

GEBRAUCHSINFORMATION und FACHINFORMATION: Information für den Anwender

DANTROLEN i.v. 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Dantrolen-Natrium 3,5 H₂O

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist DANTROLEN i.v. und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von DANTROLEN i.v. beachten?
3. Wie ist DANTROLEN i.v. anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DANTROLEN i.v. aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist DANTROLEN i.v. und wofür wird es angewendet?

DANTROLEN i.v. gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der direkt wirkenden Muskelrelaxantien.

Es wird angewendet zur Behandlung der malignen Hyperthermie. Der ATC-Code ist M03CA01.

DANTROLEN i.v. ist ein Arzneimittel, welches Ihnen durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal verabreicht wird.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von DANTROLEN i.v. beachten?

DANTROLEN i.v. darf nicht angewendet werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Dantrolen-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile von DANTROLEN i.v. sind (siehe Abschnitt 6.).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

DANTROLEN i.v. ist kein Ersatz für bisher bekannte unterstützende Maßnahmen. Diese müssen individuell verschieden weitergeführt werden. DANTROLEN i.v. darf nur **intravenös** verabreicht werden. Wegen des hohen pH-Wertes der Lösung (pH 9,5) ist extravasale Injektion/Infusion unbedingt zu vermeiden, weil sie zu Gewebnekrosen führen kann. Wegen der Gefahr von Gefäßverschlüssen sind intraarterielle Injektionen zu vermeiden. Außerdem ist aufgrund der möglichen Vorhandenseins von ungelösten Kristallen bzw. Partikeln in der Lösung nach Rekonstitution und der damit verbundenen Gefahr einer Verschlimmerung einer Reaktion an der Infusionsstelle bzw. einer Gewebnekrose, verursacht durch Kristalle in betroffenen Durchstechflaschen, die Verwendung der Filtriervorrichtung beim Aufziehen der Injektionslösung unverzichtbar.

Jede Durchstechflasche DANTROLEN i.v. enthält 3 g Mannitol (zur Einstellung einer isotonischen Lösung). Diese Menge sollte berücksichtigt werden, falls eine therapeutische Gabe von Mannitol erforderlich sein sollte.

Vorsicht ist beim Auftreten von Hyperkaliämie-Symptomen (muskuläre Paralyse, EKG-Veränderungen, bradykarde Herzrhythmusstörungen) oder bei bereits bestehender Hyperkaliämie (Niereninsuffizienz, Digitalisintoxikation etc.) geboten, da im Tierversuch eine Erhöhung des Serumkaliums durch Dantrolen gezeigt wurde.

Unter Dantrolen-Therapie können Leberschädigungen auftreten. Diese sind abhängig von der Dosierung und der Therapiedauer und können einen letalen Verlauf nehmen.

Anwendung von DANTROLEN i.v. zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Einzelfallberichte und tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf eine Wechselwirkung von Dantrolen und Verapamil in Form von Herzschwäche hin. Es wird empfohlen, DANTROLEN i.v. und Verapamil (u.U. auch andere Calciumantagonisten) nicht gleichzeitig anzuwenden.

Die gleichzeitige Gabe von DANTROLEN i.v. und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Vecuronium kann deren Wirkung verstärken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Da Erfahrungen mit DANTROLEN i.v.-Behandlung schwangerer Frauen fehlen, sollte eine Anwendung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (vitale Indikation). DANTROLEN i.v. sollte bei stillenden Müttern nicht angewendet werden. Wenn eine Behandlung mit DANTROLEN i.v. notwendig ist, sollte abgestillt werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DANTROLEN i.v. hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da es zu Schwäche, Schwindel und Benommenheit führen kann. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimitteln.

3. Wie ist DANTROLEN i.v. anzuwenden?

Dieses Arzneimittel wird bei Ihnen durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal angewendet.

Dosierungsanleitung

Die maligne Hyperthermie ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der sofortige Therapie benötigt. Deshalb Infusion von 2,5 mg/kg Körpergewicht DANTROLEN i.v. (8 - 10 Durchstechflaschen beim Erwachsenen) so rasch wie möglich verabreichen. Fortsetzung der Infusion so lange die klinische Leitsymptomatik Tachykardie, Hypoventilation, anhaltende Übersäuerung (pH- und pCO₂-Kontrolle!) und Hyperthermie fortbesteht. In den meisten Fällen ist eine Gesamtdosis von 10 mg/kg Körpergewicht über 24 Stunden ausreichend, Gesamtdosierungen bis über 40 mg/kg Körpergewicht sind aus Einzelfällen bekannt. Aufgrund dieser Erfahrungen können im Einzelfall höhere Dosierungen verabreicht werden.

