

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DANTAMACRIN® 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel enthält 50 mg Dantrolen-Natrium 3,5 H₂O

Hilfsstoff mit bekannter Wirkung: 65 mg Lactosemonohydrat pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel zur oralen Anwendung

Dantamacrin 50 mg Hartkapseln enthalten ein orangefarbenes Pulver in einer Kapsel mit einem opaken, lederfarbenen Unterteil und einem opaken, orangefarbenen Oberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dantamacrin-Kapseln sind indiziert zur Behandlung chronischer, schwerer Spastizität der Skelettmuskulatur als Folge von Erkrankungen wie Schlaganfall, Rückenmarkverletzungen, Zerebralparese und Multipler Sklerose bei Erwachsenen und Kindern über 5 Jahren mit einem Gewicht von 25 kg oder mehr

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Jeder Patient sollte langsam auf die individuell erforderliche Dosis eingestellt werden. Für den einzelnen Patienten wird die niedrigste Dosis empfohlen, die mit dem optimalen Ansprechen auf die Therapie verbunden ist. Eine Skala der empfohlenen Dosierungsschritte ist unten dargestellt.

Erwachsene:

Dantamacrin sollte nicht rascher als nach folgendem Schema aufdosiert werden:

1. Woche 1 x täglich 25 mg
2. Woche 2 x täglich 25 mg
3. Woche 2 x täglich 50 mg
4. Woche 3 x täglich 50 mg

Sobald die optimale Dosis erreicht ist, sollte der Patient seine Gesamttdagesdosis auf 2-4 Einzeldosen verteilt erhalten, um möglichst gleichmäßige Plasmaspiegel zu erreichen und die Nebenwirkungen zu minimieren.

Höhere Dosen als 200 mg sollten bei einer Langzeittherapie mit Dantamacrin nicht verabreicht werden. Ist abzusehen, dass auf den Patienten Belastungs- oder Stresssituationen zukommen, kann die Dosis vorübergehend stufenweise bis auf 400 mg pro Tag gesteigert werden.

Die erhöhte Dosis sollte wie folgt titriert werden:

1. Woche: 3 x täglich 75 mg
2. Woche: 4 x täglich 75 mg
3. Woche: 4 x täglich 100 mg

Dosen über 200 mg pro Tag sollten aber nicht länger als 2 Monate gegeben werden.

Kinder und Jugendliche:

Dosierungstabelle für Kinder über 5 Jahre (ab 25 kg Körpergewicht).

Für den einzelnen Patienten wird die niedrigste Dosis empfohlen, die mit einem optimalen Ansprechen vereinbar ist. Ein empfohlener Titrationsplan für die Dosierung ist unten aufgeführt.

1. Woche: 1 x täglich eine Kapsel Dantamacrin 25
2. Woche: 2 x täglich eine Kapsel Dantamacrin 25
3. Woche: 3 x täglich eine Kapsel Dantamacrin 25
4. Woche: 2 x täglich zwei Kapseln Dantamacrin 25
5. Woche: 3 x täglich zwei Kapseln Dantamacrin 25
6. Woche: 3 x täglich drei Kapseln Dantamacrin 25

Kinder ab 50 kg siehe Dosierung für Erwachsene.

Die Dosis kann stufenweise bis auf 200 mg täglich erhöht werden.

Dantamacrin ist für eine Langzeittherapie vorgesehen.

Falls sich nach 6-8 Wochen kein Behandlungserfolg einstellt, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Da die Erfahrungen in der Anwendung von Dantamacrin bei Kindern unter 5 Jahren für eine Beurteilung der Verträglichkeit nicht ausreichen, sollte es bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Lebererkrankungen,
- eingeschränkte Lungenfunktion,
- Schwere Beeinträchtigung der Herzfunktion aufgrund einer Herzmuskelkrankung,
- in Fällen, bei denen eine abnorme Tonuserhöhung erforderlich ist, um eine bessere Funktion, eine aufrechte Haltung oder die Bewegungsbalance zu ermöglichen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In folgenden Situationen muss Dantamacrin mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

bei amyotrophischer Lateralsklerose oder Vorhandensein bulbärparalytischer Symptome, da Paresen durch Dantamacrin verstärkt werden können.

Patienten mit Herzerkrankungen, insbesondere Patienten mit Myokardschäden und/oder kardialen Arrhythmien, sind besonders ärztlich zu überwachen.

Dantrolen führt bei etwa 9 von 100 000 behandelten Patienten zu einer milden bis schweren Leberschädigung, deren Mortalität 10-20 % betrifft.

Das Risiko für eine Leberschädigung scheint besonders erhöht bei Tagesdosen über 300 mg, längerer Therapiedauer, Frauen, Patienten über 30 Jahren, Leberschäden in der Vorgesichte und gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel, die die Leber schädigen können. Die Leberschäden können einen letalen Verlauf nehmen, insbesondere bei älteren Patienten. Bei Patienten, die unter multipler Sklerose leiden, scheint das Risiko einer schwerwiegenden Leberschädigung zusätzlich erhöht zu sein.

Vor Beginn sowie während der Therapie mit Dantamacrin müssen in regelmäßigen Abständen die Leberenzyme kontrolliert werden, insbesondere SGOT und SGPT sind häufig zu kontrollieren.

Patienten, bei denen das Risiko einer Leberschädigung erhöht ist, sind besonders engmaschig zu überwachen. Bei Werten außerhalb der Norm oder bei Symptomen einer Leberschädigung muss Dantamacrin abgesetzt werden.

Es gibt Hinweise, dass bei eingetretenem Leberschaden hohe Serumbilirubinspiegel mit schweren Verläufen korrelieren.

Zur Minderung des Risikos einer Leberschädigung ist die niedrigst mögliche wirksame Dantrolen-Dosis anzuwenden.

Dantamacrin kann eine Photosensibilisierung hervorrufen; deshalb sollten sich die Patienten während der Behandlung vor starker Sonnenbestrahlung schützen.

Dantamacrin ist abzusetzen, wenn Patienten einen Pleura- oder Pericarderguss oder eine Pleuropericarditis entwickelt haben.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Dantamacrin nicht einnehmen.

Bei Dosen über 200 mg Dantrolen pro Tag muss verstärkt mit Nebenwirkungen gerechnet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von zentral dämpfenden Pharmaka (wie Tranquillizern vom Typ der Benzodiazepine, Antihistaminika, Sedativa) sowie der Genuss von Alkohol sollte vermieden werden, da die Nebenwirkungen von Dantamacrin verstärkt werden können (insbesondere die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem sowie Muskelschwäche).

Bei gleichzeitiger Gabe von:

- Östrogenen oder anderen potentiell lebertoxischen Substanzen besteht ein erhöhtes Risiko einer Leberschädigung.
- Dantamacrin und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (Vecuronium) kann dessen Wirkung verstärkt werden.
- Metoclopramid kann die Absorptionsrate und -geschwindigkeit von Dantrolen erhöht sein und somit zu einer Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen von Dantrolen führen.

Bei Patienten mit Veranlagung zur malignen Hyperthermie, die intravenös Dantrolen erhielten, wurde beobachtet, dass gleichzeitige Gabe von Kalziumantagonisten und/oder Betablockern zu Hyperkaliämie und Herzschwäche führte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten für die Verwendung von Dantrolen-Natrium bei Schwangeren vor. Dantrolen geht in die Plazenta über und kann eine Muskelhypotonie, insbesondere in der Gebärmutter, induzieren. Studien an Tieren sind im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Die Einnahme von Dantamacrin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Dantamacrin ist in der Stillzeit kontraindiziert, da der Wirkstoff Dantrolen in die Muttermilch übergeht, und da insbesondere unter einer Dauertherapie mit Dantamacrin unerwünschte Wirkungen auf das gestillte Kind nicht auszuschließen sind. Wenn eine Behandlung stillender Mütter mit Dantamacrin erforderlich ist, muss abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Dantrolen auf die Fruchtbarkeit beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Einnahme von Dantamacrin können zentralnervöse Wirkungen, wie z. B. Schläfrigkeit oder Verwirrtheit, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen vermindert wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der unerwünschten Reaktionen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Lymphozytäres Lymphom, Lymphom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Aplastische Anämie, Leukopenie, lymphozytisches Lymphom, Thrombozytopenie.
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Hypersensitivität, Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression, Verwirrtheitszustände, Nervosität, Schlaflosigkeit,.
	Gelegentlich	Halluzinationen
	Nicht bekannt	Orientierungslosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel, Benommenheit
	Häufig	Kopfschmerz, Sprachstörungen, Krampfanfälle
	Gelegentlich	Verstärkung von Paresen bei amyotrophischer Lateralsklerose oder bei Vorhandensein bulbärparalytischer Symptome, Sehstörungen
	Nicht bekannt	Hypotonie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Doppelbilder, Vermehrter Tränenfluss
	Häufig	Sehstörungen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herzinsuffizienz, Tachykardie, Pleuropericarditis
	Nicht bekannt	Bradykardie
	Häufig	Perikarditis
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Phlebitis, Blutdruckschwankungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Atemdepression, Atemversagen
	Gelegentlich	Atemnot
	Sehr selten	Erstickungsgefühl
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall
	Häufig	Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich	Obstipation, in seltenen Fällen bis hin zum Darmverschluss; Schluckbeschwerden, gastrointestinale Blutungen, Magenreizung, vermehrter Speichelabfluss
	Nicht bekannt	Dyspepsie, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Hepatitis, Ikterus, Cholestasis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschläge, Akne-ähnliche Hautreaktionen/Akne
	Gelegentlich	Hyperhidrose, abnormer Haarwuchs, Juckreiz, Photosensibilisierung
	Sehr selten	Urtikaria, Ekzeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig:	Muskelschwäche
	Gelegentlich	Muskel- und Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Harninkontinenz, Pollakisurie, Kristallurie, Hämaturie, Harnretention
	Sehr selten	Verändertes Harnverhalten
	Nicht bekannt	Nykturie, Chromaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Schwächegefühl
	Häufig	Schüttelfrost, Fieber
Untersuchungen	Häufig	Pathologische Leberfunktionswerte

Darüber hinaus wurden die folgenden spezifischen unerwünschten Wirkungen bei der Verwendung von Dantamacrin-Kapseln festgestellt:

- Auslösung von zerebralen Anfällen, insbesondere bei Kindern mit zerebraler Lähmung;
- Pleuropärikarditis und Perikarderguss, (begleitet von Eosinophilie)
- Pleuraerguss (mit assoziierter Eosinophilie),
- Durchfall (kann schwerwiegend sein und kann das vorübergehende Absetzen Dantrolen-Therapie notwendig machen).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit.

Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mögliche Symptome die bei Überdosierung auftreten können sind: Muskelschwäche, beunruhigende Hypotonie, Sehstörungen (Diplopie), Bewusstseinsstörungen (z.B. Lethargie, Koma), Müdigkeit, Schwindel, Erbrechen, Diarrhoe, Tachykardie, Blutdrucksenkung oder -steigerung, Juckreiz, hepatotoxische Nebenwirkungen.

Bei Vergiftungen sollte nach Möglichkeit eine Magenspülung durchgeführt werden und allgemeine Maßnahmen zur Herzunterstützung und Atemhilfe geplant werden. Zusätzlich sollte eine Volumensubstitution erfolgen, um eine mögliche Kristallurie zu verhindern.

Über den Wert einer Dialyse liegen keine Daten vor. Und es gibt kein spezifisches Antidot für eine Dantrolen-Überdosierung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkende Muskelrelaxantien

ATC Code: M03CA01

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

Im therapeutischen Dosisbereich werden die glatte Muskulatur und der Herzmuskel durch Dantamacrin in der Regel nicht beeinflusst. Aus *in vitro*-Tierversuchen ergaben sich Hinweise, da bei Dosen deutlich oberhalb des therapeutischen Bereichs Effekte an glatter Muskulatur und am Herzmuskel auftreten können, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen, so dass keine definitiven Aussagen hinsichtlich entsprechender Wirkungen beim Menschen getroffen werden können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die gastrointestinale Absorption von Dantrolen-Natrium beträgt ca. 70 % und führt zu dosisabhängigen Plasma-Konzentrationen. Nach Gabe von 25 mg Dantrolen-Natrium 3,5•H₂O wurden die maximalen Plasmakonzentrationen nach 3-4 Stunden erreicht und betrugen 0,22 µg/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit betrug im Mittel 83,6 %.

Verteilung:

Dantrolen wird reversibel an Plasma-Albumin gebunden, als *in vitro*-Bindungskonstante ergab sich ein Wert von 4,3x104M⁻¹. Für die diaplazentare Passage von Dantrolen wurde ein Faktor von 0,4 gefunden.

Biotransformation:

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.

Elimination:

Die renale Clearance (5-OH-Dantrolen) beträgt 1,8-7,8 l/h. Die mittlere biologische Halbwertzeit beträgt bei Erwachsenen 8,7 Stunden nach einer oralen Dosis von 100 mg. Bei Kindern mit chronischer Spastizität wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 7,3 h gefunden.

Dauer und Intensität der Skelettmuskelrelaxierung der Patienten ist abhängig vom Blutspiegel.

5.3 Prähilische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Prähilische Daten zur intravenösen Verabreichung sind nicht verfügbar. Nach intraperitonealer Verabreichung liegt die LD50 bei Ratten bei etwa 800 mg/kg Körpergewicht (humane Äquivalenzdosis 128 mg/kg) und nach oraler Verabreichung bei neugeborenen Ratten bei etwa 3 g/kg (humane Äquivalenzdosis 480 mg/kg). Nach oraler Verabreichung an erwachsenen Tieren konnten aufgrund mangelnder Mortalität keine LD50-Werte ermittelt werden.

Bei subakuter intravenöser Verabreichung von Dantrolen in Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag waren die einzigen Beobachtungen eine verminderte Körpergewichtszunahme bei Ratten (humane Äquivalenzdosis 3,2 mg/kg) und hepatische Veränderungen bei Hunden (humane Äquivalenzdosis 10,8 mg/kg).

Chronische Toxizität

In chronischen Toxizitätsstudien an Ratten, Hunden und Affen führte die orale Verabreichung von >30 mg/kg/Tag (humane Äquivalenzdosis 4,8 mg/kg, 16,2 mg/kg bzw. 9,6 mg/kg) über 12 Monate zu einer Reduktion des Wachstums oder einer Körpergewichtszunahme. Hepatotoxische Effekte und möglicherweise eine Nierenobstruktion wurden beobachtet, die reversibel waren.

Mutagenität

Dantrolen ergab positive Ergebnisse im Ames-S.-Typhimurium-Test sowohl bei Vorhandensein als auch bei Fehlen eines leberaktivierenden Systems.

Kanzerogenität

Diätetische Dosen von Dantrolen-Natrium bei Ratten in Dosen von bis zu 60 mg/kg/Tag (humane Äquivalenzdosis 9,6 mg/kg) über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten führten zu einer Zunahme gutartiger hepatischer Lymphgefäßneubildungen, zu vermehrten hepatischen Lymphangiomen und hepatischen Angiosarkomen und nur bei weiblichen Tieren zu einer Zunahme von Brusttumoren.

Die Relevanz dieser Daten für die klinische Anwendung von Dantrolen ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

Bei männlichen und weiblichen erwachsenen Ratten hatte Dantrolen bis zu einer oralen Dosis von 45 mg/kg Körpergewicht/Tag (humane Äquivalenzdosis 7,3 mg/kg/Tag) keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit. Die Verabreichung von Dantrolen an trächtige Ratten (ab 20 mg/kg/Tag; humane Äquivalenzdosis 3,2 mg/kg/Tag) und Kaninchen (45 mg/kg/Tag; humane Äquivalenzdosis 14,5 mg/kg/Tag) führte zu einer vermehrten Bildung ein- oder beidseitiger überzähliger Rippen bei den Jungtieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dantamacrin 50 mg:

- Kapsel: Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Talcum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Erythrosin (E 127), Chinolingelb (E 104), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blistern aus klarer PVC/Aluminiumfolie zu 10 Hartkapseln in Packungen mit 50 oder 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Für Einzelheiten zur Anwendung und Handhabung des Produkts wird eine Packungsbeilage zur Verfügung gestellt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Norgine B.V.

Antonio Vivaldisstraat 150

1083 HP Amsterdam

Niederlande

8. ZULASSUNGNUMMERN

Dantamacrin 50: 6337834.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03. Mai 1977/01. Dezember 2004

10. STAND DER INFORMATION

11/2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig