

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Agilus 120 mg polvo para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 120 mg de dantroleno sódico hemiheptahidrato.

Tras la reconstitución con 20 ml de agua para solución inyectable, cada mililitro de solución contiene 5,3 mg de dantroleno sódico hemiheptahidrato.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 3 530 mg de hidroxipropil betadex y 6,9 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable

Polvo liofilizado amarillo-anaranjado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Agilus está indicado para el tratamiento de la hipertermia maligna en adultos y niños de todas las edades, en combinación con medidas de apoyo adecuadas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Agilus debe iniciarse tan pronto como se sospeche una crisis de hipertermia maligna, esto es, presentación característica de rigidez muscular, acidosis metabólica y/o aumento rápido de la temperatura corporal.

Posología

Agilus debe administrarse rápidamente mediante una inyección intravenosa con una dosis inicial de 2,5 mg/kg de peso corporal en pacientes adultos y pediátricos.

Mientras persistan los principales síntomas clínicos de taquicardia, hipoventilación, hiperacidez sostenida [se requiere la monitorización del pH y de la presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂)] e hipertermia, se debe repetir una inyección en bolo de 2,5 mg/kg cada 10 minutos hasta que mejoren las anomalías fisiológicas y metabólicas (ver sección 5.1). Si se está considerando una dosis acumulada de 10 mg/kg o superior, debe volver a examinarse el diagnóstico de hipertermia maligna.

La siguiente tabla muestra cómo dosificar según los viales que se necesitan para la inyección rápida de la dosis inicial de 2,5 mg/kg:

Tabla 1. Ejemplos de dosificación

Ejemplos de dosificación según el peso corporal para alcanzar una dosis de carga de 2,5 mg/kg tanto en adultos como en niños				
Número de viales a preparar^a	Intervalo de peso corporal	Dosis recomendada de ejemplo		
		Peso corporal	Dosis para administrar	Volumen a administrar^a
1	Hasta 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

^aEl volumen total de un vial reconstituido es de 22,6 ml.

^bPara todos los pesos corporales, la dosis inicial y cualquier dosis repetida no debe superar los 300 mg, equivalente a 2,5 viales.

Tratamiento del recrudescimiento (recidiva)

Cabe señalar que la respuesta hipermetabólica asociada a la hipertermia maligna puede reaparecer en las primeras 24 horas. Si se produce un recrudescimiento, se debe volver a administrar una dosis de Agilus de 2,5 mg/kg cada 10 minutos hasta que los signos de hipertermia maligna vuelvan a remitir. Las consideraciones que se aplican al seguimiento de las anomalías metabólicas y el ajuste de las dosis en un episodio inicial se aplican también al tratamiento del recrudescimiento.

Población pediátrica

No es necesario ajustar la dosis.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Cada vial debe prepararse añadiendo 20 ml de agua para solución inyectable y agitando el vial hasta que se disuelva la solución. Agilus reconstituido es una solución de color amarillo-anaranjado con un volumen final de 22,6 ml.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de Agilus en el tratamiento de crisis de hipertermia maligna no sustituye a otras medidas de apoyo, que deben continuarse individualmente en sus diversas formas.

Debe extremarse la precaución en caso de que aparezcan síntomas de hiperpotasemia (parálisis muscular, alteraciones en el electrocardiograma, arritmias bradicárdicas) o en casos de hiperpotasemia preexistente (insuficiencia renal, intoxicación digitálica, etc.), ya que se ha demostrado un aumento del potasio sérico en estudios con animales como resultado de la administración conjunta de dantroleno

con verapamilo. No se recomienda el uso concomitante de Agilus con antagonistas del calcio (ver sección 4.5).

Agilus se administra únicamente por vía intravenosa. Debido al elevado pH de la solución (pH 9,5), debe evitarse la inyección extravascular, ya que puede provocar necrosis tisular. Debido al riesgo de oclusión vascular, deben evitarse las inyecciones intraarteriales.

Debe evitarse el vertido de la solución sobre la piel. Si la solución entrara en contacto con la piel, debe eliminarse con abundante agua (ver sección 6.6).

Durante el tratamiento con dantroleno puede producirse daño hepático. Esto se ha observado durante la administración oral prolongada y puede tener un desenlace mortal.

Excipientes

Hidroxiopropil betadex

Agilus contiene 3 530 mg de hidroxipropil betadex (una ciclodextrina) en cada vial, que equivale a 156,2 mg/ml en la solución reconstituida. Hidroxipropil betadex aumenta la solubilidad del dantroleno y, por lo tanto, reduce el tiempo de preparación y el volumen de líquido.

