ЛП-№(000910)-(РГ-RU) от 20.06.2022
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дантриум, 20 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дантролен.

Каждый флакон содержит 20 мг дантролена (в виде натрия гемигептагидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Лиофилизированная масса светло оранжево-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дантриум показан для лечения злокачественной гипертермии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При появлении признаков злокачественной гипертермии следует прекратить применение средств для общей анестезии. После этого необходимо быстро ввести препарат внутривенно в начальной дозе 1 мг/кг. Если физиологические и метаболические нарушения сохраняются или появляются снова, следует ввести препарат повторно до достижения суммарной суточной дозы 10 мг/кг. В соответствии с опытом клинического применения препарата Дантриум, средняя доза, необходимая для купирования проявлений злокачественной гипертермии, составляет 2,5 мг/кг. В случае обострения или рецидива следует повторно ввести препарат Дантриум в последней эффективной дозе.

Способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Дантриум предназначен только для внутривенного введения.

После восстановления раствор необходимо профильтровать. Следует отсоединить фильтр от шприца перед присоединением последнего к внутривенной канюле или инфузионной системе.

Инструкции по приготовлению восстановленного раствора приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к дантролену и/или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Дантриум является миорелаксантом и требует соответствующего поддержания проходимости дыхательных путей и механической респираторной поддержки (интубации трахеи и искусственной вентиляции легких).

Некоторым пациентам для купирования злокачественной гипертермии необходимо вводить препарат Дантриум в дозе до 10 мг/кг. Для пациента весом 70 кг для введения препарата в данной дозе требуется около 36 флаконов. Весь объём препарата вводится примерно за полтора часа.

При применении маннитола для профилактики или лечения осложнения со стороны почек при злокачественной гипертермии при расчёте суммарной дозы маннитола следует учитывать 3 грамма маннитола, присутствующего в качестве вспомогательного вещества в каждом флаконе с 20 мг препарата.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одном флаконе, то есть, по сути, не содержит натрия.

Из-за высокого значения pH раствора препарата Дантриум и возможного некроза тканей необходимо соблюдать осторожность при внутривенном введении препарата, чтобы избежать экстравазации раствора в окружающие ткани. Из-за возможного появления нерастворённых кристаллов/частиц в восстановленном растворе и последующего потенциального риска усиления реакций в месте введения / некроза тканей, всегда необходимо фильтровать приготовленный раствор.

Применение препарата Дантриум для купирования злокачественной гипертермии не является заменой поддерживающего лечения. Следует прекратить применение препаратов-триггеров (средства для ингаляционной анестезии, миорелаксанты деполяризующие периферического действия), следить за повышением потребности в кислороде, при развитии метаболического ацидоза проводить симптоматическую терапию. При необходимости необходимо охлаждать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациента, оценивать количество выделяемой мочи и корректировать возникающие нарушения электролитного баланса.

При применении препарата возможно нарушение функции печени, проявляющееся в форме гепатита и угрожающего жизни поражения печени. Несмотря на кратковременное применение препарата, риск нарушения функции печени может возрастать с увеличением дозы и продолжительности лечения, в соответствии с опытом применения дантролена в лекарственной форме для приема внутрь. Однако у некоторых пациентов нарушение функции печени может возникнуть после однократного введения и развиваться по типу идиосинкразии или гиперчувствительности.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Комбинация терапевтических доз дантролена и верапамила при внутривенном введении свиньям, находящимся под анестезией галотан/альфа-хлоралоза, приводила к фибрилляции желудочков и острой сердечно-сосудистой недостаточности в сочетании с выраженной гиперкалиемией. Также сообщалось о редких случаях гиперкалиемии и кардиодепрессии у пациентов с предрасположенностью к злокачественной гипертермии, получающих дантролен внутривенно и сопутствующее лечение блокаторами кальциевых каналов.

Не рекомендуется применять дантролен совместно с блокаторами кальциевых каналов, например с верапамилом, при купировании злокачественной гипертермии до установления релевантности данных результатов для человека.

Введение дантролена может усиливать нервно-мышечную блокаду, вызываемую векурония бромидом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении дантролена у беременных женщин отсутствуют.

Дантролен проникает через плаценту. Препарат Дантриум не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует терапии дантроленом.

