

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**DANTROLEN i.v. 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung**

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält:  
20 mg Dantrolen-Natrium 3,5 H<sub>2</sub>O.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: weniger als 1 mmol Natrium/ Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Kompaktes, hell orange-gelbes Lyophilisat.

Die rekonstituierte Lösung ist orange-gelb. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt 9,5.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

In Kombination mit geeigneten unterstützenden Maßnahmen ist DANTROLEN i.v. bei Erwachsenen und Kindern zur Behandlung der malignen Hyperthermie indiziert.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

DANTROLEN i.v sollte durch schnelle **intravenöse** Injektion/Infusion von mindestens 2,5 mg/kg Körpergewicht (8-10 Durchstechflaschen bei Erwachsenen) verabreicht werden. Die Bolusgabe muss wiederholt werden, solange die klinische Leitsymptomatik Tachykardie, Hypoventilation, anhaltende Übersäuerung (pH- und pCO<sub>2</sub>-Kontrolle erforderlich) und Hyperthermie fortbesteht. In den meisten Fällen ist eine Gesamtdosis von 10 mg/kg Körpergewicht pro 24 Stunden ausreichend. Diese Dosis (10 mg/kg Körpergewicht) muss im Einzelfall möglicherweise überschritten werden. Es wurden sichere Anwendungen bis zu 40 mg/kg Körpergewicht beschrieben. Aufgrund dieser Erfahrungen können in Einzelfällen auch höhere Dosierungen verabreicht werden.

Kinder und Jugendliche  
Keine Dosisanpassung erforderlich

#### Art der Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung.

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

Nach der Rekonstitution muss die Lösung beim Aufziehen in die Spritze durch die beiliegende Filtriervorrichtung gefiltert werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Filtration des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 der malignen hyperthermischen Krise ist kein Ersatz für andere begleitende Therapiemaßnahmen. Diese müssen individuell unterschiedlich fortgeführt werden.

DANTROLEN i.v. darf nur **intravenös** infundiert werden. Wegen des hohen pH-Wertes der Lösung (pH 9,5) muss eine extravasale Injektion/Infusion vermieden werden, weil sie zu Gewebnekrosen führen kann. Wegen der Gefahr von Gefäßverschlüssen müssen intra-arterielle Injektionen vermieden werden. Ein Verschütten der Lösung auf die Haut ist zu vermeiden. Wenn die Lösung auf die Haut gelangt, muss sie mit ausreichend Wasser entfernt werden.

Außerdem ist aufgrund des möglichen Vorhandenseins von ungelösten Kristallen bzw. Partikeln in der rekonstituierten Lösung und der damit verbundenen Gefahr einer Verschlimmerung einer Reaktion an der Injektionsstelle bzw. einer Gewebnekrose, verursacht durch Kristalle in den betroffenen Durchstechflaschen, die Verwendung einer Filtriervorrichtung beim Aufziehen der Lösung unverzichtbar.

Jede Durchstechflasche DANTROLEN i.v. enthält 3,0 g Mannitol (zur Einstellung einer isotonischen Lösung). Diese Menge sollte berücksichtigt werden, falls Mannitol zur Vorbeugung und Behandlung von Nierenkomplikationen im Zusammenhang mit maligner Hyperthermie eingesetzt wird. Beim Auftreten von Hyperkaliämie-Symptomen (Muskellähmung, EKG-Veränderungen, bradykarde Herzrhythmusstörungen) oder bei vorbestehender Hyperkaliämie (Niereninsuffizienz, Digitalis-Intoxikation usw.) ist Vorsicht geboten, da in Tierversuchen ein Anstieg des Serumkaliums durch Dantrolen nachgewiesen wurde.

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Einzelfallberichte und tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf eine Wechselwirkung von Dantrolen und Calciumantagonisten wie Verapamil und Diltiazem in Form von Herzinsuffizienz hin. Es wird empfohlen, DANTROLEN i.v. und Calciumantagonisten nicht gleichzeitig anzuwenden.

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten über die Anwendung von Dantrolen bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien sind in Bezug auf die Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe

Abschnitt 5.3). Dantrolen passiert die Plazenta und sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das mögliche Risiko für Mutter und Kind überwiegt.

### Stillzeit

Es liegen keine Informationen über die Anwendung von Dantrolen während der Stillzeit vor. Gemäß seinem Sicherheitsprofil kann ein Risiko für einen gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden, da Dantrolen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Daher sollte das Stillen während der Verabreichung von DANTROLEN IV unterbrochen werden. Basierend auf 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 Fruchtbarkeit 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 in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimitteln.

## 4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Dantrolen-Natrium werden im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit dargestellt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ ) Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<u>Systemorganklassen</u>	<u>Häufigkeit</u>	<u>Nebenwirkung</u>
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>	<u>Nicht bekannt</u>	Allergische Reaktionen, Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Hyperkalaemie</u>
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Benommenheit, Schwindel, allgemeine Schwäche, Schläfrigkeit, Konvulsion, Sprachstörung, Kopfschmerzen</u>
Herzerkrankungen	<u>Nicht bekannt</u>	Herzinsuffizienz, Bradykardie, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Thrombophlebitis</u>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Lungenödem, Pleuraerguss, Atemversagen, Atemdepression</u>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Bauchschmerzen/-krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Diarrhöe</u>

Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Gelbsucht, Hepatitis</u> <u>Leberfunktionsstörung</u> <u>inklusive tödlichem</u> <u>Leberversagen,</u> <u>idiosynkratische oder</u> <u>hypertensive</u> <u>Lebererkrankungen</u>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Urtikaria, Erythem,</u> <u>Hyperhidrosis</u>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Muskelschwäche und -</u> <u>ermüdung</u>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Kristallurie</u>
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Uterine Hypotonie</u>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Müdigkeit, Reaktionen an der</u> <u>Verabreichungsstelle</u>

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### 4.9 Überdosierung

Bei der Malignen Hyperthermie handelt es sich um eine Notfallsituation, in der die rasche Injektion/Infusion einer hohen Dosis von DANTROLEN i.v. notwendig ist (s. Dosierungsanleitung). Die Therapie mit DANTROLEN i.v. ist in ihrer Dosierung auf die MH-Symptomatik abgestimmt. Aus dieser Anwendung heraus sind keine Fälle einer Überdosierung bekannt. Es ist mit verstärkten Nebenwirkungen zu rechnen.

Nach **oraler** Einnahme wurden folgende Symptome einer Überdosierung berichtet: Muskelschwäche, Bewusstseinsveränderungen (z.B. Lethargie, Koma), Müdigkeit, Schwindel, Sehstörungen, Tachykardie, Blutdrucksenkung oder -steigerung, Juckreiz, hepatotoxische Nebenwirkungen, Erbrechen und Durchfall.

Der Nutzen einer Dialyse und ein spezifisches Antidot sind nicht bekannt; allgemein übliche Notfallmaßnahmen sollten unternommen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Dantrolen entkoppelt Reiz und Kontraktion des Skelettmuskels wahrscheinlich durch Interferenz mit der Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Es wirkt hier spezifisch, beeinflusst weder die neuro-muskuläre 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, d.h. der Einsatz von Dantrolen sollte so frühzeitig wie möglich erfolgen, solange die Muskeldurchblutung noch ausreichend gewährleistet ist.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Verteilung*

Dantrolen wird reversibel an Plasma-Albumin gebunden; als In-vitro- Bindungskonstante wurde ein Wert von  $4,3 \times 10^4 \text{M}^{-1}$  ermittelt. Für die diaplazentare Passage von Dantrolen wurde ein Faktor von 0,4 gefunden.

### *Biotransformation*

Die Metabolisierung in der Leber erfolgt durch mikrosomale Enzyme sowohl durch 5-Hydroxylierung am Hydantoinring, als auch durch Reduktion der Nitrogruppe zum Amin mit nachfolgender Acetylierung. 5-Hydroxydantrolen hat eine ähnliche Wirkung wie die Ausgangssubstanz, während Acetamino-Dantrolen keine muskelentspannende Wirkung hat.

### *Elimination*

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich renal und biliär, wobei auch bei langdauernder Anwendung die renale Ausscheidung im Verhältnis von 79 % 5-Hydroxydantrolen, 17 % Acetylamino-Dantrolen und 1-4 % unverändertem Dantrolen erfolgt. Die renale Clearance (5-OH-Dantrolen) beträgt 1,8-7,8 l/h.

Nach intravenöser Verabreichung ist die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Dantrolen variabel, im Allgemeinen liegt sie zwischen 4 und 8 Stunden, bei einem Patienten mit maligner Hyperthermie beträgt sie 12 Stunden. Pharmakokinetische Studien an Kindern haben eine durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von etwa 7,4 bis 12,6 Stunden ergeben.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### **Akute Toxizität**

Präklinische Daten zur intravenösen Verabreichung sind nicht verfügbar. Nach intraperitonealer Verabreichung liegt die LD50 bei Ratten bei etwa 800 mg/kg Körpergewicht (humane Äquivalenzdosis 129 mg/kg) und nach oraler Verabreichung bei neugeborenen Ratten bei etwa 3 g/kg (humane Äquivalenzdosis 484 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 11,1 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, die reversibel waren, wurden beobachtet.

### **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 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**

Sonstige Bestandteile des Lyophilisats: Mannitol (E 421), Natriumhydroxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen der rekonstituierten Lösung sind zu verwerfen.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Lyophilisat nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die gebrauchsfertige Lösung ist vor Licht geschützt zwischen 15-25 °C zu lagern und nicht länger als 6 Stunden verwendbar.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Lyophilisat:

Durchstechflasche (farblos, Glasart I) mit Butyl-Gummistopfen (Typ I) und Aluminium-Verschlusskappe mit Polypropylenscheibe. Für jede Durchstechflasche liegt eine Einwegfiltriervorrichtung bei.

Packung zu 12 bzw. 36 Durchstechflaschen Lyophilisat.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

Nach der Rekonstitution muss die Lösung beim Aufziehen in die Spritze durch die beiliegende Einwegfiltriervorrichtung gefiltert werden. Die Lösung muss innerhalb 6 Stunden verwendet werden, aber unmittelbar vor der Verwendung filtriert werden. Die Filtriervorrichtung vor dem Anbringen der intravenösen Kanüle oder dem Verabreichungs-Set von der Spritze entfernen.

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

Die zubereitete DANTROLEN-i.v.-Lösung darf nicht mit anderen Injektions-/Infusionslösungen gemischt oder über denselben venösen Zugang gegeben werden (s. auch Abschnitt 6.2).

Da DANTROLEN i.v. vor Gebrauch erst aufgelöst werden muss und die Substanz schwer löslich ist, sollte nach Erfahrungsberichten möglichst mindestens eine Person ausschließlich mit dieser Tätigkeit betraut werden (Beispiel: Für 2,5 mg/kg für einen 70 kg schweren Patienten bedarf es 9 Injektionsflaschen).

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

Nur die beiliegende Filtriervorrichtung verwenden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

17.709

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Jänner 2007

## **10. STAND DER INFORMATION**

01/2022

**Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**  
Rezept- und apothekenpflichtig