Hidroxipropil betadex se ha asociado a ototoxicidad en estudios con animales (ver sección 5.3); y se han observado casos de hipoacusia en estudios realizados en otros contextos clínicos. Se han observado casos de hipoacusia con niveles de exposición a hidroxipropil betadex comparables al intervalo más alto de dosis recomendadas de Agilus. En la mayoría de los casos, la hipoacusia ha sido transitoria y de gravedad leve a moderada. En pacientes que requieren dosis altas de Agilus (superiores a 10 mg/kg), se debe reevaluar el diagnóstico (ver sección 4.2).

El posible riesgo de hipoacusia puede ser motivo de especial preocupación en los pacientes con mayor riesgo de pérdida auditiva, por ejemplo, con infecciones auditivas recurrentes o crónicas.

Se espera que la exposición a hidroxipropil betadex de Agilus sea mayor en pacientes con insuficiencia renal. Los posibles riesgos asociados al hidroxipropil betadex pueden ser mayores en estos pacientes.

Sodio

Este medicamento contiene 6,9 mg de sodio en cada vial, equivalente al 0,345 % de la ingesta diaria máxima recomendada para adultos por la Organización Mundial de la Salud de 2 g de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los informes de casos aislados y estudios en animales indican la existencia de una interacción entre el dantroleno y los antagonistas del calcio, como verapamilo y diltiazem, en forma de insuficiencia cardíaca. No se recomienda el uso concomitante de Agilus con antagonistas del calcio (ver sección 4.4).

La administración concomitante de Agilus con relajantes musculares no despolarizantes, como el vecuronio, puede potenciar su efecto.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de dantroleno en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se ha notificado atonía uterina puerperal después del tratamiento con dantroleno

intravenoso. También se ha descrito el riesgo de síndrome del recién nacido hipotónico cuando se administró dantroleno intravenoso a la madre durante una cesárea. El dantroleno atraviesa la placenta y solo debe utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos para la madre y el niño.

Lactancia

No se dispone de información sobre el uso de dantroleno durante la lactancia. Según su perfil de seguridad, no se puede excluir el riesgo para los lactantes, dado que el dantroleno se excreta en la leche materna. Por tanto, durante la administración de Agilus debe interrumpirse la lactancia. En función de la semivida de eliminación del dantroleno, la lactancia puede reanudarse 60 horas después de la última administración.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos del dantroleno en la fertilidad en seres humanos. En los estudios realizados con animales no se han observado acontecimientos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Agilus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante, ya que puede provocar debilidad del músculo esquelético y mareo. Dado que algunos de estos síntomas pueden persistir hasta 48 horas, los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Agilus es un relajante del músculo esquelético. La reacción adversa notificada con más frecuencia de la administración intravenosa de dantroleno, la debilidad del músculo esquelético, está relacionada con este mecanismo de acción.

Las reacciones adversas observadas están relacionadas con el dantroleno y sus formulaciones para uso intravenoso agudo y para uso oral prolongado. Algunas de las reacciones adversas enumeradas también pueden observarse como consecuencia de la crisis de hipertermia maligna subyacente. A continuación, se indican las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia no conocida: la frecuencia no pudo estimarse a partir de los datos disponibles.

Tabla 2: Lista de reacciones adversas al fármaco

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas al fármaco
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición ^a	Frecuencia no conocida	Hiperpotasemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia no conocida	Mareo, somnolencia, convulsiones, disartria, cefalea
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Deficiencia visual

Trastornos cardíacos ^a	Frecuencia no conocida	Insuficiencia cardíaca, bradicardia, taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuencia no conocida	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Insuficiencia respiratoria, depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, disfagia
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Ictericia ^b , hepatitis ^b , función hepática anormal, insuficiencia hepática con desenlace mortal ^b , hepatopatía idiosincrásica o de hipersensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuencia no conocida	Urticaria, eritema, hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuencia no conocida	Debilidad muscular, fatiga muscular
Trastornos renales y urinarios ^a	Frecuencia no conocida	Cristaluria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Hipotonía uterina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Fatiga, reacción en el lugar de administración, astenia

^aEstas reacciones adversas se han observado en estudios no clínicos.

^bEstas reacciones adversas se han observado con el tratamiento oral prolongado.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean los mismos que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La hipertermia maligna es una situación de urgencia en la que puede ser necesaria una inyección rápida de una dosis elevada de Agilus (ver sección 4.2).

