

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

AGILUS (DANTROLENO)

Tratamento da hipertermia maligna em adultos e crianças de todas as idades, em combinação com medidas de suporte adequadas.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

21/10/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 30/09/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Dantroleno

Nome do medicamento: Agilus

Apresentação: 6 frascos para injetáveis; Pó para solução injetável; 120 mg; n.º registo: 5906011

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Titular da AIM: Norgine B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA AS QUAIS FOI SOLICITADA AVALIAÇÃO: Tratamento da hipertermia maligna em adultos e crianças de todas as idades, em combinação com medidas de suporte adequadas.

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento da hipertermia maligna em adultos e crianças de todas as idades, em combinação com medidas de suporte adequadas.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Agilus (Dantroleno) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da hipertermia maligna em adultos e crianças de todas as idades, em combinação com medidas de suporte adequadas.

Face aos comparadores Dantrium IV 20 mg, Dantrolen I.V. 20 mg e Dantrolene Sodium for Injection IV 20 mg, Pó para solução injetável o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Agilus (Dantroleno) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A hipertermia maligna (HM) é uma condição genética rara, de transmissão autossômica dominante, que afeta o músculo esquelético e é desencadeada pela administração de anestésicos voláteis (como halotano, sevoflurano, desflurano e isoflurano) ou pelo relaxante muscular succinilcolina. Esta síndrome caracteriza-se por um estado hipermetabólico sistémico e rigidez muscular generalizada, com sinais clínicos típicos como aumento inexplicado do dióxido de carbono expirado, rigidez muscular, taquicardia, taquipneia, hipertermia (geralmente tardia), sudorese profusa e moteado cutâneo.

O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica, complementada por exames laboratoriais (gases sanguíneos, eletrólitos, creatina quinase, perfil de coagulação, pesquisa de mioglobínúria e eletrocardiograma). O teste de contratilidade muscular é o método de referência para confirmar a suscetibilidade à doença (3, 4 e 5).

O tratamento imediato consiste na suspensão dos agentes desencadeantes, administração de dantroleno, hiperventilação com oxigénio a 100%, utilização de filtros de carvão ativado no circuito anestésico, arrefecimento ativo e medidas de suporte para correção de complicações metabólicas e prevenção de lesão renal. A abordagem rápida e adequada é fundamental para reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas a esta emergência anestésica.

A incidência de episódios de HM varia entre 1:10.000 e 1:250.000 anestésias, dependendo da população estudada e dos métodos de vigilância. No entanto, a prevalência de alterações genéticas associadas à suscetibilidade à HM pode atingir 1 em cada 400 indivíduos. Embora a maioria dos portadores dessas mutações permaneça assintomática, a exposição aos agentes desencadeantes pode levar ao desenvolvimento da doença, o que dificulta a identificação prévia dos doentes suscetíveis. A HM afeta mais frequentemente homens (proporção 2:1) e crianças com menos de 15 anos, com a idade média dos casos reportados sendo de 18,3 anos (3, 4 e 5).

A mortalidade associada à HM, que antes ultrapassava os 80% devido à ausência de tratamento específico, diminuiu para menos de 5% nos países desenvolvidos com a introdução do dantroleno. No entanto, ainda existem casos fatais associados a atrasos no diagnóstico ou na administração do antídoto.

A HM tem um impacto social significativo, dado que, se não tratada atempadamente, pode evoluir para falência multiorgânica, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal aguda, arritmias e morte. Sobreviventes de episódios graves podem apresentar sequelas neuromusculares, insuficiência renal ou défices cognitivos, com impacto negativo na qualidade de vida e nos custos de saúde devido à reabilitação e acompanhamento crónico (3, 4 e 5).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Agilus é um medicamento cuja substância ativa é o dantroleno, na forma de sal sódico hemiheptahidratado, apresentado sob a forma farmacêutica de pó para solução injetável. Este medicamento está indicado para o tratamento da hipertermia maligna (HM) em adultos e crianças, em conjunto com medidas de suporte adequadas (6).

O dantroleno é um relaxante muscular de ação direta, que atua no músculo esquelético ao inibir a libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático. Esta ação ocorre através da ligação ao receptor de rianodina tipo 1 (RYR1), estabilizando o canal iónico e suprimindo a libertação desregulada de cálcio. A inibição da libertação de cálcio interrompe a cascata hipermetabólica subjacente à crise de HM (6).