DANTROLEN i.v. wird intravenös verabreicht. Bitte beachten Sie die Ausführungen zu "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen" in Abschnitt 2.

Lösungsvorschrift

Zu jeder Durchstechflasche DANTROLEN i.v. werden 60 ml Wasser für Injektionszwecke gegeben, und es wird solange geschüttelt, bis das Pulver gelöst ist.

Nach der Rekonstitution muss die Lösung beim Aufziehen in die Spritze durch die beiliegende Filtriervorrichtung gefiltert werden (siehe Abschnitt 2). Die Lösung muss innerhalb 6 Stunden verwendet werden, aber unmittelbar vor der Verwendung filtriert werden.

Die Einwegfiltriervorrichtung vor dem Anbringen der intravenösen Kanüle oder dem Verabreichungs-Set von der Spritze entfernen.

Die Filtriervorrichtung und die Produkt-Durchstechflasche in einem geprüften Sicherheitsbehälter (Sharps Collector) entsorgen. Bei jeder neuen DANTROLEN i.v.-Durchstechflasche eine neue Filtriervorrichtung verwenden. DANTROLEN i.v. unmittelbar nach der Filtration verabreichen.

Nur die beiliegende Einwegfiltriervorrichtung verwenden.

Die wichtigsten Inkompatibilitäten

Die zubereitete DANTROLEN i.v.-Lösung darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder über den selben venösen Zugang gegeben werden.

Wenn Sie eine größere Menge DANTROLEN i.v. angewendet haben, als Sie sollten

Bei der malignen Hyperthermie handelt es sich um eine Notfallsituation, in der die rasche Infusion einer hohen Dosis von DANTROLEN i.v. notwendig ist (siehe Dosierungsanleitung). Spezifische Symptome einer Dantrolen-Überdosierung sind nicht bekannt. Vorsicht ist bei Zeichen einer Hyperkaliämie geboten.

Wenn Sie die Anwendung von DANTROLEN i.v. abbrechen

Sollte es erforderlich erscheinen, die DANTROLEN i.v.-Therapie abbrechen, so sind eingeleitete intensivmedizinische und unterstützende Therapiemaßnahmen individuell fortzuführen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann DANTROLEN i.v. Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Dosen von mehr als 10 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/24 Stunden können Muskelschwäche hervorrufen. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, allergische Reaktionen, meist der Haut, sowie Thrombophlebitis oder Reaktionen an der Applikationsstelle können als Nebenwirkungen von DANTROLEN i.v. - zur Prophylaxe oder Behandlung einer malignen Hyperthermie eingesetzt - auftreten. Eine anaphylaktische Reaktion wurde bisher nur in einem Fall nach i.v. Gabe beobachtet.

Während der Behandlung einer malignen Hyperthermiekrise kann in Einzelfällen ein Lungenödem auftreten, zu dem eventuell das Volumen des Lösungsmittels und Mannitol beitragen.

Weiterhin wurde von folgenden Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit berichtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Schläfrigkeit, Krampfanfälle, Sprachstörung, Bradykardie (verlangsamter Herzschlag), Tachykardie (beschleunigter Herzschlag), Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb), Atemversagen, Abdominalschmerzen, gastrointestinale Blutungen, Gelbsucht, Hepatitis, Hyperhidrose (erhöhte Schweißsekretion), Kristalluria (Ansammlung von Kristallen im Urinsediment), Herzinsuffizienz.

Bei Einsatz von oralem Dantrolen als Muskelrelaxans wurden in Einzelfällen aplastische Anämie, Leukopenie sowie in je einem Fall die Entstehung einer Herzinsuffizienz und ein lymphozytisches Lymphom beobachtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist DANTROLEN i.v. aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflaschen nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Aufbewahrungsbedingungen:

Nicht über 25° C lagern.