El dantroleno actúa como relajante muscular. Se puede producir debilidad muscular grave con depresión respiratoria como resultado. Por consiguiente, en caso de sobredosis accidental deben aplicarse medidas sintomáticas y de apoyo general.

Se desconoce la utilidad de la diálisis en la sobredosis de dantroleno. No existe un antídoto específico para el dantroleno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes relajantes musculares de acción directa, código ATC: M03CA01.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El dantroleno es un relajante del músculo esquelético que se une al receptor de la rianodina 1 (RYR1) suprimiendo la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico (RS). El dantroleno tiene un efecto escaso o nulo sobre la contracción del músculo cardíaco, excepto posiblemente con dosis más altas. Con dosis intravenosas altas se ha observado un efecto depresor esporádico y temporal sobre los músculos lisos digestivos.

El RYR1 actúa como un canal de iones de calcio (Ca^{2+}) que se encuentra en el RS del músculo esquelético y, cuando se activa, provoca la contracción muscular. En personas con susceptibilidad a la hipertermia maligna, la función del RYR1 se ve alterada por factores desencadenantes, como anestésicos volátiles o la succinilcolina, y no se repolariza, lo que provoca una liberación no regulada de Ca^{2+} por parte del RS. La consecuente elevación del Ca^{2+} sarcoplásmico produce una contracción sostenida del músculo y una estimulación excesiva del metabolismo aeróbico y anaeróbico, lo que se traduce en un aumento del consumo de oxígeno y de trifosfato de adenosina, acidosis metabólica, y se genera calor, lo que, en conjunto, conforma un estado hipermetabólico y se produce hipertermia. El dantroleno se une al RYR1 y estabiliza su estado de reposo, suprimiendo de esta manera la liberación de Ca^{2+} del RS y deteniendo la cascada metabólica. El tratamiento con dantroleno solo puede funcionar cuando aún no se ha vaciado completamente el Ca^{2+} del RS, es decir, el dantroleno debe utilizarse lo antes posible, siempre que la perfusión muscular siga estando debidamente garantizada.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia del dantroleno está bien establecida. La evaluación de los riesgos conocidos y potenciales del dantroleno intravenoso se basa también en los datos de exposición posteriores a la comercialización. Los estudios publicados en voluntarios sanos aportan datos de seguridad justificativos.

En sujetos sanos conscientes ($n = 12$), se observó que la depresión de la tensión de la sacudida muscular se estabilizaba 2-3 minutos después de varias dosis en bolo intravenoso de 0,1 mg/kg de dantroleno cada 5 minutos. No hubo recuperación antes de la siguiente dosis. Se ha demostrado que una dosis de 2,5 mg/kg produce una respuesta máxima a la dosis en el músculo.

No se han realizado estudios clínicos sobre la eficacia y seguridad de Agilus. Se ha llevado a cabo un estudio en dos partes de biodisponibilidad relativa con dosis única, abierto, parcialmente aleatorizado de Agilus frente a 20 mg de dantroleno intravenoso en voluntarios adultos sanos ($n = 21$). Los acontecimientos adversos notificados en el estudio con ambos productos fueron coherentes con el mecanismo de acción conocido del dantroleno como relajante del músculo esquelético y con la bibliografía previa.

En la serie de casos publicados, una administración más rápida de dantroleno se correlaciona con mejores desenlaces clínicos. En el estudio de biodisponibilidad relativa, el tiempo medio necesario para reconstituir 1 vial de Agilus (120 mg) y 1 vial de 20 mg de dantroleno intravenoso fue de 50 segundos y 90 segundos, respectivamente.

En un estudio de simulación en el laboratorio del proceso general de preparación/administración del vial, las medias de tiempo empleado para preparar y administrar 1 vial de Agilus (120 mg) y 1 vial de 20 mg de dantroleno intravenoso fueron las siguientes:

- Cánula para adultos: 1 minuto y 53 segundos y 3 minutos, respectivamente
- Cánula pediátrica: 1 minuto y 57 segundos y 4 minutos y 2 segundos, respectivamente

Se estima que el recrudecimiento se produce en entre el 10 y el 15 % de los pacientes con hipertermia maligna y es más probable que ocurra en casos graves en los que se requieren dosis más altas de dantroleno para controlar la reacción inicial.