Segundo o *Assessment Report* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), o Agilus representa uma formulação inovadora de dantroleno, concebida para permitir uma preparação mais rápida e uma administração mais eficiente. A utilização de hidroxipropil beta-ciclodextrina (hidroxipropilbetadex) como excipiente aumenta a solubilidade do dantroleno, o que reduz o tempo de preparação e o volume de fluido necessário para a administração intravenosa. Esta característica confere uma vantagem significativa em situações de emergência, contribuindo para uma resposta clínica mais célere e, assim, podendo diminuir a morbilidade e mortalidade associadas à hipertermia maligna (7 e 8).

No tratamento da HM, dantroleno é o único fármaco específico aprovado, sendo o padrão de referência desde a sua introdução, em 1979. Apesar de ser utilizado em contexto de urgência e em meio hospitalar, o seu uso deve ser sempre combinado com as medidas de suporte padrão, não substituindo outras intervenções terapêuticas de suporte vital (5 e 7).

O tratamento eficaz da HM depende da identificação precoce da condição, da suspensão dos agentes desencadeantes e da aplicação de medidas de suporte (como arrefecimento e ventilação com oxigénio), além da administração urgente de dantroleno. Importa referir que, até à data, não existem alternativas farmacológicas com eficácia comprovada para o tratamento da HM, sendo que as restantes intervenções terapêuticas disponíveis são apenas de suporte.

O mecanismo de ação do dantroleno envolve a sua ligação ao RYR1, um canal de cálcio localizado no retículo sarcoplasmático das fibras musculares esqueléticas. Em indivíduos suscetíveis à hipertermia maligna, os anestésicos voláteis ou a succinilcolina induzem uma ativação desregulada do RYR1, resultando na libertação excessiva de cálcio e no aumento do metabolismo celular. Esse aumento do metabolismo contribui para a hipertermia e o estado hipermetabólico característico da crise de HM. O dantroleno estabiliza o RYR1, suprimindo a libertação de cálcio e interrompendo a cascata metabólica, o que previne a progressão da crise.

A terapêutica com dantroleno é mais eficaz quando administrada precocemente, antes que o cálcio seja completamente esvaziado do retículo sarcoplasmático. Desta forma, uma intervenção rápida é crucial para o sucesso do tratamento (6).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Comparadores selecionados

1. Dantrium IV (AUE DG - País de AIM: Holanda)

Substância ativa: Dantroleno

Forma farmacêutica: Pó para solução injetável

Dose: 20 mg

Dimensão de embalagem: 6 unidades

2. Dantrolen I.V (AUE DG - País de AIM: Alemanha)

Substância ativa: Dantroleno

Forma farmacêutica: Pó para solução injetável

Dose: 20 mg

Dimensão de embalagem: 12 a 36 unidades

3. Dantrolene sodium for injection IV (AUE DG - País de AIM: Canadá)

Substância ativa: Dantroleno

Forma farmacêutica: Pó para solução injetável

Dose: 20 mg

Dimensão de embalagem: 6 unidades

Medicamentos com a substância ativa igual à do medicamento em avaliação que são utilizados, atualmente, na prática clínica, em Portugal, na indicação em avaliação por intermédio de AUE DG.

Termos de comparação:

		Forma farmacêutica: Pó liofilizado para solução injetável. 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. Posologia: Administração por injeção intravenosa numa dose inicial de 2,5 mg/kg de peso corporal em doentes adultos e pediátricos. Tabela 1. Exemplos de posologia <table><tr><th colspan="5">Exemplos de posologia por peso corporal para atingir uma dose inicial de 2,5 mg/kg para adultos e crianças</th></tr><tr><th rowspan="2">Número de frascos a preparar^a</th><th rowspan="2">Intervalo de peso corporal</th><th colspan="3">Exemplo de recomendação posológica</th></tr><tr><th>Peso corporal</th><th>Dose a administrar</th><th>Volume a administrar^a</th></tr><tr><td rowspan="5">1</td><td rowspan="5">Até 48 kg</td><td>3 kg</td><td>7,5 mg</td><td>1,4 ml</td></tr><tr><td>6 kg</td><td>15 mg</td><td>2,8 ml</td></tr><tr><td>12 kg</td><td>30 mg</td><td>5,6 ml</td></tr><tr><td>24 kg</td><td>60 mg</td><td>11,3 ml</td></tr><tr><td>48 kg</td><td>120 mg</td><td>22,6 ml</td></tr><tr><td rowspan="2">2</td><td rowspan="2">De 49 kg a 96 kg</td><td>72 kg</td><td>180 mg</td><td>33,9 ml</td></tr><tr><td>96 kg</td><td>240 mg</td><td>45,2 ml</td></tr><tr><td rowspan="2">3</td><td rowspan="2">A partir de 97 kg</td><td>120 kg</td><td>300 mg</td><td>56,5 ml</td></tr><tr><td>144 kg^b</td><td>300 mg^b</td><td>56,5 ml</td></tr></table> ^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.	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
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																																												
Termos de comparação	Medicamento em avaliação	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. Tratamento da recrudescência (recorrência) - as características hipermetabólicas da hipertermia maligna podem reaparecer nas primeiras 24 horas após a resolução inicial. Se ocorrer uma recrudescência, Agilus deve ser novamente administrado, numa dose de 2,5 mg/kg de 10 em 10 minutos até que os sinais de hipertermia maligna voltem a regredir. População pediátrica - Não é necessário ajuste da dose. Modo de administração: 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. Prazo de validade após reconstituição: A solução deve ser utilizada no prazo de 24 horas, sendo necessária proteção da luz. A estabilidade química e física foi demonstrada até 24 horas a 25 °C. Dimensão de embalagem: 6 unidades.																																														

