

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DANTROLEN Norgine 20 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 20 mg trihemihydrátu sodné soli dantrolenu.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Slabě oranžový lyofilizát, bez zápachu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

V kombinaci s odpovídajícími podpůrnými opatřeními je přípravek DANTROLEN Norgine indikován k léčbě maligní hypertermie u dospělých a dětí.

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek DANTROLEN Norgine má být podáván rychlou intravenózní injekcí v dávce nejméně 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti (8-10 injekčních lahviček u dospělých). Dokud hlavní klinické příznaky tachykardie, hypoventilace, trvalého překyselení (je nutné monitorovat pH a pCO₂) a hypertermie přetrvávají, je potřeba opakovat bolusovou injekci. Ve většině případů postačuje celková dávka 10 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 24 hodin. V jednotlivých případech může být nutné tuto dávku (10 mg/kg) překročit. Bylo popsáno bezpečné použití až do 40 mg/kg. Na základě této zkušenosti lze v ojedinělých případech podat vyšší dávky.

Pediatrická populace

Dávkování je stejné pro děti i pro dospělé.

Způsob podání

Pro intravenózní podání.

Každá injekční lahvička má být připravena přidáním 60 ml sterilní vody na injekci a následně protřepávána, dokud se roztok nerozpustí.

Rekonstituovaný roztok má být filtrován pomocí přiloženého jednorázového filtru.

Pokyny k rekonstituci a filtraci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Upozornění a opatření

Použití přípravku DANTROLEN Norgine při léčbě maligní hypertermické krize nenahrazuje jiná terapeutická opatření.

Pokračování v různých formách terapeutických opatření je potřeba volit individuálně. DANTROLEN Norgine se smí podávat jen **intravenózně**. Vzhledem k vysoké hodnotě pH roztoku (9,5) je nutné se vyvarovat extravaskulární injekci/infuzi, protože to může vést k nekróze tkání. Vzhledem k riziku vaskulární okluze je nutné se také vyhnout intra-arteriálním injekcím. Je potřeba zabránit rozlití roztoku na kůži. Pokud dojde k rozlití, očistěte kůži dostatečně velkým množstvím vody.

Vzhledem k možnosti nerozpuštění krystalů/částic v rekonstituovaném produktu a následnému potenciálnímu riziku vzniku exacerpace v místě vpichu/nekrózy tkáně z krystalů v připravených lahvičkách, je vždy vyžadováno použití filtračního zařízení při natahování roztoku.

Každá injekční lahvička přípravku DANTROLEN Norgine obsahuje 3 g mannitolu (k úpravě izotonických roztoků). Toto množství je třeba vzít v úvahu, pokud se mannitol používá k prevenci a léčbě renálních komplikací souvisejících s maligní hypertermií.

Je třeba postupovat opatrně, pokud se objeví příznaky hyperkalémie (svalová paralýza, změny EKG, bradykardická arytmie) nebo v případě již existující hyperkalémie (renální nedostatečnost, digitální intoxikace atd.), jelikož ve studiích na zvířatech bylo prokázáno zvýšení hladiny draslíku v séru po podání dantrolenu.

Během léčby dantrolenem může dojít k poruše funkce jater. S rostoucí dávkou a trváním léčby může dojít k fatálnímu selhání jater.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ojedinelá hlášení a studie na zvířatech naznačují interakci mezi dantrolenem a blokátory kalciových kanálů, jako je verapamil a diltiazem, která se projevuje srdečním selháním. Doporučuje se, aby DANTROLEN Norgine a blokátory kalciových kanálů nebyly podávány současně.

Současné podávání přípravku DANTROLEN Norgine s nedepolarizujícími svalovými relaxanty, jako vekuronium, může zvýšit jejich účinek.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O použití dantrolenu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné nebo pouze omezené údaje. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Dantrolen prochází placentou a má se používat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převažuje možné riziko pro matku a dítě.

Kojení

Nejsou známy žádné informace o užívání dantrolenu během kojení. Vzhledem k jeho bezpečnostnímu profilu nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, protože dantrolen se vylučuje do mateřského mléka. Kojení proto má být během podávání přípravku DANTROLEN Norgine přerušeno. Na základě eliminačního poločasu dantrolenu lze kojení znovu zahájit 60 hodin po poslední dávce.

Fertilita

Údaje o účincích dantrolenu na plodnost u lidí nejsou k dispozici.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

DANTROLN Norgine má zásadní vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, protože může vést ke slabosti, závratím a točení hlavy. To platí zejména v kombinaci s alkoholem nebo jinými léky, které tlumí centrální nervový systém.