En una revisión retrospectiva y en un análisis de casos clínicos que contenían datos suficientes entre 1979 y 2020, 116 pacientes adultos (de 18 años en adelante) recibieron dantroleno como tratamiento de la hipertermia maligna. De estos pacientes, 112 (97 %) sobrevivieron. La mediana de la dosis terapéutica administrada fue de 2,4 mg/kg y en la mayoría de los pacientes (58 %) una dosis terapéutica de 2,5 mg/kg fue suficiente para resolver un episodio de hipertermia maligna (HM). En el 87 % de los pacientes, las dosis terapéuticas no superaron los 5 mg/kg y en el 95 %, las dosis no superaron los 10 mg/kg.

Población pediátrica

En una revisión retrospectiva y en un análisis de casos clínicos que contenían datos suficientes entre 1979 y 2020, 91 pacientes pediátricos (de entre < 1 mes y 18 años) recibieron dantroleno como tratamiento de la hipertermia maligna. De estos pacientes, 87 (96 %) sobrevivieron. La mediana de la dosis terapéutica administrada fue similar en todos los grupos de edades pediátricas, en un intervalo de 2 a 3 mg/kg y, en la mayoría de los pacientes (59 %), una dosis terapéutica de 2,5 mg/kg fue suficiente para resolver un episodio de HM. En el 89 % de los pacientes, las dosis terapéuticas no superaron los 5 mg/kg y en el 98 %, las dosis no superaron los 10 mg/kg.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En voluntarios sanos conscientes (n = 12), se notificó una concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en sangre entera de 4,2 mcg/ml después de la administración de 2,4 mg/kg de dantroleno intravenoso, bloqueando hasta el 75 % de la contracción del músculo esquelético. En los pacientes en que los que se sospechaba o conocía la presencia de hipertermia maligna (n = 6) que recibieron un tratamiento profiláctico con dantroleno de 2,5 mg/kg por vía intravenosa, los valores notificados de $C_{\text{máx}}$ oscilaban entre 4,3 y 6,5 mcg/ml.

Distribución

El dantroleno se une de forma reversible a la albúmina plasmática. En el plasma humano *in vitro* a la concentración de 6 mcg/ml de Agilus, el dantroleno se unió a las proteínas en un 94,9 %. Tras la administración de una dosis intravenosa única de 120 mg de Agilus a voluntarios sanos, el volumen de distribución fue de 49,2 l.

Biotransformación

El metabolismo hepático se realiza a través de enzimas microsomales, tanto por 5-hidroxilación en el anillo de hidantoína como por reducción del grupo nitro a amino con la consiguiente acetilación. 5-hidroxidantroleno tiene una actividad similar a la de la sustancia original, mientras que el acetamino-dantroleno no tiene ningún efecto relajante muscular.

Eliminación

En un estudio clínico de Agilus realizado en voluntarios sanos, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de dantroleno fue de 9 a 11 horas después de la administración de dosis únicas de 60 mg y 120 mg por vía intravenosa.

La excreción se realiza principalmente por vía renal y biliar, donde la excreción renal tiene lugar, incluso con un uso a largo plazo, en una proporción del 79 % de 5-hidroxidantroleno, del 17 % de acetilamino-dantroleno y del 1 al 4 % de dantroleno intacto. El aclaramiento renal (5-OH-dantroleno) es de 1,8 a 7,8 l/h.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético del dantroleno descrito en un estudio clínico en niños tratados con 2,4 mg/kg fue similar al observado en adultos. La $t_{1/2}$ fue de unas 10 horas en niños (n = 10) de 2 a 7 años con una

intervención de cirugía menor programada. No se han identificado problemas de seguridad específicos en la población pediátrica (ningún grupo de edad) en comparación con la población adulta.

Hidroxiopropil betadex

El hidroxiopropil betadex, un componente de Agilus, se elimina inalterado por filtración renal, con una semivida corta, de 1 a 2 horas, observada en pacientes con función renal normal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad tras tratamiento breve y prolongado con dosis múltiples