Die gebrauchsfertige Lösung ist vor Licht geschützt zwischen 15-25° C aufzubewahren.

Hinweis auf Haltbarkeit nach Anbruch oder Zubereitung:

Die gebrauchsfertige Lösung ist nicht länger als 6 Stunden verwendbar.

Entsorgung:

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was DANTROLEN i.v. enthält:

Pulver:

Der Wirkstoff ist Dantrolen-Natrium 3,5 H₂O.

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Dantrolen-Natrium 3,5 H₂O.

Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph. Eur.) und Natriumhydroxid.

Wie DANTROLEN i.v. aussieht und Inhalt der Packung:

DANTROLEN i.v. ist ein helloranges, gefriergetrocknetes Pulver in einer Durchstechflasche zur Herstellung einer Infusionslösung.

DANTROLEN i.v. ist in Packungen zu jeweils 12 und 36 Durchstechflaschen mit Trockensubstanz erhältlich. Für jede Durchstechflasche liegt eine Einwegfiltriervorrichtung bei.

Jede Packung enthält außerdem 12 bzw. 36 Aufhängevorrichtungen.

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Vertrieb:

Norgine GmbH
Im Westpark 14
35435 Wettenberg
Deutschland

Zulassungsnummer:

1328.00.00

Diese Gebrauchsinformation und Fachinformation wurden zuletzt überarbeitet im Dezember 2018.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Verschreibungspflichtig

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakodynamische Eigenschaften

Dantrolen entkoppelt Nervenreiz und Kontraktion des Skelettmuskels wahrscheinlich durch Interferenz mit der Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Es wirkt selektiv, beeinflusst weder die neuromuskuläre Übertragung, noch hat es messbare Wirkung auf die elektrisch erregbare Oberflächenmembran.

Bei dem durch Anästhetika induzierten Syndrom **Maligne Hyperthermie** weisen Anzeichen auf eine genetisch bedingte Anomalie der Muskelzelle hin. Man nimmt an, dass die Triggersubstanzen einen plötzlichen Anstieg des myoplasmatischen Calciums verursachen, indem sie seine Freisetzung verstärken und die Speicherung im sarkoplasmatischen Retikulum verhindern. Der resultierende Anstieg des myoplasmatischen Calciums führt zu einem Hypermetabolismus, der die Ursache der Hyperthermie, der metabolischen Azidose sowie der weiteren Symptome der malignen Hyperthermie ist.

Dantrolen kann den akuten Katabolismus innerhalb der Muskelzelle unterbrechen, indem es die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Myoplasma hemmt. So können die physiologischen, metabolischen und biochemischen Veränderungen, die mit der Krise verbunden sind, umgekehrt oder geschwächt werden. Allerdings kann die Dantrolen-Therapie nur dann greifen, wenn Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum noch nicht vollständig entleert wurde. Das heißt, der Einsatz von Dantrolen sollte so frühzeitig wie möglich erfolgen, solange die Muskeldurchblutung noch ausreichend gewährleistet ist.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Dantrolen wird reversibel an Plasma-Albumin gebunden, als in-vitro-Bindungskonstante ergab sich ein Wert von $4,3 \times 10^4 \text{M}^{-1}$. Die Metabolisierung in der Leber erfolgt zum einen über eine 5-Hydroxylierung am Hydantoin-Ring, zum anderen über die Reduktion der Nitro-Gruppe zum Amin mit nachfolgender Acetylierung.

Die Muttersubstanz sowie die Metabolite werden hauptsächlich renal und biliär ausgeschieden, wobei die renale Ausscheidung im Verhältnis von 79% 5-Hydroxydantrolen, 17% Acetylamino-Dantrolen und 1-4% unverändertem Dantrolen erfolgt. Der Metabolit 5-Hydroxydantrolen ist pharmakologisch aktiv, während Acetylamino-Dantrolen keine muskelrelaxierende Wirkung zeigt. Die renale Clearance (5-OH-Dantrolen) beträgt 1,8-7,8 l/h.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Applikation von Dantrolen variiert, sie liegt in der Regel zwischen 4 und 8 Stunden, bei Patienten mit maligner Hyperthermie bei 12 Stunden.

Für die diaplazentare Passage von Dantrolen wurde ein Faktor von 0,4 gefunden.