4.8. Nežádoucí účinky

Seznam nežádoucích účinků je uveden v tabulce.

Nežádoucí účinky související s trihemihydrátem sodné soli dantrolenu jsou uvedeny níže dle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu.

Frekvence jsou definovány dle:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$)

Velmi vzácné ($<1/10\,000$)

Není známo: frekvenci nelze z dostupných údajů určit.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Není známo	Alergická reakce, anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Hyperkalémie
Poruchy nervového systému	Není známo	Ospalost, závratě, celková slabost, somnolence, poruchy řeči, bolest hlavy
Srdeční poruchy	Není známo	Srdeční selhání, bradykardie, tachykardie
Cévní poruchy	Není známo	Tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Není známo	Plicní edém, pleurální výpotek, respirační selhání, respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	Není známo	Bolest/křeče břicha, nauzea, zvracení, gastrointestinální krvácení, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Není známo	Žloutenka, hepatitida, porucha jaterní funkce, selhání jater, idiosynkratické nebo hypertenzní onemocnění jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Není známo	Kopřivka, erytém, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Není známo	Svalová slabost, svalová únava
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Krystalurie
Poruchy reprodukčního	Není známo	Hypotonie dělohy

systému		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Únava, reakce v místě podání

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Maligní hypertermie je nouzový stav, kdy rychlá infuze vysoké dávky přípravku DANTROLIN Norgine je nutná (viz pokyny k dávkování). Nejsou známy žádné specifické příznaky předávkování dantrolinem. Zvýšenou opatrnost je třeba věnovat, pokud se objeví známky hyperkalémie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přímo působící myorelaxancia, ATC kód: M03CA01

Dantrolen odděluje nervový impuls a kontrakci v kosterním svalu pravděpodobně interferencí s uvolňováním vápníku ze sarkoplazmatického retikula. Jeho působení je specifické a nemá žádný vliv na neuromuskulární přenos včetně měřitelného vlivu na elektricky vzrušivé povrchové membrány. Syndrom maligní hypertermie indukovaný anestetiky vykazuje známky geneticky podmíněné anomálie svalové buňky. Má se za to, že řetězovou reakci spouštějí látky tím, že vyvolávají náhlý vzestup myoplazmatického kalcia tím, že zvyšují jeho uvolňování a současně zabírají jeho inkorporaci do sarkoplazmatického retikula. Výsledný vzestup myoplazmatického kalcia vede k hypermetabolismu, který je příčinou hypertermie, metabolické acidózy i dalších příznaků maligní hypertermie.

Dantrolen může zabránit akutnímu katabolismu uvnitř svalové buňky tím, že zabírá uvolnění kalcia ze sarkoplazmatického retikula do myoplazmy. Tak mohou být fyziologické, metabolické a biochemické změny, které jsou s krizí spojeny, zeslabeny nebo zvráceny. Léčba dantrolinem může ovšem zapůsobit jen tehdy, dokud není vápník ze sarkoplazmatického retikula úplně vyprázdněn. Proto je třeba nasadit dantrolen tak časně, dokud je zachováno prokrvení svalstva.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Dantrolen se reverzibilně váže na plazmatický albumin, jako vazebná konstanta *in vitro* byla stanovena hodnota $4,3 \times 10$ na 4 M^{-1} . Pro trans-placentární průchod dantrolenu byl zjištěn faktor 0,4.

Metabolismus

Metabolismus v játrech probíhá prostřednictvím mikrozomálních enzymů jak 5-hydroxylací na hydantoinovém kruhu, tak redukcí nitroskupiny na amin s následnou acetylací. 5-hydroxydantrolen má podobnou aktivitu jako mateřská látka, zatímco acetamino-dantrolen nemá žádný svalový relaxační účinek.

Eliminace

Vylučování je převážně ledvinami a žlučí, přičemž k vylučování ledvinami dochází i při dlouhodobém podávání, v poměru 79 % 5-hydroxydantrolenu, 17 % acetylamino-dantrolenu a 1–4 % nezměněného dantrolenu. Renální clearance (5-OH-dantrolenu) je 1,8 až 7,8 l/h.

Po intravenózním podání je průměrný eliminační poločas dantrolenu proměnlivý, obvykle je mezi 4 až 8 hodinami, u pacientů s maligní hypertermií je to 12 hodin. Farmakokinetické studie u dětí ukázaly průměrný eliminační poločas přibližně 7,4 až 12,6 hodin.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Neklinické údaje pro intravenózní podání nejsou k dispozici. Po intraperitoneálním podání je LD50 přibližně 800 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů (ekvivalentní dávka pro člověka 129 mg/kg) a po perorálním podání je LD50 přibližně 3 g/kg u novorozeneckých potkanů (ekvivalentní dávka pro člověka 484 mg/kg). Po orálním podání dospělým zvířatům nebylo možné stanovit hodnoty LD50 kvůli nedostatečné úmrtnosti.

Při subakutním intravenózním podání dantrolenu v dávkách až 20 mg/kg/den bylo pozorováno snížení přírůstu tělesné hmotnosti u potkanů (ekvivalentní dávka pro člověka 3,2 mg/kg) a jaterní změny u psů (ekvivalentní dávka pro člověka 11,1 mg/kg).

Chronická toxicita

Orální podání > 30 mg/kg/den ve studiích chronické toxicity u potkanů, psů a opic (ekvivalentní dávka u člověka 4,8 mg/kg, 16,2 mg/kg a 9,6 mg/kg) po dobu 12 měsíců vedlo ke snížení celkového růstu nebo přírůstu tělesné hmotnosti. Byly pozorovány reverzibilní hepatotoxické účinky a možné obstrukce ledvin.

Mutagenita

V Amesově testu prováděném na bakteriích *S. typhimurium* vykazoval dantrolen *in vitro* pozitivní výsledky, a to i v nepřítomnosti systému aktivujícího játra.

Kancerogenita

Dietní dávka trihemihydrátu sodné soli dantrolenu u potkanů v dávkách až 60 mg/kg/den (ekvivalentní dávka pro člověka 9,6 mg/kg) po dobu 18 měsíců vedly ke zvýšení benigních jaterních lymfatických neoplasmů, jaterních lymfangiomů a jaterních angiosarkomů a u samic zvýšení prsních nádorů. Relevance těchto údajů pro klinické použití dantrolenu není známa.

Reprodukční toxicita

U dospělých samců a samic potkanů nemělo perorální podání dantrolenu až do dávky 45 mg/tělesné hmotnosti/den (ekvivalentní dávka pro člověka 7,3 mg/kg/den) žádné nepříznivé účinky na plodnost nebo obecnou reprodukční schopnost. Podávání dantrolenu těhotným králíkům (45 mg/kg/den; ekvivalentní dávka pro člověka 14,5 mg/kg/den) vedla ke zvýšené tvorbě unilaterálních nebo bilaterálních nadpočetných žeber u mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mannitol, hydroxid sodný.

6.2. Inkompatibility

Rekonstituovaný přípravek DANTROLEN Norgine nesmí být smíchán s žádnými jinými infuzními roztoky.

6.3. Doba použitelnosti

Originální balení má použitelnost 3 roky.

Naředěný roztok spotřebujte do 6 hodin, uchovávejte při teplotě 15-25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3

6.5. Druh obalu a obsah balení

12 injekčních lahviček uzavřených silikonizovanou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým flip-off diskem. Každá injekční lahvička je opatřena filtračním zařízením na jednorázové použití.

36 (3 x 12) injekčních lahviček uzavřených silikonizovanou pryžovou zátkou s hliníkovým uzávěrem s polypropylenovým flip-off diskem. Každá injekční lahvička je opatřena filtračním zařízením na jednorázové použití.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přidejte **60 ml vody pro injekci do každé injekční lahvičky přípravku DANTROLEN Norgine** a třepejte, dokud se prášek nerozpustí.

Rekonstituovaný přípravek natáhněte do injekční stříkačky přiloženým filtračním zařízením na jednorázové použití. Rekonstituovaný roztok lze použít po dobu 6 hodin, ale musí být natažen do stříkačky přes filtr bezprostředně před použitím. Odstraňte filtrační zařízení z injekční stříkačky před připojením intravenózní kanyly nebo dávkovací sady.

Použité filtrační zařízení a injekční lahvičku vyhoďte do nádoby určené na ostré předměty. Použijte nové filtrační zařízení pro každou injekční lahvičku přípravku DANTROLEN Norgine.

Podávejte přípravek DANTROLEN Norgine ihned po natažení do stříkačky přes filtr.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Používejte pouze dodané filtrační zařízení na jedno použití.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083HP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

63/162/86-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 10. 1986

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 10. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 10. 2023