Лактация

Дантролен проникает в грудное молоко человека и определяется в низкой концентрации (менее 2 мкг/мл) после повторного внутривенного введения в течение 3 дней. Препарат Дантриум следует применять у кормящих грудью женщин только если ожидаемая польза превышает возможный риск для ребенка.

Фертильность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данные о влиянии препарата Дантриум на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В послеоперационном периоде возможно снижение силы схвата и слабость мышц ног, особенно при спуске по лестнице. Кроме того, возможно развитие головокружения. Перечисленные симптомы могут сохраняться до 48 ч, поэтому пациентам следует отказаться от управления транспортными средствами и механизмами или от другой опасной деятельности в течение этого времени.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Имеются единичные сообщения о случаях с летальным исходом в результате злокачественной гипертермии, наступивших несмотря на введение дантролена, частота случаев не известна (смертность при злокачественной гипертермии до введения дантролена составляет 50 %). Большинство случаев с летальным исходом могут быть связаны с поздней диагностикой, несвоевременным лечением, неверно подобранной дозой препарата, отсутствием поддерживающей терапии, интеркуррентным заболеванием и/или развитием осложнений, таких как почечная недостаточность или синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В некоторых случаях недостаточно данных, чтобы полностью исключить возможность неэффективности дантролена.

Внутривенное введение дантролена здоровым добровольцам может привести к потере силы схвата и слабости в ногах, а также к жалобам на нарушения со стороны центральной нервной системы.

Имеются редкие сообщения о развитии отёка лёгких при лечении злокачественной гипертермии, вызванного, вероятно, введенным объёмом растворителя и маннитола, необходимых для приготовления раствора. Экстравазация может привести к некрозу тканей (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции (НР) на фоне применения препарата Дантриум распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, сонливость, судороги, нарушение речи
Нарушение со стороны сердца	Сердечная недостаточность, брадикардия, тахикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Отек легких (используемые для приготовления восстановленного раствора маннитол и растворитель могут приводить к развитию НР), плевральный выпот, дыхательная недостаточность, одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, тошнота, рвота, желудочно-кишечное кровотечение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность, включая угрожающее жизни поражение печени, желтуху, гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Гипергидроз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Потеря силы схвата, слабость ног
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Кристаллурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Сыпь, эритема, боль в месте введения, тромбофлебит

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации
Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.9. Передозировка

Не применимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксант прямого действия.

Код АТХ: M03CA01.

Механизм действия

Рецептор для дантролена не определен. Дантролен, меченный радиоактивным изотопом, связывается со специфическими компонентами клеток поперечнополосатых мышц, а именно с Т-трубочками и саркоплазматическим ретикулумом, однако кинетика связывания между двумя органеллами различается. Связывание рианодина конкурирует со связыванием кальция в данных органеллах; ещё одним доказательством специфичности связывания является то, что дантролен ингибирует связывание рианодина с везикулами саркоплазматического ретикулума, полученного из скелетной мышцы кролика. В состоянии покоя дантролен снижает концентрацию кальция в саркоплазме. Это может быть более важным для поражённых мышц (например, при злокачественной гипертермии у человека и при стрессовом синдроме у свиней), чем для мышц с нормальной функцией. Дантролен связывается с другими рецепторами в отличие от блокаторов кальциевых каналов, нитрендипина или кальмодулина. Электрофизиологические доказательства того, что дантролен препятствует притоку кальция в клетку, отсутствуют. Не сообщалось о вызванном дантроленом параличе у животных или человека; в миоцитах имеются альтернативные источники кальция, которые не подвержены воздействию дантролена.

Фармакодинамические эффекты

Дантролен снижает внутриклеточную концентрацию кальция в скелетных мышцах.

Концентрация кальция может быть ниже как в состоянии покоя, так и в результате снижения высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума в ответ на стандартное воздействие. Данный эффект наблюдается в волокнах поперечнополосатой мышцы нескольких видов и не наблюдается в миокарде. Быстрые волокна могут быть более чувствительны к действию дантролена, чем медленные.

Клиническая эффективность и безопасность

В исследованиях *in vitro* и на животных наблюдались другие различные свойства дантролена.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дантролен может ингибировать высвобождение кальция из гладкого эндоплазматического ретикулума гладких мышц, однако дантролен не оказывает влияния на изолированные гладкие мышцы мочевого пузыря человека. Кальцийзависимый пресинаптический выброс нейротрансмиттера может также ингибироваться дантроленом. Клиническая значимость данного наблюдения не продемонстрирована.

Исследования изолированных функциональных мышц

Повышение внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция является обязательным этапом в сопряжении возбуждения-сокращения скелетной мышцы. Дантролен действует как миорелаксант периферического действия, который совершенно отличен от такового у препаратов, блокирующих нервно-мышечную передачу в мышцах. В отличие от лекарственных препаратов, миорелаксантов центрального действия, дантролен действует непосредственно на клетки скелетных мышц. На ткань предсердия кролика дантролен не воздействует, но он может быть антагонистом инотропных средств, которые действуют за счёт увеличения интрамиокардиального внутриклеточного содержания ионов кальция, например антоплеурина-а.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по «исключительным обстоятельствам» в связи с редким заболеванием, все необходимые сведения о данном лекарственном препарате получить невозможно. Министерство здравоохранения будет проводить экспертизу новых сведений, которые могут появляться ежегодно, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Дантролен является высоколипофобным препаратом и, кроме того, недостаточно гидрофильным. Дантролен *in vitro* связывается с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) в молярном соотношении 0,95:1,68. Константа ассоциации *in vitro* составляет от 2,3 до 5,4 х 10^{-5}/моль. *In vitro* дантролен может быть вытеснен из связи с ЧСА варфарином, клофибратом и толбутамидом, но данные взаимодействия у человека не подтверждены. Исследования при введении однократной внутривенной дозы показывают, что первичный объём распределения составляет приблизительно 15 л.

Биотрансформация и элиминация

Период полувыведения в плазме крови у большинства пациентов составляет от 5 до 9 часов, однако у некоторых достигал 12,1 ± 1,9 часа после однократного внутривенного введения. Инактивация происходит в первую очередь за счёт печёночного метаболизма. Имеется два альтернативных пути. Большая часть препарата гидроксилируется до 5-гидроксидантролена.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Второстепенный путь включает нитровосстановление до амино-дантролена, который затем ацетилируется (F-490). 5-гидроксиметаболит является миорелаксантом с почти такой же эффективностью, как и исходная молекула, и может иметь более длительный период полувыведения, чем исходная молекула. Соединение F-490 гораздо менее эффективно и, вероятно, неактивно в концентрациях, достигнутых в клинических препаратах. Метаболиты впоследствии выводятся с мочой в соотношении 79 5 гидроксидантролен : 17 (соединение F-490) : 4 (дантролен в неизмененном виде; соль или свободная кислота). Доля препарата, выводимого с фекалиями, зависит от введенной дозы.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность

Клинические данные о канцерогенности у человека отсутствуют, однако возможность не может быть абсолютно исключена.

Дантролен продемонстрировал несколько доказательств опухолевой активности при высоких дозах у самок крыс линии Sprague-Dawley, но данные эффекты не наблюдались в других исследованиях на крысах линии Fisher 344 или мышах линии HaM/ICR.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол.

Натрия гидроксид.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Восстановленный раствор пригоден в течение 6 часов.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке (флакон в пачке картонной).

Восстановленный раствор хранить в защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °C.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Препарат в количестве, эквивалентном 20 мг дантролена натрия гемигептагидрата, во флаконе из стекла типа I вместимостью 70 мл, укупоренном силиконизированной хлорбутиловой резиновой пробкой типа I, запечатанном алюминиевым колпачком с полипропиленовым диском типа «flip off».

По 12 или 36 флаконов вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Содержимое 1 флакона растворить в 60 мл воды для инъекций путем встряхивания до полного растворения.

Полученный раствор следует профильтровать непосредственно перед введением. Восстановленный раствор следует использовать в течение 6 ч. После окончания фильтрования необходимо ввести полученный раствор с помощью внутривенной канюли или инфузионной системы.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Ланцет»

107553, г. Москва, ул. Большая Черкизовская, д. 24 А, строение 1, офис № 527.

Телефон: +7 (495) 646-56-65.

Факс: +7 (495) 646-56-66.

Электронная почта: info@lancetpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Ланцет»

109147, г. Москва, ул. Воронцовская, 35б, корп. 3, бизнес центр Тайм Центр.

Телефон: +7 (495) 646-56-65.

Факс: +7 (495) 646-56-66.

Электронная почта: info@lancetpharm.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.06.2022 № 13784
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дантриум доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет».