

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

DANTRIUM IV, 20 mg poeder voor oplossing voor injectie

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 20 mg dantroleennatrium (gelyofyliseerd)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor injectie, bestemd voor snelle intraveneuze toediening.

Gelig gelyofiliseerd poeder.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1. Therapeutische indicaties**

In combinatie met adequate ondersteunende maatregelen is Dantrium IV geïndiceerd bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van maligne hyperthermie.

#### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

Dantrium IV moet worden toegediend via een snelle intraveneuze injectie van ten minste 2,5 mg/kg lichaamsgewicht (8-10 flacons bij volwassenen). Zolang de belangrijkste klinische symptomen van tachycardie, hypoventilatie, aanhoudende hyperaciditeit (pH- en pCO<sub>2</sub>-controle vereist) en hyperthermie aanhouden, moet de bolusinjectie worden herhaald. In de meeste gevallen is een totale dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht per 24 uur voldoende. In individuele gevallen kan het nodig zijn deze dosis (10 mg/kg) te overschrijden. Veilig gebruik tot 40 mg/kg is beschreven. Op basis van deze ervaring kunnen hogere doseringen worden toegediend in geïsoleerde gevallen, indien nodig.

##### **Pediatrische patiënten**

Geen dosisaanpassing nodig.

##### Wijze van toediening:

Voor intraveneus gebruik.

Elke injectieflacon moet worden bereid door 60 ml steriel water voor injectie toe te voegen en de flacon te schudden totdat het poeder is opgelost.

De gereconstitueerde oplossing moet gefilterd worden met behulp van de bijgeleverde filter voor éénmalig gebruik.

Voor instructies over reconstitutie en filtratie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

#### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor dantroleennatrium of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van Dantrium IV bij de behandeling van een maligne hyperthermiecrisis is geen vervanging voor andere ondersteunde maatregelen. Deze moeten afzonderlijk worden voortgezet in hun verschillende vormen.

Dantrium IV mag alleen intraveneus worden toegediend. Vanwege de hoge pH-waarde van de oplossing (pH 9,5), moet extravasculaire injectie/infusie worden vermeden, aangezien dit kan leiden tot weefselnecrose. Vanwege het risico op vasculaire occlusie moeten intra-arteriële injecties worden vermeden. Morsen van de oplossing op de huid moeten worden vermeden. Als de oplossing op de huid komt, moet deze met voldoende water worden gereinigd.

Bovendien dient ten alle tijden de filter te worden gebruikt bij het opzuigen van de oplossing, omdat er na reconstitutie van het product onopgeloste kristallen/deeltjes kunnen voorkomen waardoor er een mogelijk risico ontstaat op exacerbatie van reacties op de plaats van injectie/weefselnecrose door kristallen in injectieflacons.

Elke injectieflacon met Dantrium IV bevat 3 g mannitol (voor aanpassing van isotone oplossingen). Met deze hoeveelheid moet rekening worden gehouden als mannitol wordt gebruikt om niercomplicaties gerelateerd aan maligne hyperthermie te voorkomen en te behandelen.

Voorzichtigheid is geboden als symptomen van hyperkaliëmie optreden (spierverlamming, ECG-veranderingen, bradycardie aritmieën) of in gevallen van reeds bestaande hyperkaliëmie (nierinsufficiëntie, digitalisintoxicatie enz.), aangezien in dierproeven een verhoging van het serumkalium is aangetoond ten gevolge van dantroleen.

Leverbeschadiging kan optreden tijdens behandeling met dantroleen. Dit is afhankelijk van de dosering en de duur van de behandeling en kan dodelijk zijn.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Geïsoleerde meldingen en dierstudies wijzen op een interactie tussen dantroleen en calciumkanaalblockers, zoals verapamil en diltiazem, in de vorm van hartfalen. Het is aanbevolen dat Dantrium IV en calciumkanaalblockers niet tegelijkertijd worden gebruikt.

Gelijktijdige toediening van Dantrium IV met niet-depolariserende spierverslappers zoals vecuronium kunnen hun effect versterken.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dantroleen bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Dantroleen passeert de placenta, en mag tijdens zwangerschap alleen worden gebruikt als de verwachte voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor zowel moeder als kind.

##### Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van dantroleen tijdens de borstvoeding. Volgens het veiligheidsprofiel kan een risico voor een zuigeling die borstvoeding krijgt niet worden uitgesloten aangezien dantroleen wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens de

toediening van Dantrium IV. Op basis van de eliminatie halfwaardetijd van dantrileen kan de borstvoeding 60 uur na de laatste dosis worden hervat.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van dantrileen op de vruchtbaarheid bij mensen.