Se realizó un estudio de 14 días en ratas con dosis intravenosas repetidas de Agilus de 2,5 mg/kg/día (73,5 mg/kg/día de hidroxiopropil betadex y 8,3 mg/kg/día de PEG 3350) y 10 mg/kg/día (294,2 mg/kg/día de hidroxiopropil betadex y 33 mg/kg/día de PEG 3350). La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 2,5 mg/kg/día para Agilus (dosis equivalente en humanos de dantroleno 0,4 mg/kg/día). Se observaron efectos renales con la administración repetida tanto en el grupo de tratamiento de 10 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos de dantroleno de 1,6 mg/kg/día) como en el grupo de control que recibió el mismo volumen de excipientes. Así pues, los efectos renales estuvieron relacionados con la toxicidad conocida del hidroxiopropil betadex de las células tubulares renales epiteliales vacuoladas en ratas macho y hembra y con una mayor incidencia de macrófagos alveolares vacuolados en ratas macho, si bien estos fueron de baja intensidad. Estos efectos son compatibles con un efecto de clase reversible bien comprobado asociado al uso del excipiente hidroxiopropil betadex cuando se administra de forma prolongada a roedores. En este estudio no se investigaron las funciones auditivas ni la ototoxicidad.

En estudios de toxicidad tras un tratamiento prolongado con dosis múltiples en ratas, perros y monos, la administración oral de dantroleno en dosis superiores a 30 mg/kg/día (dosis equivalente en humanos de 4,8, 16,7 y 9,7 mg/kg/día, respectivamente) durante 12 meses produjo una reducción del crecimiento o del aumento del peso corporal. Se observaron efectos hepatotóxicos y posiblemente obstrucción renal, que fueron reversibles. No se ha determinado la importancia de estos hallazgos para el uso intravenoso de corta duración de dantroleno en el tratamiento de la hipertermia maligna en seres humanos.

Mutagenicidad

El dantroleno produjo resultados positivos en la prueba de Ames *S. typhimurium*, tanto en presencia como en ausencia de un sistema de metabolización hepática.

Carcinogenicidad

Las dosis en la dieta de dantroleno sódico administradas a ratas en dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día (dosis equivalente en seres humanos de 2,4, 4,8 y 9,7 mg/kg/día, respectivamente) durante un máximo de 18 meses dieron lugar a un aumento de las neoplasias linfáticas hepáticas benignas con el nivel de dosis más alto y, solo en las hembras, a un aumento de los tumores de mama.

En un estudio de 30 meses en ratas Sprague-Dawley alimentadas con dantroleno, el nivel de dosis más alto produjo una aparición más tardía de las neoplasias mamarias. Las ratas hembra tratadas con el nivel de dosis más alto mostraron una mayor incidencia de linfangiomas hepáticos y angiosarcomas hepáticos.

En un estudio de 30 meses en ratas Fischer-344, se observó una reducción relacionada con la dosis en el momento de aparición de los tumores mamarios y testiculares.

Se desconoce la importancia de estos datos de uso de corta duración de dantroleno intravenoso para el tratamiento de la hipertermia maligna en seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

En ratas adultas de ambos sexos y conejas preñadas, las formulaciones orales de dantroleno hasta una dosis oral de 45 mg/kg/día (dosis equivalente en seres humanos de 7,3 y 14,5 mg/kg/día, respectivamente) no tuvieron efectos adversos sobre la fertilidad de las ratas ni sobre la capacidad reproductora en general, pero en conejas preñadas, 45 mg/kg/día los días 6-18 de gestación aumentaron la formación de costillas supernumerarias unilaterales o bilaterales en las crías.

Hidroxiopropil betadex

Existen indicios de ototoxicidad inducida por hidroxiopropil betadex en varias especies no clínicas tras una administración subcutánea única y repetida. En ratas (la especie más sensible a la ototoxicidad inducida por hidroxiopropil betadex), una dosis de 2 000 mg/kg es cercana a la dosis crítica para inducir una pérdida auditiva significativa y daño coclear tras la administración subcutánea. Las dosis superiores a 2 000 mg/kg causan un daño importante en las células ciliadas y suprimen completamente las emisiones otoacústicas por producto de distorsión (EOAPD), mientras que las dosis más bajas tienen un efecto relativamente escaso sobre las mediciones funcionales y estructurales. En los estudios publicados, no se ha notificado ototoxicidad en ratas con dosis de 500 mg a 1 000 mg/kg. La relevancia de estos hallazgos para la exposición humana al hidroxiopropil betadex no está clara.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hidroxiopropil betadex
Macrogol (E1521)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Después de la reconstitución

La solución reconstituida debe utilizarse en un plazo de 24 horas.

La solución reconstituida debe protegerse de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C y no refrigerar.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la reconstitución durante 24 horas a 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los plazos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas a 25 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

El vial sin abrir no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I con tapón de goma y sello.