	Medicamento comparador	Dantrium IV Forma farmacêutica: Pó liofilizado para solução injetável Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de dantroleno sódico. Reconstituir com 60 ml de água para preparações injetáveis filtrar antes de administrar. Posologia: dose inicial- 2,5 mg/kg de peso corporal por via intravenosa, administrado rapidamente em bólus. Pode ser repetido a cada 5 a 10 minutos até que os sintomas principais (taquicardia, hiperventilação, acidose, hipertermia) estejam controlados. Dose máxima - Na maioria dos casos, uma dose total de 10 mg/kg em 24 horas é suficiente. Em casos raros, pode ser necessário exceder esta dose. O uso seguro até 40 mg/kg foi descrito. Modo de administração: via intravenosa Prazo de validade após reconstituição: 6 horas a 25 °C, protegido da luz Dimensão de embalagem: 6 unidades Dantrolen I.V. Forma farmacêutica: Pó liofilizado para solução injetável Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de dantroleno sódico. Reconstituir com 60 ml de água para preparações injetáveis filtrar antes de administrar. Posologia: 2,5 mg/kg de peso corporal por via intravenosa, administrado rapidamente em bólus. Modo de administração: via intravenosa Prazo de validade após reconstituição: 6 horas a 25 °C, protegido da luz Dimensão de embalagem: 12 a 36 unidades Dantrolene sodium for injection IV Forma farmacêutica: Pó liofilizado para solução injetável
--	------------------------	--

	Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de dantroleno sódico 3,5 H₂O. Reconstituir com 60 ml de água para preparações injetáveis. Posologia: Injeção ou perfusão intravenosa rápida, com uma dose inicial de pelo menos 2,5 mg / kg. Essa dose em bólus deve ser repetida enquanto os sintomas clínicos, como taquicardia, hipoventilação, acidose persistente e hipertermia, continuarem presentes. Na maioria dos casos, uma dose total de 10 mg por quilograma de peso corporal em 24 horas é suficiente para o tratamento. No entanto, em situações individuais, pode ser necessário exceder essa dose, sendo que aplicações seguras de até 40 mg por quilograma já foram descritas. Para crianças e jovens, não é necessário ajustar a dose, utilizando-se a mesma posologia dos adultos. Modo de administração: via intravenosa Prazo de validade após reconstituição: A solução reconstituída deve ser armazenada entre 15-30 °C, protegida da luz e não deve ser usada por mais tempo do que utilizável por 6 horas. Dimensão de embalagem: 6 unidades
--	---

4. Avaliação da evidência

A AIM do medicamento Agilus (dantroleno sódico hemiheptahidratado), na apresentação de pó para solução injetável a 120 mg, foi concedida pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) por procedimento centralizado, com base no uso bem estabelecido do dantroleno para o tratamento da hipertermia maligna.

Agilus é classificado como medicamento híbrido, tendo como referência o Dantrium IV (dantroleno 20 mg). A sua autorização foi suportada por dados bibliográficos, pela experiência clínica consolidada do dantroleno nesta indicação e por estudos de bioequivalência, demonstrando níveis plasmáticos comparáveis aos da formulação de referência. Apresenta, contudo, diferenças na formulação, nomeadamente uma concentração superior da substância ativa (120 mg) e a inclusão de excipientes distintos, que facilitam a dissolução do pó e permitem uma preparação mais rápida da solução injetável (6, 7 e 8).