### **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Dantrium IV heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, aangezien het kan leiden tot zwakte, duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd. Dit geldt vooral in combinatie met alcohol of andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.

### **4.8. Bijwerkingen**

#### Samenvattende tabel van de bijwerkingen

Bijwerkingen die met dantrileennatrium in verband zijn gebracht worden hieronder weergegeven, ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>MedDRA Systeem/ Orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoelighedsreacties, anafylaxie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Hyperkaliëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Slaperigheid, duizeligheid, algemene zwakte, convulsies, spraakstoornissen, hoofdpijn
Hartaandoeningen	Niet bekend	Hartfalen, bradycardie, tachycardie
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Pulmonair oedeem, pleurale effusie, respiratoire insufficiëntie, ademhalingsdepressie
Maagdarmsstelselaandoeningen.	Niet bekend	Abdominale pijn/krampen, misselijkheid, braken, gastrointestinale bloeding, diarree
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Geelzucht, hepatitis, leverfunctiestoornis inclusief fataal leverfalen, idiosyncratische of hypertensieve leveraandoeningen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Urticaria, erythem, hyperhidrose
Skeletspier- en bindweefselstoornissen	Niet bekend	Spierzwakte, spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Kristalurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	Niet bekend	Baarmoeder hypotonie
Algemene aandoeningen en	Niet bekend	Vermoeidheid, reacties op de

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9. Overdosering**

Een vast patroon van symptomen is niet bekend. Hoewel hiertoe niet beperkt, kunnen optreden: spierzwakte, wijzigingen in het bewustzijns patroon (lethargie, coma), braken, diarree en kristalurie. Wanneer een overdosering wordt vermoed, is de behandeling symptomatisch en ondersteunend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: direct werkende skeletspierrelaxantia, ATC-code: M03C A01

Dantroleen ontkoppelt zenuwimpuls en contractie in skeletspieren, waarschijnlijk door te interfereren met calcium afgifte vanuit het sarcoplasmatisch reticulum. De werking is specifiek en heeft geen invloed op de neuromusculaire transmissie of enig meetbaar effect op de exciteerbare oppervlaktemembraan.

Bij maligne hyperthermie geïnduceerd door anesthesie zijn er aanwijzingen voor een genetisch gerelateerde anomalie van de spiercel. Er wordt aangenomen dat de middelen die dit veroorzaken een plotse stijging van myoplasmatisch calcium veroorzaken, door de afgifte ervan te verhogen en opslag in het sarcoplasmatisch reticulum te voorkomen. De resulterende toename van myoplasmatisch calcium leidt tot hypermetabolisme, wat de oorzaak is van hyperthermie, metabole acidose en andere symptomen van maligne hyperthermie.

Dantroleen kan acuut katabolisme in de spiercel voorkomen door de afgifte van calcium uit het sarcoplasmatisch reticulum in het myoplasma te remmen. Aldus kunnen de fysiologische, metabole en biochemische veranderingen die met de crisis gepaard gaan, hersteld of verminderd worden. Behandeling met dantroleen kan echter alleen werken als het calcium nog niet volledig uit het sarcoplasmatisch reticulum is verwijderd, dus dantroleen moet zo snel mogelijk worden gebruikt, tenminste als de spierperfusie nog steeds voldoende stabiel is.

### **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

#### **Distributie**

Dantroleen wordt reversibel gebonden aan plasma-albumine; als in vitro bindingsconstante werd een waarde van  $4.3 \times 10^4 \text{M}^{-1}$  vastgesteld. Voor de transplacentale passage van dantroleen werd een factor 0,4 gevonden.

#### **Metabolisatie**

Metabolisme in de lever vindt plaats via de microsomale enzymen zowel via 5-hydroxylering aan de hydantoïnering en via reductie van de nitrogroep tot amine met daaropvolgende acetylering.

5-hydroxydantroleen heeft een vergelijkbare activiteit als de oorspronkelijke stof, terwijl het acetamino-dantroleen geen spierverslappend effect heeft.

#### **Eliminatie**

Uitscheiding is voornamelijk renaal en via de gal, waarbij uitscheiding via de nieren plaatsvindt, zelfs bij langdurig gebruik, in een verhouding van 79% 5-hydroxydantroleen, 17% acetylamino-dantroleen en 1 tot 4% onveranderd dantroleen. Nierklaring (5-OH-dantroleen) is 1,8 tot 7,8 l/h.