Tamaños de envase de 6 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada vial debe reconstituirse añadiendo 20 ml de agua para solución inyectable y agitando durante aproximadamente 1 minuto, antes de inspeccionar la presencia de partículas. Puede ser necesario agitar más. La solución reconstituida debe ser de color amarillo anaranjado y sin partículas. El volumen de la solución en un vial reconstituido es de 22,6 ml.

La solución reconstituida de Agilus no debe mezclarse con otras soluciones ni administrarse a través del mismo acceso venoso (ver sección 6.2).

Debe evitarse el vertido de la solución sobre la piel. Si la solución entrara en contacto con la piel, debe eliminarse con agua abundante (ver sección 4.4).

Este medicamento es de un solo uso y cualquier solución reconstituida residual debe desecharse. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Ámsterdam
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Agilus 120 mg polvo para solución inyectable
dantroleno sódico hemiheptahidrato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 120 mg de dantroleno sódico hemiheptahidrato.
Tras la reconstitución, cada mililitro de solución contiene 5,3 mg de dantroleno sódico hemiheptahidrato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: hidroxipropil betadex, macrogol (E1521).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable

6 viales
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para uso intravenoso después de la reconstitución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Desechar cualquier residuo de la solución reconstituida.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el vial sin abrir en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
La solución reconstituida debe protegerse de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C y no refrigerar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**VIAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Agilus 120 mg polvo para solución inyectable
dantroleno sódico hemiheptahidrato

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 120 mg de dantroleno sódico hemiheptahidrato.
Tras la reconstitución cada mililitro de solución contiene 5,3 mg de dantroleno sódico hemiheptahidrato.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene: hidroxipropil betadex, macrogol (E1521).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución inyectable.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para uso intravenoso después de la reconstitución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Desechar cualquier residuo de la solución reconstituida.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el vial sin abrir en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe protegerse de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C y no refrigerar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

No procede.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Agilus 120 mg polvo para solución inyectable dantroleno sódico hemiheptahidrato

Lea todo el prospecto detenidamente, porque contiene información importante para usted. Este medicamento se utiliza en situaciones de emergencia y el médico habrá decidido que usted lo necesita.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Agilus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Agilus
3. Cómo se administra Agilus
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Agilus
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Agilus y para qué se utiliza

Agilus contiene dantroleno sódico. Es un tipo de medicamento denominado relajante muscular de acción directa. Se une a una diana en el interior de las células musculares y ayuda a los músculos del cuerpo a relajarse cuando se encuentran sobreestimulados.

Este medicamento se utiliza para el tratamiento de la hipertermia maligna en adultos y niños de todas las edades, en combinación con otras medidas de apoyo. La hipertermia maligna es una afección potencialmente mortal que exige atención urgente en la que los músculos esqueléticos del organismo están sobreestimulados y no pueden relajarse. Esto puede causar un aumento muy rápido de la temperatura corporal y/o una acumulación de productos de desecho en el organismo (acidosis metabólica), lo que puede impedir que los órganos vitales funcionen correctamente.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Agilus

No se le debe administrar Agilus

- si es alérgico al dantroleno sódico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Es probable que se le haya administrado este medicamento antes de leer este prospecto.

Consulte a su médico o enfermero si:

- está tomando actualmente medicamentos para la hipertensión o la angina denominados “antagonistas del calcio”. La toma de estos medicamentos al mismo tiempo que Agilus puede aumentar la cantidad de potasio en la sangre, lo que podría provocar un ritmo cardíaco irregular o incapacidad para mover algunos de los músculos.
- si cree que algún medicamento se ha derramado sobre su piel, deberá lavarse con agua.

Se ha observado daño hepático en pacientes expuestos al uso oral prolongado de dantroleno sódico. Informe a su médico si cree tener síntomas de daño hepático (p. ej., si la piel y los ojos parecen amarillentos o si tiene dolor e hinchazón abdominal).

Otros medicamentos y Agilus

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Los siguientes medicamentos pueden afectar al mecanismo de acción de Agilus, o Agilus puede afectar a su mecanismo de acción:

- los medicamentos para la hipertensión arterial y la angina denominados “antagonistas del calcio”, como verapamilo o diltiazem, pueden causar insuficiencia cardíaca si se administran al mismo tiempo que Agilus (ver las advertencias y precauciones).
- los relajantes musculares, como el vecuronio, pueden potenciar el efecto relajante muscular de Agilus si se administran al mismo tiempo.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, informe a su médico o enfermero si es posible antes de recibir este medicamento.

Embarazo

No se utilizará Agilus si está embarazada, a menos que se considere necesario. Después de la administración de Agilus, los músculos del útero (matriz) pueden debilitarse. Si recibe Agilus durante una cesárea, su hijo recién nacido podría experimentar debilidad muscular.

Lactancia

No debe amamantar mientras esté recibiendo Agilus ni en las 60 horas siguientes a la última dosis. Informe a su médico si está amamantando.

Conducción y uso de máquinas

Después de la administración de Agilus, es posible que los músculos de las manos y las piernas se debiliten y que tenga sensación de mareo o aturdimiento. Estos efectos pueden durar hasta 48 horas después de la administración de Agilus. No conduzca ni maneje maquinaria durante este tiempo.

Agilus contiene ciclodextrina y sodio

Este medicamento contiene 3 530 mg de hidroxipropil betadex (una ciclodextrina) en cada vial, que equivale a 156,2 mg/ml en la solución reconstituida.

Informe a su médico si ha experimentado problemas auditivos en el pasado, por ejemplo, si es propenso a las infecciones de oído. Se han observado casos de hipoacusia en pacientes a los que se administró hidroxipropil betadex para tratar otras enfermedades en dosis más elevadas que las recomendadas para Agilus. Esta hipoacusia suele ser leve y de escasa duración. Para los pacientes que necesiten dosis altas de Agilus (por encima de 10 mg/kg) será necesario reevaluar el tratamiento a causa de este riesgo.

El posible riesgo asociado a hidroxipropil betadex puede aumentar si los riñones no funcionan correctamente.

Este medicamento contiene 6,9 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa) en cada vial. Esto representa menos del 0,5 % de la ingesta diaria máxima recomendada de sodio para un adulto.

3. Cómo se administra Agilus

Esta inyección le será administrada en vena por un profesional sanitario. La dosis de Agilus que se le administre dependerá de su peso corporal. La dosis se repetirá cada 10 minutos hasta que los síntomas mejoren. Si los síntomas no mejoran después de recibir el medicamento, el médico puede volver a examinar su diagnóstico y considerar otros tratamientos. Si sufre una recaída, su profesional sanitario le inyectará Agilus de nuevo.

Si recibe más Agilus del que debe

Si ha recibido más Agilus del que debiera, pueden producirse efectos adversos. Puede producirse debilidad muscular intensa, que podría afectar a la respiración. Su médico le supervisará estrechamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con el principio activo de Agilus se han observado los siguientes efectos adversos:

Se desconoce la frecuencia de los siguientes efectos adversos (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Efectos adversos graves: su médico dejará de administrarle Agilus inmediatamente

- reacción alérgica repentina y grave con dificultad para respirar, hinchazón, mareo, latido cardíaco rápido, sudoración y pérdida del conocimiento (reacción anafiláctica)

Otros efectos adversos

Con el principio activo de Agilus se han observado los siguientes efectos adversos:

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- niveles altos de potasio en sangre (hiperpotasemia), que pueden causar cansancio, debilidad muscular, sensación de malestar y alteraciones del ritmo cardíaco
- mareo, somnolencia, convulsiones, dificultad para hablar (disartria), dolor de cabeza
- alteración de la visión
- insuficiencia cardíaca, frecuencia cardíaca lenta (bradicardia), latidos cardíacos rápidos (taquicardia)
- inflamación en una vena que provoca un coágulo de sangre y obstrucción (tromboflebitis)
- dificultad para respirar (insuficiencia respiratoria), respiración demasiado lenta y superficial (depresión respiratoria)
- dolor de estómago (dolor abdominal), náuseas (sensación de malestar), vómitos, hemorragia intestinal y estomacal con síntomas de sangre en las heces o en el vómito (hemorragia gastrointestinal), diarrea, dificultad para tragar (disfagia)
- coloración amarillenta de los ojos y la piel (ictericia)*, inflamación del hígado (hepatitis)*, insuficiencia hepática potencialmente mortal*, cambios en las pruebas de la función hepática, enfermedad hepática debida a una causa o reacción alérgica desconocida
- picazón (urticaria), enrojecimiento de la piel (eritema), sudoración excesiva (hiperhidrosis)
- debilidad muscular, músculos cansados

- partículas cristalinas en la orina (cristaluria)
- contracciones débiles al dar a luz (hipotonía uterina)
- sensación de cansancio (fatiga), debilidad general (astenia), reacciones en el lugar de la inyección

*Estos efectos secundarios se observaron en situaciones en las que el tratamiento con dantroleno se administró por vía oral durante un tiempo prolongado.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Agilus

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Este medicamento se conservará en el hospital y estas instrucciones están destinadas exclusivamente al personal sanitario.

Vial sin abrir: no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida: Utilizar antes de 24 horas. La solución reconstituida debe protegerse de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C y no refrigerar.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja exterior de los viales después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Para un solo uso. Desechar cualquier residuo de la solución reconstituida.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Agilus

El principio activo es dantroleno sódico hemiheptahidrato.

Cada vial contiene 120 mg de dantroleno sódico hemiheptahidrato. Tras la reconstitución con 20 ml de agua para solución inyectable, cada mililitro de solución contiene 5,3 mg de dantroleno sódico hemiheptahidrato.

Los demás componentes son hidroxipropil betadex (una ciclodextrina) y macrogol (E1521). Ver sección 2, “Agilus contiene ciclodextrina y sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

Viales de vidrio con tapón de goma y sello que contienen 120 mg de polvo amarillo anaranjado para solución inyectable.

Caja de 6 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Ámsterdam
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Agilus debe iniciarse tan pronto como se sospeche una crisis de hipertermia maligna, esto es, presentación característica de rigidez muscular, acidosis metabólica y/o aumento rápido de la temperatura corporal.

Posología

Agilus debe administrarse rápidamente mediante una inyección intravenosa con una dosis inicial de 2,5 mg/kg de peso corporal en pacientes adultos y pediátricos.

Mientras persistan los principales síntomas clínicos de taquicardia, hipoventilación, hiperacidosis sostenida [se requiere la supervisión del pH y de la presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂)] e hipertermia, se debe repetir una inyección en bolo de 2,5 mg/kg cada 10 minutos hasta que mejoren las anomalías fisiológicas y metabólicas. Si se está considerando una dosis acumulada de 10 mg/kg o superior, debe volver a examinarse el diagnóstico de hipertermia maligna.

La siguiente tabla muestra cómo dosificar según los viales que se necesitan para la inyección rápida de la dosis inicial de 2,5 mg/kg:

Tabla 1: Ejemplos de dosificación

Ejemplos de dosificación según el peso corporal para alcanzar una dosis de carga de 2,5 mg/kg tanto en adultos como en niños				
Número de viales a preparar ^a	Intervalo de peso corporal	Dosis recomendada de ejemplo		
		Peso corporal	Dosis para administrar	Volumen a administrar ^a
1	Hasta 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

^aEl volumen total de un vial reconstituido es de 22,6 ml.

^bPara todos los pesos corporales, la dosis inicial y cualquier dosis repetida no debe superar los 300 mg, equivalente a 2,5 viales.

Tratamiento del recrudescimiento (recidiva)

Cabe señalar que la respuesta hipermetabólica asociada a la hipertermia maligna puede reaparecer en las primeras 24 horas. Si se produce un recrudescimiento, se debe volver a administrar una dosis de Agilus de 2,5 mg/kg cada 10 minutos hasta que los signos de hipertermia maligna vuelvan a remitir. Las consideraciones que se aplican al seguimiento de las anomalías metabólicas y el ajuste de las dosis en un episodio inicial se aplican también al tratamiento del recrudescimiento.

Población pediátrica

No es necesario ajustar la dosis.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Precauciones especiales de conservación, preparación y manipulación

Preparación

Cada vial debe reconstituirse añadiendo 20 ml de agua para solución inyectable y agitando durante aproximadamente 1 minuto, antes de inspeccionar la presencia de partículas. Puede ser necesario agitar más. La solución reconstituida debe ser de color amarillo anaranjado y sin partículas.

El volumen de la solución en un vial reconstituido es de 22,6 ml.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la reconstitución durante 24 horas a 25 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los plazos y las condiciones de conservación durante el uso son responsabilidad del usuario y no deben superar las 24 horas a 25 °C.

Conservación

El vial sin abrir no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe protegerse de la luz. No conservar a temperatura superior a 25 °C y no refrigerar.

Manipulación

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

La solución reconstituida de Agilus no debe mezclarse con otras soluciones ni administrarse a través del mismo acceso venoso.

Debe evitarse el vertido de la solución sobre la piel. Si la solución entrara en contacto la piel, debe eliminarse con abundante agua.

Este medicamento es de un solo uso y cualquier solución reconstituida residual debe desecharse. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.