A avaliação comparativa considerou a formulação de dantroleno disponível no mercado europeu, a qual inclui o Dantrium / Dantrolene i.v. 20 mg, que é atualmente utilizado em Portugal ao abrigo de autorização de utilização excecional (AUE) em meio hospitalar por DG. Agilus demonstrou qualidade químico-farmacêutica, propriedades físico-químicas adequadas e bioequivalência farmacocinética em relação ao medicamento de referência, cumprindo os critérios regulamentares aplicáveis a medicamentos injetáveis.

A substância ativa, dantroleno, é reconhecida como o tratamento de referência para a hipertermia maligna, com eficácia e segurança amplamente estabelecidas ao longo de décadas de uso na União Europeia. A avaliação de eficácia e segurança baseou-se em dados da literatura científica e em séries de casos clínicas, incluindo 210 doentes tratados com dantroleno, com idades entre 7 semanas e 90 anos (43,3% com menos de 18 anos), abrangendo a faixa etária completa relevante para esta indicação. Em grávidas, o uso só é recomendado se o benefício justificar o risco, devido à possibilidade de síndrome do bebé hipotónico. A amamentação deve ser suspensa durante 60 horas após a última dose.

Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos específicos com Agilus, foi conduzido um estudo de biodisponibilidade relativa, aberto, parcialmente aleatorizado, de dose única, que comparou Agilus com Dantrium IV (20 mg) em voluntários adultos saudáveis (n = 21), com todos os parâmetros farmacocinéticos principais (AUC, C_{max}) dentro dos limites regulamentares de 80-125%. Os eventos

adversos observados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido do dantroleno e com o seu mecanismo de ação como relaxante muscular (6).

O efeito adverso mais frequente é a fraqueza muscular, reflexo do mecanismo farmacodinâmico do fármaco. A frequência exata é desconhecida por ausência de dados robustos.

A nova formulação de Agilus contém hidroxipropil beta-ciclodextrina (HP- β -CD) e Macrogol 3350, em substituição do manitol e hidróxido de sódio utilizados na formulação de referência. Esta alteração permite uma reconstituição mais rápida, com menor volume de administração (20 mL vs. 360 mL para 120 mg), sendo particularmente vantajosa em contextos de urgência médica. Em simulações laboratoriais, Agilus (120 mg) apresentou tempos de reconstituição e administração mais curtos do que o dantroleno intravenoso convencional (20 mg): 50 segundos vs. 90 segundos para a reconstituição; e 1 min 53 s (adultos) / 1 min 57 s (pediatria) vs. 3 min / 4 min 2 s, respectivamente, no processo completo de preparação e administração. Esta diferença operacional poderá traduzir-se em melhores resultados clínicos (6, 7 e 8).

Após reconstituição, a solução deve ser utilizada no prazo de 24 horas, sendo necessária proteção da luz. A estabilidade química e física foi demonstrada até 24 horas a 25 °C (6).

A segurança do Agilus baseia-se no perfil já estabelecido do dantroleno, complementado pelos dados do estudo de bioequivalência e pela avaliação dos novos excipientes. A HP- β -CD, em particular, levanta potenciais preocupações de segurança, dado que a dose presente em Agilus ultrapassa os limites recomendados nas orientações da EMA. Dados não clínicos associam esta substância a ototoxicidade, e foram reportados casos de perda auditiva em estudos clínicos com HP- β -CD no tratamento da doença de Niemann-Pick tipo C1 (NPC1). No entanto, os casos observados ocorreram com níveis plasmáticos máximos (C_{max}) iguais ou superiores aos previstos para uma dose de 10 mg/kg de Agilus e foram, na maioria, ligeiros e reversíveis. Não foram identificadas outras preocupações de segurança relevantes (6, 7 e 8).

Face à demonstração de qualidade, bioequivalência e segurança aceitável, e considerando as vantagens operacionais da nova formulação, a EMA concluiu que o perfil benefício/risco do Agilus é favorável, tendo concedido a AIM para o tratamento da hipertermia maligna em adultos e crianças de todas as idades (7).

5. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Agilus (dantroleno) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

6. Conclusões

O medicamento Agilus (dantroleno), pó para solução injetável na dosagem de 120 mg, com indicação aprovada para o tratamento da hipertermia maligna em adultos e crianças de todas as idades, foi, de acordo com a avaliação da AIM realizada pela EMA, considerado equivalente aos medicamentos de referência já autorizados no mercado europeu, nomeadamente o Dantrium IV, utilizado como comparador nesta avaliação.

A formulação do Agilus apresenta uma maior concentração de substância ativa e excipientes que melhoram a solubilidade, resultando em tempo de preparação e administração reduzidos em comparação com o Dantrium IV, o que pode ser vantajoso em situações de urgência médica.

A avaliação da EMA foi baseada em dados bibliográficos, um estudo de biodisponibilidade e experiência clínica acumulada. Embora não tenha sido realizada uma investigação clínica específica com Agilus, os dados disponíveis indicam que o dantroleno é eficaz e seguro para o tratamento da hipertermia maligna, com um perfil de segurança compatível ao de medicamentos de referência. A hidroxipropil beta-ciclodextrina, um excipiente presente na formulação, tem sido associada, em outras formulações e doses, a casos de ototoxicidade, mas não foram observadas preocupações de segurança adicionais relevantes com Agilus, dado que os níveis de exposição são inferiores.

Em termos de vantagens operacionais, o Agilus apresenta um tempo de preparação e administração reduzido face ao comparador, juntamente com a reconstituição mais rápida e o menor volume necessário para administração.

Tendo em conta a evidência disponível, a EMA considerou favorável a relação benefício/risco de Agilus, tendo concedido a sua autorização para utilização na União Europeia.

Assim, recomenda-se a inclusão do Agilus no arsenal terapêutico disponível no SNS para o tratamento da hipertermia maligna, dada a comprovada eficácia da substância ativa, a bioequivalência demonstrada, a qualidade farmacotécnica da formulação e as vantagens operacionais da sua apresentação.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes elementos:

- O dantroleno tem utilização clínica bem estabelecida há várias décadas;
- A formulação de Agilus permite reconstituição mais rápida e menor volume de administração, com potencial impacto positivo nos resultados clínicos;
- A bioequivalência farmacocinética com a formulação de referência foi demonstrada;
- Trata-se de um medicamento com AIM válida, verificando-se que os parâmetros de qualidade, segurança e eficácia estão assegurados.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

7. Referências bibliográficas

1. Formulário Nacional do Medicamento (FNM) – Dantroleno. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FichaMedicamento/Dantroleno>
2. Resumo das Características do medicamento (RCM) - Dantrium 25 mg cápsulas (AIM revogada a 27/05/2002)
3. Rosenberg et al. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015 Aug 4:10:93, doi: 10.1186/s13023-015-0310-1. Malignant hyperthermia: a review. Henry Rosenberg, Neil Pollock, Anja Schiemann, Terasa Bulger, Kathryn Stowell. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: - https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4524368/pdf/13023_2015_Article_310.pdf
4. Missouri Medicine. 2019 Mar-Apr;116(2):154-159. Malignant Hyperthermia. Harleen Kaur, Nakul Katyal, Anudeep Yelam, Keerthana Kumar, Hirsch Srivastava, Raghav Govindarajan. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: - https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6461318/pdf/ms116_p0154.pdf
5. Malignant Hyperthermia (atualizado a 11/06/2025) – Dynamed. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/malignant-hyperthermia#TREATMENT_OVERVIEW
6. RCM – Agilus 20 mg 120 mg pó para solução injetável. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/agilus-epar-product-information_pt.pdf
7. *Assessment Report* – Agilus Procedure No. EMEA/H/C/006009/0000. 21 March 2024. EMA/150697/2024. Committee for Medicinal Products for Human Use. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/agilus-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. Agilus: EPAR - Medicine overview. EMA. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/agilus>
9. RCM DANTROLEN i.v. 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: https://aspregrister.basg.gv.at/aspregrister/faces/aspregrister.jspx;jsessionid=wd7Kof6Mqwr4F7wnwWZdh-qTLTamOGUME0QGEYJpBuYl5xphEL7j!1506873661?_afdf.ctrl-state=17v71c0zge_4

10. RCM Dantrium IV, poeder voor injectievloeistof 20 mg. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h08616_smpc.pdf
11. RCM DANTROLEN i.v. 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifier=2101328>
12. RCM Dantrolene Sodium for Injection Powder for solution, 20 mg / vial, Intravenous. 30/06/2025 [Internet]. Disponível em: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076902.PDF