

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**DANTRIUM 20 mg polvere per soluzione per infusione**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 flaconcino contiene: dantrolene sodico liofilizzato 20 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione previa ricostituzione con acqua sterile a uso iniettivo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Dantrium 20 mg polvere per soluzione per infusione è indicato, in associazione ad adeguate misure di supporto, nel trattamento dell'ipermetabolismo fulminante del muscolo scheletrico caratteristico delle crisi dell'ipertermia maligna scatenata da anestetici e da neurolettici.

Dantrium deve essere somministrato non appena la crisi di ipertermia maligna viene diagnosticata (tachicardia, tachipnea, desaturazione venosa centrale, ipercapnia; acidosi metabolica, rigidità muscolo-scheletrica, cianosi e macchie colorate della pelle e in molti casi febbre).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Infondere subito Dantrium per via endovenosa rapida continua alla dose iniziale di 1 mg/kg sia nell'adulto, sia nel bambino non appena l'ipertermia maligna viene diagnosticata.

Ripetere la somministrazione fino a un dosaggio massimo cumulativo di 10 mg/kg qualora le anomalie fisiologiche e metaboliche persistessero o dovessero ricomparire. In base all'esperienza clinica, una dose cumulativa media di 2,5 mg/kg di Dantrium 20 mg polvere per soluzione per infusione consente la scomparsa delle manifestazioni dell'ipertermia maligna.

##### Modo di somministrazione:

Dantrium è solo per uso endovenoso.

Dopo la ricostituzione, aspirare la soluzione nella siringa, filtrandola attraverso il dispositivo di filtrazione in dotazione (vedere paragrafo 4.4).

Rimuovere il dispositivo di filtrazione monouso dalla siringa prima di inserire una cannula endovenosa o un altro sistema di somministrazione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla filtrazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

#### 4.3. Controindicazioni

Non sono note controindicazioni all'uso del medicinale per uso endovenoso

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'impiego di Dantrium 20 mg polvere per soluzione per infusione nel trattamento dell'ipertermia maligna non sostituisce l'abituale terapia di supporto.

Oltre a sospendere la somministrazione delle sostanze scatenanti sospettate, è solitamente necessario soddisfare l'aumentato fabbisogno di ossigeno, riequilibrare lo stato di acidosi metabolica, raffreddare il paziente quando richiesto, controllare la diuresi e correggere lo squilibrio elettrolitico.

Per l'elevato pH della formulazione, occorre infondere il preparato con cautela onde evitarne lo stravasamento nei tessuti circostanti.

Inoltre è sempre richiesto l'uso del dispositivo di filtrazione quando la soluzione viene aspirata, a causa della possibile comparsa di cristalli/particelle non disciolti nel prodotto ricostituito e il conseguente potenziale rischio di incremento di reazioni al sito di iniezione/necrosi tissutale indotte dai cristalli presenti nei flaconcini coinvolti.

Quando viene utilizzato mannitolo per la prevenzione o il trattamento di complicazioni renali legate al processo di ipertermia maligna, va tenuto conto dei 3000 mg di mannite presenti nella formulazione di Dantrium.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il Dantrium 20 mg polvere per soluzione per infusione è significativamente legato alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina con un legame prontamente reversibile. Tale legame non viene alterato da diazepam, difenilidantoina o fenilbutazone, è ridotto da warfarin e da clofibrato ed è incrementato da tolbutamide. Né fenobarbital né diazepam sembrano interferire con il metabolismo di Dantrium.

Durante la somministrazione concomitante di Dantrolene sodico iniettabile e verapamil a dosi terapeutiche, in maiali anestetizzati con miscela alotano-cloralosio, si sono manifestati episodi di fibrillazione ventricolare e collasso cardiovascolare accompagnati da marcata iperpotassiemia.

Poiché al momento non è ancora stata chiarita l'importanza di tale fenomeno nell'uomo, si raccomanda di evitare l'associazione tra dantrolene sodico e calcio-antagonisti, nel trattamento delle crisi di ipertermia maligna.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

In caso di gravidanza e durante l'allattamento somministrare il medicinale solo dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio per la madre e il feto o neonato.

##### **Fertilità:**

Non ci sono dati sugli effetti di Dantrium sulla fertilità nell'uomo.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non pertinente.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse relative al dantrolene sodico sono elencate di seguito in accordo alla frequenza e alla classificazione per sistemi e organi.

La frequenza è definita utilizzando la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Patologie del sistema nervoso	non nota	Vertigini, sonnolenza, convulsioni, disturbo del linguaggio
Patologie cardiache	non nota	Insufficienza cardiaca, bradicardia,

		tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	non nota	Edema polmonare, versamento pleurico, insufficienza respiratoria, depressione respiratoria
Patologie gastrointestinali	non nota	Dolore addominale, nausea, vomito, emorragia gastrointestinale
Patologie epatobiliari	non nota	Ittero, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	non nota	Iperidrosi
Patologie renali e urinarie	non nota	Cristalluria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	non nota	Eritema, tromboflebite, orticaria

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### 4.9. Sovradosaggio

Dantrium 20 mg polvere per soluzione per infusione va somministrato a basse concentrazioni con elevate quantità di fluidi, per tale motivo non è stato possibile valutarne la tossicità acuta nell'animale.

Non sono disponibili dati che permettono di definire la sintomatologia di un sovradosaggio di Dantrium. Se del caso, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Miorilassanti ad azione diretta, codice ATC: M03CA01

Dantrium costituisce il solo trattamento specifico delle crisi di ipertermia maligna. Dantrolene sodico agisce direttamente sul muscolo striato, provocando un'inibizione parziale della liberazione di ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico delle fibrille muscolari. Questo processo conduce, a sua volta, ad una parziale inibizione dello slittamento reciproco dei filamenti di actina e miosina, e quindi all'inibizione della contrazione del muscolo striato.

#### 5.2. Proprietà farmacocinetiche

I livelli ematici di Dantrolene sodico sono correlati alla dose somministrata per via e.v. L'emivita biologica media di Dantrolene sodico è di 7-8 ore.

Sono state dimostrate vie metaboliche specifiche nella degradazione ed eliminazione di Dantrolene sodico nell'uomo. Insieme alla molecola intatta, Dantrolene sodico, che è stato riscontrato in quantità significative nel sangue e nelle urine, i principali metaboliti presenti nei liquidi corporei sono il 5-idrossi derivato e l'acetamido derivato.

#### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Studi di tossicità sul ratto e sul cane dopo somministrazione e.v. ripetuta di Dantrolene sodico, hanno dimostrato che la preparazione è scarsamente tossica. Dosi fino a 20 mg/kg/die per via e.v. nel ratto, hanno determinato variazioni dell'incremento corporeo, dei valori glicemici ed emocromocitometrici, peraltro rimasti entro i limiti della norma.

Nel cane, dosi di 20 mg/kg/die non hanno causato effetti tossici significativi imputabili al farmaco salvo alcuni segni di epatopatia di dubbio significato biologico.

La dose massima di Dantrolene sodico consigliata nell'impiego clinico è comunque molto inferiore: 10 mg/kg/die circa.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Mannite, sodio idrossido.

### **6.2. Incompatibilità**

Soluzioni di destrosio 0,9%, sodio cloruro ed altre soluzioni acide non sono compatibili con Dantrium 20 mg polvere per soluzione per infusione.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Il contenuto del flaconcino deve essere protetto dalla luce diretta e impiegato entro 6 ore dalla preparazione.

La soluzione non deve essere esposta a temperature inferiori a 15°C e superiori a 25°C.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino in vetro neutro tipo I con tappo perforabile. Ogni flaconcino viene fornito con un dispositivo di filtrazione monouso.

Confezioni: 12 e 36 flaconcini contenenti mg 20 di Dantrolene sodico.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

#### Modo di ricostituzione:

Ricostituire il flaconcino con 60 ml di acqua per preparazioni iniettabili, e agitare fino a scioglimento della polvere .

Aspirare la soluzione ricostituita nella siringa, filtrandola attraverso il dispositivo di filtrazione monouso in dotazione. La soluzione ricostituita deve essere usata entro 6 ore ma filtrata immediatamente prima dell'uso. Rimuovere il dispositivo di filtrazione dalla siringa prima di inserire una cannula endovenosa o un altro sistema di somministrazione.

Gettare il dispositivo di filtrazione e il flaconcino del prodotto negli appositi contenitori per lo smaltimento di aghi e oggetti taglienti.

Usare un nuovo dispositivo di filtrazione con ogni flaconcino di Dantrium.

Somministrare Dantrium immediatamente dopo la filtrazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Usare esclusivamente il dispositivo di filtrazione fornito in dotazione.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Norgine Italia S.r.l., Via Fabio Filzi 25 - 20124 Milano

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Dantrium "20 mg polvere per soluzione per infusione", 12 flaconcini - AIC n.024372094

Dantrium "20 mg polvere per soluzione per infusione", 36 flaconcini - AIC n.024372082

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 Marzo 1995

Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

MM/YYYY

Agenzia Italiana del Farmaco