

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

3. DARREICHUNGSFORM

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 Pulver erhältlich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dantrolen i. v. ist in Kombination mit geeigneten unterstützenden Maßnahmen bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung der malignen Hyperthermie angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dantrolen i. v. wird durch eine rasche intravenöse Injektion von mindestens 2,5 mg/kg Körpergewicht (8–10 Durchstechflaschen bei Erwachsenen) verabreicht. Die Gabe von Bolusinjektionen sollte so lange fortgesetzt werden wie die klinische Leitsymptomatik Tachykardie, Hypoventilation, anhaltende Übersäuerung (pH- und pCO₂-Überwachung erforderlich) und Hyperthermie besteht. In den meisten Fällen ist eine Gesamtdosis von 10 mg/kg Körpergewicht über 24 Stunden ausreichend. In Einzelfällen kann ein Überschreiten dieser Dosis (10 mg/kg) erforderlich sein. Die sichere Anwendung von bis zu 40 mg/kg wurde beschrieben. Aufgrund dieser Erfahrungen können im Einzelfall höhere Dosierungen verabreicht werden, wenn dies erforderlich sein sollte.

Pädiatrische Population

Keine Dosisanpassung notwendig

Art der Anwendung

Zur intravenösen Verabreichung
 Zu jeder Durchstechflasche werden 60 ml steriles Wasser für Injektionszwecke hinzugefügt und die Durchstechflasche anschließend so lange geschüttelt, bis das Pulver gelöst ist.

Die rekonstituierte Lösung muss mit dem mitgelieferten Einwegfilter filtriert werden. Anweisungen zur Rekonstitution und Filtration des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Dantrolen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
 Die Anwendung von Dantrolen i.v. bei der Behandlung einer malignen hyperthermi-

schen Krise ist kein Ersatz für andere unterstützende Maßnahmen.

Diese müssen in ihren verschiedenen Formen individuell weitergeführt werden. Dantrolen i. v. darf nur **intravenös** verabreicht werden. Wegen des hohen pH-Werts der Lösung (pH 9,5) ist eine extravaskuläre Injektion/Infusion zu vermeiden, da diese zu Gewebnekrosen führen kann. Wegen des Risikos von Gefäßverschlüssen sind intraarterielle Injektionen zu vermeiden. Der Kontakt der Lösung mit der Haut ist zu vermeiden. Bei Kontakt der Lösung mit der Haut muss die Lösung mit viel Wasser entfernt werden.

Wegen des möglichen Vorhandenseins von ungelösten Kristallen/Partikeln im rekonstituierten Produkt und dem damit verbundenen potenzielle Risiken der Verschlimmerung von Reaktionen an der Injektionsstelle bzw. einer Gewebnekrose, verursacht durch Kristalle in den betroffenen Durchstechflaschen, ist bei jedem Aufziehen der Lösung die Verwendung der Filtriervorrichtung erforderlich.

Jede Durchstechflasche Dantrolen i. v. enthält 3 g Mannitol (zur Einstellung einer isotonischen Lösung). Diese Menge sollte berücksichtigt werden, wenn Mannitol zur Vorbeugung und Behandlung renaler Komplikationen im Zusammenhang mit einer malignen Hyperthermie verwendet wird.

Vorsicht ist beim Auftreten von Hyperkaliämie-Symptomen (Muskellähmung, EKG-Veränderungen, bradykarde Herzrhythmusstörungen) oder bei bereits bestehender Hyperkaliämie (Niereninsuffizienz, Digitalisintoxikation usw.) geboten, da im Tierversuch ein Anstieg des Serumkaliums unter Dantrolen beobachtet wurde.

Unter einer Dantrolen-Therapie können Leberschäden auftreten. Diese sind abhängig von der Dosierung und der Dauer der Therapie und können einen letalen Verlauf nehmen.

Dantrolen i. v. enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einzelfallberichte und Tierstudien weisen auf eine Wechselwirkung zwischen Dantrolen und Calciumkanalblockern wie Verapamil und Diltiazem in Form von Herzinsuffizienz hin. Es wird empfohlen, Dantrolen i. v. und Calciumkanalblocker nicht gleichzeitig anzuwenden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dantrolen bei schwangeren Frauen vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Dantrolen passiert die Plazenta und sollte während der Schwangerschaft nur ange-

wendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für Mutter und Kind überwiegt.

Stillzeit

Zur Anwendung von Dantrolen in der Stillzeit liegen keine Informationen vor. Aufgrund seines Sicherheitsprofils kann ein Risiko für einen gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden, da Dantrolen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Aus diesem Grund sollte das Stillen während der Anwendung von Dantrolen i. v. unterbrochen werden. Auf Basis der Eliminationshalbwertszeit von Dantrolen kann das Stillen 60 Stunden nach der letzten Dosis wieder aufgenommen werden.