Zur Ermittlung pharmakokinetischer Daten bei Kindern im Alter von 2 bis 7 Jahren wurde Dantrolen in einer Dosierung von 2,4 mg/kg Körpergewicht 10 Kindern über 10 Minuten infundiert. Eine Minute nach Ende der Infusion wurde eine Gesamtblutkonzentration von durchschnittlich $6,03 \pm 0,93 \mu\text{g/ml}$ gemessen, 1 Stunde danach noch $3,56 \pm 0,49 \mu\text{g/ml}$. Die Eliminationshalbwertszeit wurde mit $10 \pm 2,6 \text{ h}$ berechnet.

Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen Toxizität an Ratten, Hunden und Affen führte die Gabe von $> 30 \text{ mg/kg/d}$ Dantrolen zu Verminderung des Wachstums oder der Körpergewichtsentwicklung und zu toxischen Lebereffekten und möglicherweise Okklusionsnephropathien, die reversibel waren.

In Studien zur Embryotoxizität war nach oraler Gabe von Dantrolen (ab 20 mg/kg/d) bei Ratten wie auch bei Kaninchen die Ausbildung einseitiger oder beidseitiger 13. Rippen signifikant vermehrt. Die orale Gabe von maximal 45 mg/kg/d Dantrolen hatte bei Ratten keine nachteiligen Effekte auf Fertilität oder Reproduktion. Bei oraler Gabe von 60 mg/kg/d war das foetale Gewicht der Nachkommen reduziert.






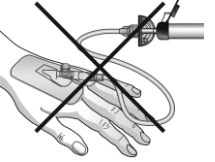
Dantrolen war bei in-vitro-Mutagenitätstests (Ames-Tests) bei einigen Bakterienstämmen in An- und Abwesenheit von Rattenleberhomogenat positiv.

In Langzeituntersuchungen mit Ratten und Mäusen wurden nach oraler Dantrolen-Behandlung unterschiedliche Ergebnisse berichtet. Bei weiblichen Sprague-Dawley Ratten wurden im Vergleich zu Kontrollen vermehrt benigne und maligne Mammatumore sowie bei der höchsten Dosierung von 60 mg/kg/d Dantrolen vermehrt hepatische Lymphangiome bzw. Angiosarkome beobachtet. In zusätzlichen Untersuchungen mit Sprague-Dawley- und Fischer-344-Ratten sowie Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein spezifisches tumorigenes Potenzial.

Trotz mittlerweile langjähriger Anwendung von Dantrolen beim Menschen wurden bisher keine Hinweise auf mutagene oder kanzerogene Effekte mitgeteilt. Zwar kann eine kanzerogene Wirkung von Dantrolen beim Menschen weiterhin nicht völlig ausgeschlossen werden, das damit verbundene

Risiko ist für den Einsatz von Dantrolen bei der potentiell lebensbedrohlichen malignen Hyperthermie jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Information über Rekonstitution und Filtration von DANTROLEN i.v.

	<p>1) Eine Kanüle auf eine Spritze setzen und 60 ml Wasser für Injektionszwecke aufziehen.</p>
	<p>2) Eine DANTROLEN i.v. Durchstechflasche mit aufgezogenem Wasser für Injektionszwecke rekonstituieren. Leicht schütteln bis das Pulver vollständig gelöst ist. Die Kanüle verwerfen.</p>
	<p>3) Die Sicherheitskappe entfernen und die Spitze der Einwegfiltriervorrichtung in die Durchstechflasche stecken.</p>
	<p>4) Die Spritze anschließen und die gesamte 60 ml rekonstituierte Lösung aus der Durchstechflasche in die Spritze ziehen und im Anschluss die Filtriervorrichtung verwerfen..</p>
	<p>5) Die Spritze mit der filtrierte rekonstituierte Lösung direkt mit der intravenösen Kanüle oder einem Verabreichungsset verbinden. Abhängig von der klinischen Notwendigkeit wird das Produkt entweder sofort verabreicht oder als manuelle Infusion bzw. über eine Pumpe. Siehe Abschnitt Dosierungsanleitung für die maximale Dose.</p>
	<p>6) Für den Transfer der filtrierte Lösung von der Spritze in die intravenöse Kanüle bzw. Verabreichungsset nicht die Filtriervorrichtung verwenden.</p>