

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дантролен, 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).

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

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Порошок или пористая масса желто-оранжевого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дантролен 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 дантролена, средняя доза, необходимая для купирования проявлений злокачественной гипертермии, составляет 2,5 мг/кг. В случае обострения или рецидива следует повторно ввести препарат Дантролен в последней эффективной дозе.

Способ применения

Препарат Дантролен предназначен только для внутривенного введения.

Препарат Дантролен подлежит восстановлению перед введением. Внешний вид препарата перед восстановлением: порошок или пористая масса желто-оранжевого цвета; внешний вид восстановленного раствора: прозрачный желто-оранжевый или оранжевый раствор.

Инструкции по приготовлению восстановленного раствора приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При появлении признаков злокачественной гипертермии все анестетики следует незамедлительно отменить. Рекомендуются подача 100% кислорода.

Препарат Дантролен является миорелаксантом и требует соответствующего поддержания проходимости дыхательных путей, при необходимости должны быть доступны средства механической респираторной поддержки (для интубации трахеи и искусственной вентиляции легких).

У некоторых пациентов для купирования злокачественной гипертермии требуется введение до 10 мг/кг дантролена. Человеку с массой тела 70 кг для введения этой дозы потребуется приблизительно 36 флаконов препарата. Такой объем вводится в течение приблизительно полутора часов.

При применении маннитола для профилактики или лечения осложнения злокачественной гипертермии со стороны почек при расчёте суммарной дозы маннитола следует учитывать, что каждый флакон препарата Дантролен содержит 3 грамма маннитола, присутствующего в качестве вспомогательного вещества в каждом флаконе препарата.

Из-за высокого значения pH раствора препарата Дантролен и возможного некроза тканей необходимо соблюдать осторожность при внутривенном введении препарата, чтобы избежать экстравазации раствора в окружающие ткани. Следует избегать попадания раствора на кожу. При попадании раствора на кожу его необходимо смыть достаточным количеством воды. Из-за возможного появления нерастворенных кристаллов / частиц в восстановленном растворе и последующего потенциального риска усиления реакций в месте введения / некроза тканей, всегда необходимо фильтровать приготовленный раствор.

Следует соблюдать осторожность при появлении симптомов гиперкалиемии (мышечный паралич, изменения на ЭКГ, нарушения ритма при брадикардии) или в случаях уже существующей гиперкалиемии (почечная недостаточность, интоксикация дигиталисом и т.д.), поскольку в ходе исследований на животных было продемонстрировано повышение уровня калия в сыворотке крови в результате применения дантролена.

Применение препарата Дантролен 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 следует охлаждать пациента, оценивать количество выделяемой мочи и корректировать возникающие нарушения электролитного баланса.

Имеются сообщения о нарушениях функции печени на фоне терапии дантроленом, в том числе о случаях гепатита и печеночной недостаточности со смертельным исходом. 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 поражение печени может возникать после однократного введения и иметь характер идиосинкразической реакции или реакции гиперчувствительности.

Следует предупредить пациентов о необходимости соблюдать осторожность при приеме пищи в день введения препарата, поскольку сообщалось о трудностях при глотании и риске обструкции дыхательных путей.

Вспомогательные вещества

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

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 сосудистому коллапсу в сочетании с выраженной гиперкалиемией.

Имеются также редкие сообщения о случаях сердечно-сосудистой недостаточности в сочетании с выраженной гиперкалиемией у пациентов, получивших дантролен внутривенно в сочетании с 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 не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует терапии дантроленом.

Лактация

Необходимо прекратить грудное вскармливание при применении препарата Дантролен.

Дантролен проникает в грудное молоко человека и определяется в низкой концентрации (менее 2 мкг/мл) после повторного внутривенного введения в течение 3 дней.

Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность у человека отсутствуют.

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

В послеоперационном периоде могут отмечаться такие симптомы, как общая слабость, слабость мышц кистей, слабость в ногах (особенно при ходьбе вниз по лестнице), а также головокружение. Поскольку данные симптомы могут сохраняться до 48 ч, пациентам следует отказаться от управления транспортными средствами и механизмами или от занятий другой опасной деятельностью в течение этого времени.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Имеются сообщения о случаях смерти в результате злокачественной гипертермии, несмотря на введение дантролена; частота подобных случаев неизвестна (до появления дантролена смертность от злокачественной гипертермии составляла приблизительно 50%).

Большинство случаев с летальным исходом могут быть связаны с поздней диагностикой, задержкой лечения, неверно подобранной дозой препарата, отсутствием поддерживающей терапии, интеркуррентным заболеванием и/или развитием отдаленных осложнений, таких как почечная недостаточность или синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). В некоторых случаях имеющихся данных недостаточно для полного исключения неэффективности лечения дантроленом.

Сообщалось о летальных исходах при кризе злокачественной гипертермии, несмотря на первоначально удовлетворительную реакцию на внутривенное введение дантролена, в том числе, у пациентов, у которых не удалось прекратить терапию дантроленом после начального лечения.

Внутривенное введение дантролена натрия здоровым добровольцам сопровождалось слабостью мышц кистей и слабостью в ногах, а также субъективными жалобами на нарушения со стороны центральной нервной системы.

Имеются редкие сообщения о развитии отека легких в ходе лечения приступа злокачественной гипертермии, возможную роль в котором играли объем растворителя, используемого для разведения дантролена, и вспомогательное вещество препарата маннитол (см. раздел 4.4. и 6.1.). При попадании дантролена в ткани, окружающие вену, может развиваться их некроз (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и питания	Гиперкалиемия
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, сонливость, судороги, нарушение речи
Нарушения со стороны сердца	Сердечная недостаточность, брадикардия, тахикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Отек легких, плевральный выпот, дыхательная недостаточность, одышка, угнетение дыхания
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе, спазмы в животе, тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечное кровотечение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени, включая печеночную недостаточность со смертельным исходом, желтуха, гепатит
Нарушения со стороны кожи и	Гипергидроз

Системно-органный класс	Частота неизвестна
подкожных тканей	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Слабость мышц кистей, слабость в ногах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Кристаллурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Общая слабость, усталость, сыпь, эритема, боль в месте введения, тромбофлебит

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13 (БЦ «Нурсаулет 2»).

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а.

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5.

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96 (+374 10) 23-16-82

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25.

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

О случаях передозировки не сообщалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: миорелаксанты; миорелаксанты прямого действия; дантролен и его производные.

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 рианоина конкурирует со связыванием кальция в данных органеллах; ещё одним доказательством специфичности связывания является то, что дантролен ингибирует связывание рианоина с везикулами саркоплазматического ретикулула, 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 ретикулула 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. Дантролен может ингибировать высвобождение кальция из гладкого эндоплазматического ретикула гладких мышц, однако дантролен не оказывает влияния на изолированные гладкие мышцы мочевого пузыря человека. Кальций-зависимый 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Дантролен является чрезвычайно липофобным препаратом. Кроме того, он не обладает гидрофильностью. Дантролен *in vitro* связывается с человеческим сывороточным альбумином в молярном соотношении от 0,95:1,68. Константа ассоциации *in vitro* составляет от 2,3 до $5,4 \times 10^{-5}$ моль⁻¹. *In vitro* дантролен может вытесняться из связи с альбумином варфарином, клофибратом и толбутамидом. Сведения об указанных взаимодействиях не подтверждены у человека. При однократном внутривенном введении первичный объем распределения составляет около 15 литров.

Биотрансформация и элиминация

Период полувыведения из плазмы крови у большинства людей составляет от 5 до 9 часов, хотя имеются сообщения о диапазоне зарегистрированного периода полувыведения после однократной внутривенной дозы $12,1 \pm 1,9$ часа. Инактивация происходит в первую очередь посредством метаболизма в печени. Имеются два альтернативных метаболических пути. Большая часть препарата гидроксилируется до 5-гидроксидантролена.

Вспомогательный метаболический путь включает нитро-восстановление до аминоксидантролена, который затем ацетируется (соединение F-490). 5-гидрокси-метаболит является миорелаксантом, обладающим почти такой же специфической активностью, как и исходная молекула, и может характеризоваться более длительным периодом полувыведения, чем исходное соединение. Соединение F-490 обладает намного меньшей специфической активностью и, вероятно, неактивно в концентрациях, достигаемых в клинических образцах. Метаболит 5-гидроксидантролен, соединение F-490 и неизмененный дантролен (соль или свободная кислота) выводятся с мочой в соотношении 79:17:4, соответственно. Доля препарата, выводимая с калом, зависит от введенной дозы.

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)

2 года.

Восстановленный раствор

Восстановленный раствор хранить в защищенном от света месте не более 6 часов при температуре не выше 25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Количество препарата, соответствующее 20 мг дантролена натрия гемигептагидрата, во флакон вместимостью 100 мл из бесцветного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренный пробкой из резины и колпачком алюминиево-пластиковым.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 6 или 36 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в коробку картонную с перегородками.

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

Препарат Дантролен подлежит восстановлению перед введением. Внешний вид препарата перед восстановлением: порошок или пористая масса желто-оранжевого цвета; внешний вид восстановленного раствора: прозрачный желто-оранжевый или оранжевый раствор.

Содержимое каждого флакона препарата Дантролен восстанавливают добавлением 60 мл воды для инъекций и встряхивают до полного растворения препарата.

Восстановленный раствор необходимо использовать не позднее 6 часов после восстановления. Полученный раствор дантролена необходимо профильтровать непосредственно перед введением.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет», Россия

109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 193

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ОнкоТаргет», Россия

109316, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Печатники, проспект Волгоградский, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 193

Тел.: +7 (495) 233-01-38

E-mail: info@oncotarget.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска в условиях лечебно-профилактических учреждений.

Общая характеристика лекарственного препарата Дантролен доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaunion.org/>