Fertilität

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die 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 insbesondere in Kombination mit Alkohol oder anderen das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die im Zusammenhang mit Dantrolen-Natrium aufgetreten sind, sind nachfolgend sortiert nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 2

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige der Gesundheitsberufe 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

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.

Systemorganklassen	Häufigkeit	Unerwünschte Arzneimittelwirkung Arzneimittelwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Allergische Reaktionen, Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Hyperkaliämie
Erkrankungen des Nervensystems	Nicht bekannt	Benommenheit, Schwindel Allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Krampfanfälle, Sprachstörungen, Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Herzversagen, Bradykardie, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Nicht bekannt	Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Lungenödem
	Nicht bekannt	Pleuraerguss, Atemversagen Atemdepression
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Bauchschmerzen Schmerzen/Krämpfe, Übelkeit/Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Gelbsucht, Hepatitis Leberfunktionsstörungen einschließlich tödlichem Leberversagen, idiosynkratischen oder hypertensiven Lebererkrankungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Nicht bekannt	Urtikaria, Erythem, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Nicht bekannt	Muskelschwäche, Muskelermüdung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Kristallurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt	Gebärmutterhypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt	Müdigkeit, Reaktionen am Verabreichungsort

Vorsicht ist bei Zeichen einer Hyperkaliämie geboten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: direkt wirkende Muskelrelaxantien, ATC-Code: M03CA01.

Dantrolen entkoppelt den Nervenimpuls und die Kontraktion des Skelettmuskels, wahrscheinlich durch Interferenz mit der Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Es hat eine spezifische Wirkung und hat keinen Einfluss auf die neuromuskuläre Übertragung oder eine messbare Wirkung auf die elektrisch erregbare Oberflächenmembran.

Bei einer durch Anästhetika verursachten malignen Hyperthermie weisen die Anzeichen auf eine genetisch bedingte Anomalie der Muskelzelle hin. Man nimmt an, dass die Triggersubstanzen einen plötzlichen Anstieg des Calciums im Myoplasma verursachen, indem sie seine Freisetzung erhöhen und seine Speicherung im sarkoplasmatischen Retikulum verhindern. Der daraus resultierende Anstieg des myoplasmatischen Kalziums führt zu einem Hypermetabolismus, der wiederum Ursache für die Hyperthermie, metabolische Azidose und der weiteren Symptome der malignen Hyperthermie ist.

Dantrolen kann den akuten Katabolismus in der Muskelzelle verhindern, indem es die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Myoplasma hemmt. So können die mit der Krise verbundenen physiologischen, metabolischen und biochemischen Veränderungen rückgängig gemacht oder abgeschwächt werden.

Allerdings kann die Dantrolen-Therapie nur dann greifen, wenn das Calcium noch nicht vollständig aus dem sarkoplasmatischen Retikulum entleert wurde. Die Anwendung von Dantrolen i. v. sollte also so früh wie möglich erfolgen, soweit noch eine ausreichende Muskeldurchblutung gewährleistet ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Dantrolen bindet reversibel an Plasmaalbumin; als In-vitro-Bindungskonstante wurde ein Wert von $4,3 \times 10^4 M^{-1}$ ermittelt. Dantrolen passierte die Plazenta mit einem Faktor von 0,4.

Biotransformation

Die Metabolisierung in der Leber erfolgt durch mikrosomale Enzyme sowohl mittels 5-Hydroxylierung am Hydantoinring als auch durch Reduktion der Nitro-Gruppe zum Amin mit nachfolgender Acetylierung. Die Aktivität von 5-Hydroxydantrolen entspricht der Aktivität der Muttersubstanz, während Aceta-

mino-Dantrolen keine muskelrelaxierende Wirkung hat.

Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Nieren und die Gallenwege, wobei die renale Ausscheidung auch bei langfristiger Verabreichung in einem Verhältnis von 79 % 5-Hydroxydantrolen, 17 % Acetylamino-Dantrolen und 1 bis 4 % unverändertem Dantrolen erfolgt. Die renale Clearance (5-OH-Dantrolen) beträgt 1,8 bis 7,8 l/h.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Dantrolen nach intravenöser Verabreichung variiert. Sie beträgt in der Regel zwischen 4 und 8 Stunden, bei Patienten mit maligner Hyperthermie 12 Stunden. Pharmakokinetische Studien bei Kindern haben eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa 7,4 bis 12,6 Stunden ergeben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Es liegen keine nicht-klinischen Daten zur intravenösen Verabreichung vor. Nach intraperitonealer Verabreichung betrug die LD50 bei Ratten etwa 800 mg/kg Körpergewicht (Äquivalenzdosis für den Menschen 129 mg/kg). Nach oraler Verabreichung betrug die LD50 bei neugeborenen Ratten etwa 3 g/kg (Äquivalenzdosis für den Menschen 484 mg/kg). Es konnte kein LD50-Wert nach oraler Verabreichung an erwachsene Tiere ermittelt werden, da bei diesen keine Mortalität auftrat.