Na intraveneuze toediening is de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van dantroleen variabel, in het algemeen tussen 4 en 8 uur, bij een patiënt met maligne hyperthermie is deze 12 uur. Farmacokinetische onderzoeken bij kinderen hebben een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 7,4 tot 12,6 uur aangetoond.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Acute toxiciteit

Niet-klinische gegevens voor intraveneuze toediening zijn niet beschikbaar. Na intraperitoneale toediening is de LD50 ongeveer 800 mg/kg lichaamsgewicht bij ratten (humane equivalente dosis 129 mg/kg) en na orale toediening is de LD50 ongeveer 3 g/kg bij pasgeboren ratten (humane equivalente dosis 484 mg/kg). Er konden geen LD50-waarden worden bepaald na orale toediening aan volwassen dieren, vanwege een gebrek aan mortaliteit.

Bij subacute intraveneuze toediening van dantroleen in doses tot 20 mg/kg/dag waren de enige waarnemingen verminderde gewichtstoename bij ratten (menselijke equivalente dosis 3,2 mg/kg) en leververanderingen bij honden (menselijke equivalente dosis 11,1 mg/kg).

#### Chronische toxiciteit

In chronische toxiciteitsstudies bij ratten, honden en apen leidde orale toediening van >30 mg/kg/dag (respectievelijk humane equivalente dosis 4,8 mg/kg, 16,2 mg/kg en 9,6 mg/kg) gedurende 12 maanden tot een vermindering van de groei of verminderde gewichtstoename. Hepatotoxische effecten en mogelijk nierobstructie werden waargenomen, die reversibel waren.

#### Mutageniteit

Dantroleen leverde positieve resultaten op in de Ames S. typhimurium-test, zowel bij aanwezigheid als bij afwezigheid van een leveractiverend systeem.

#### Carcinogeniteit

Doses dantroleennatrium in het dieet bij ratten in doses tot 60 mg/kg/dag (humane equivalente dosis 9,6 mg/kg) gedurende 18 maanden resulteerden in een toename van goedaardige hepatische lymfatische neoplasma's, verhoogde hepatische lymfangiomen en hepatische angiosarcomen, en bij vrouwtjes alleen, een toename van borsttumoren. De relevantie van deze gegevens voor klinisch gebruik van dantroleen is niet bekend.

#### Reproductietoxiciteit

Bij volwassen mannelijke en vrouwelijke ratten had dantroleen tot een orale dosis van 45 mg/lichaamsgewicht/dag (humane equivalente dosis 7,3 mg/kg/dag) geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of het algemeen reproductievermogen. Toediening van dantroleen aan drachtige konijnen (45 mg/kg/dag; humane equivalente dosis 14,5 mg/kg/dag) leidde tot verhoogde vorming van unilaterale of bilaterale boventallige ribben bij de jongen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1. Lijst van hulpstoffen

Per injectieflacon:

mannitol 3000 mg (nominale hoeveelheid) (E421)

voldoende natriumhydroxide (E524) (om na oplossen in 60 ml water voor injectie een pH van ongeveer 9,5 te verzekeren)

### 6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

3 jaar

De bereide oplossing: 6 uur

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Injectieflacons:

De injectieflacons dienen beschermd tegen licht bewaard, bij voorkeur in de oorspronkelijke verpakking. Bewaren beneden 25°C.

De bereide oplossing:

Dantrium IV bereide oplossing dient beschermd tegen licht en bij 15°C-25°C bewaard; oplossingen dienen binnen de 6 uur te worden gebruikt.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen injectieflacons van 70 ml met broombutyl rubberen stop en een aluminium dop met polypropyleen flip-off schijf. Doos met 12 of 36 injectieflacons. Elk injectieflacon wordt geleverd met een filtratieapparaat voor éénmalig gebruik.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Reconstitueer de injectieflacon met 60 ml water voor injectie en schud totdat het poeder is opgelost.

Filtreer het gereconstitueerde product met het bijgeleverde filtratieapparaat voor éénmalig gebruik bij het optrekken van de oplossing in de spuit. De gereconstitueerde oplossing dient binnen de 6 uur te worden gebruikt, maar dient vlak vóór het gebruik te worden gefiltreerd.

Verwijder het filtratieapparaat van de spuit vóór het bevestigen aan een intraveneuze canule of toedieningsset.

Gooi het filtratieapparaat en de injectieflacon weg in een goedgekeurde container voor scherpe voorwerpen.

Gebruik een nieuw filtratieapparaat voor elke injectieflacon van Dantrium IV.

Dien Dantrium IV onmiddellijk na filtratie toe.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Gebruik enkel het bijgeleverde filtratieapparaat.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Norgine NV  
Philipssite 5 bus 1,  
3001 Heverlee

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE115324

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/12/1974  
Datum van laatste verlenging: 02/2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring: 01/2025