação do fígado (hepatite)*, insuficiência hepática que pode ser fatal*, alterações nas análises sanguíneas da função hepática, doença hepática de causa desconhecida ou reação alérgica
- erupção na pele com comichão (urticária), vermelhidão da pele (eritema), transpiração excessiva (hiperidrose)
- fraqueza muscular, músculos cansados
- partículas de cristais na urina (cristalúria)

- contrações fracas durante o parto (hipotonismo uterino)
- sensação de cansaço (fadiga), fraqueza geral (astenia), reações no local da injeção

*Estes efeitos indesejáveis foram observados em situações em que o tratamento com dantroleno foi administrado por via oral durante um longo período de tempo.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Agilus

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento será conservado no hospital e estas instruções destinam-se apenas ao pessoal de saúde.

Frasco por abrir: não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter o frasco dentro da embalagem original para proteger da luz.

Solução reconstituída: Utilizar no prazo de 24 horas. A solução reconstituída tem de ser protegida da luz. Não conservar acima de 25 °C e não refrigerar.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior dos frascos após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Apenas para utilização única. Eliminar qualquer solução reconstituída residual.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Agilus

A substância ativa é dantroleno sódico hemiheptahidratado.

Um frasco para injectáveis contém 120 mg de dantroleno sódico hemiheptahidratado. Após reconstituição com 20 ml de água para preparações injetáveis, cada mililitro de solução contém 5,3 mg de dantroleno sódico hemiheptahidratado.

Os outros componentes são o hidroxipropilbetadex (uma ciclodextrina) e o macrogol (E1521). Ver a secção 2 “Agilus contém ciclodextrina e sódio”.

Qual o aspeto de Agilus e conteúdo da embalagem

Frasco para injetáveis de vidro, com rolha de borracha e vedante, contendo 120 mg de pó amarelo-alaranjado para solução injetável.

Embalagem de 6 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdão
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Posologia e modo de administração

O tratamento com Agilus deve ser iniciado assim que se suspeite de uma crise de hipertermia maligna, isto é, caracteristicamente apresentando-se com rigidez muscular, acidose metabólica e/ou aumento rápido da temperatura corporal.

Posologia

O Agilus deve ser administrado rapidamente por injeção intravenosa numa dose inicial de 2,5 mg/kg de peso corporal em doentes adultos e pediátricos.

Enquanto persistirem os principais sintomas clínicos de taquicardia, hipoventilação, hiperacidez sustentada (é necessária a monitorização do pH e da pressão parcial de dióxido de carbono [pCO₂]) e hipertermia, deve ser repetida uma injeção em bólus de 2,5 mg/kg de 10 em 10 minutos até à melhoria das anomalias fisiológicas e metabólicas. Se se considerar uma dose cumulativa de 10 mg/kg ou superior, o diagnóstico de hipertermia maligna deve ser reexaminado.

A tabela a seguir apresenta exemplos de posologia com base no número de frascos necessários para a dose inicial de 2,5 mg/kg, exigida imediatamente por injeção rápida:

Tabela 1: Exemplos de posologia

Exemplos de posologia por peso corporal para atingir uma dose inicial de 2,5 mg/kg para adultos e crianças				
Número de frascos a preparar ^a	Intervalo de peso corporal	Exemplo de recomendação posológica		
		Peso corporal	Dose a administrar	Volume a administrar ^a
1	Até 48 kg	3 kg	7,5 mg	1,4 ml
		6 kg	15 mg	2,8 ml
		12 kg	30 mg	5,6 ml
		24 kg	60 mg	11,3 ml
		48 kg	120 mg	22,6 ml
2	De 49 kg a 96 kg	72 kg	180 mg	33,9 ml
		96 kg	240 mg	45,2 ml
3	A partir de 97 kg	120 kg	300 mg	56,5 ml
		144 kg ^b	300 mg ^b	56,5 ml

^aO volume total de um frasco reconstituído é de 22,6 ml.

^bPara todos os pesos corporais, a dose inicial e quaisquer doses repetidas não devem exceder 300 mg, equivalente a 2,5 frascos.

Tratamento da recrudescência (recorrência)

É de notar que as características hipermetabólicas da hipertermia maligna podem reaparecer nas primeiras 24 horas após a resolução inicial. Se ocorrer uma recrudescência, o Agilus deve ser readministrado numa dose de 2,5 mg/kg de 10 em 10 minutos até que os sinais de hipertermia maligna voltem a regredir. As mesmas considerações relativas à monitorização das anomalias metabólicas e à titulação das doses num episódio inicial aplicam-se ao tratamento da recrudescência.

População pediátrica

Não é necessário ajuste da dose.

Modo de administração

Para via intravenosa.

Precauções especiais de conservação, preparação e manuseamento

Preparação

Cada frasco deve ser reconstituído adicionando 20 ml de água para injetável e agitando durante aproximadamente 1 minuto, antes de inspecionar quanto à presença de partículas. Poderá ser necessário agitar novamente. A solução reconstituída deve apresentar uma cor amarelo-alaranjada e não deve conter partículas. O volume de solução num frasco reconstituído é de 22,6 ml.

A estabilidade química e física durante a utilização após a reconstituição foi demonstrada durante 24 horas a 25 °C. De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura/reconstituição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 24 horas a 25 °C.

Conservação

O frasco por abrir não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

A solução reconstituída deve ser protegida da luz. Não conservar acima de 25 °C e não refrigerar.

Manuseamento

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

A solução Agilus reconstituída não pode ser misturada com outras soluções ou administrada através do mesmo acesso venoso.

Deve evitar-se o derrame da solução na pele. Se a solução entrar em contacto com a pele, tem de ser removida com água suficiente.

Este medicamento destina-se a uma única utilização e qualquer solução reconstituída residual deve ser eliminada. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.