Bei der subakuten intravenösen Verabreichung von Dantrolen in Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag wurden lediglich eine verringerte Gewichtszunahme bei Ratten (Äquivalenzdosis für den Menschen 3,2 mg/kg) und hepatische Veränderungen bei Hunden (Äquivalenzdosis für den Menschen 11,1 mg/kg) beobachtet.

Chronische Toxizität

In Studien zur chronischen Toxizität führte die orale Verabreichung von > 30 mg/kg/Tag (Äquivalenzdosis für den Menschen: 4,8 mg/kg, 16,2 mg/kg bzw. 9,6 mg/kg) über 12 Monate bei Ratten, Hunden und Affen zu einer Verringerung des Wachstums bzw. der Gewichtszunahme. Hepatotoxische Wirkungen und eine mögliche Nierenobstruktion wurden beobachtet, die reversibel waren.

Mutagenität

Dantrolen führte im Ames-Test mit *S. typhimurium* zu positiven Ergebnissen, sowohl in Anwesenheit als auch in Abwesenheit eines Leberaktivierungssystems.

Kanzerogenität

Die Verabreichung von Dantrolen-Natrium an Ratten in Dosen von bis zu 60 mg/kg/Tag (Äquivalenzdosis für den Menschen 9,6 mg/kg) über einen Zeitraum von 18 Monaten führte zu Zunahmen gutartiger hepatischer lymphatischer Neoplasmen, hepatischer Lymphangiome und hepatischer Angiosarkome sowie, nur bei weiblichen Tieren, zu einer Zunahme von Tumoren der Brustdrüse. Die Relevanz dieser Daten für die klinische Anwendung von Dantrolen ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

Dantrolen hatte bei männlichen und weiblichen erwachsenen Ratten bis zu einer oralen Dosis von 45 mg/Körpergewicht/Tag

(Äquivalenzdosis für den Menschen 7,3 mg/kg/Tag) keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsfähigkeit. Die Verabreichung von Dantrolen an trächtige Kaninchen (45 mg/kg/Tag; Äquivalenzdosis für den Menschen 14,5 mg/kg/Tag) führte bei den Jungtieren zu einer vermehrten Bildung ein- oder beidseitiger überzähliger Rippen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Die rekonstituierte Dantrolen i. v.-Lösung darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder über denselben venösen Zugang verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die gebrauchsfertige Lösung ist nicht länger als 6 Stunden verwendbar

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Dantrolen i. v. darf nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflaschen unter „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Nicht über 25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dantrolen i. v. ist ein hellorangees, gefriergetrocknetes Pulver in einer Durchstechflasche zur Herstellung einer Infusionslösung. Dantrolen i. v. ist in Packungen zu jeweils 12 und 36 Durchstechflaschen mit Pulver erhältlich. Für jede Durchstechflasche liegt eine Einwegfiltriervorrichtung bei.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zu jeder Durchstechflasche Dantrolen i. v. 60 ml Wasser für Injektionszwecke hinzufügen und die Durchstechflasche so lange schütteln, bis das Pulver aufgelöst ist.

Nach der Rekonstitution muss die Lösung beim Aufziehen in die Spritze durch die beiliegende Einwegfiltriervorrichtung gefiltert werden. Die Lösung muss innerhalb von 6 Stunden verwendet werden, ist aber unmittelbar vor der Verwendung zu filtern. Die Filtriervorrichtung vor dem Anbringen der intravenösen Kanüle oder des Verabreichungssets von der Spritze entfernen.

Die Filtriervorrichtung und die Produkt-Durchstechflasche in einem zugelassenen durchstichsicheren Behälter entsorgen. Für jede Durchstechflasche Dantrolen i. v. eine neue Filtriervorrichtung verwenden. Dantrolen i. v. sofort nach der Filtration verabreichen.

Die rekonstituierte Dantrolen i. v.-Lösung darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder über denselben venösen Zugang verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 6.2).

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

Nur die beiliegende Einwegfiltriervorrichtung verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1328.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14. Januar 1981/06. Dezember 2001

10. STAND DER INFORMATION

01/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt