

## **DANTROLEN CRISTALIA IV**

Dantrolen sódico 20 mg

Intravenoso

### **FORMA FARMACÉUTICA:**

Polvo liofilizado inyectable 20mg

### **PRESENTACIÓN:**

Polvo liofilizado inyectable: caja con 12 frascos ampolla

Agua para inyectables: caja con 12 frascos ampolla de 60 mL

### **COMPOSICIÓN:**

Cada frasco ampolla contiene:

Dantrolene sódico DCB 0363.02-2.....20 mg

(Excipientes: Manitol 3g; hidróxido de sodio c.s.p. pH 9,5 luego de la reconstitución con agua para inyectables, sin conservantes).

USO PEDIÁTRICO O ADULTO

### **INFORMACIÓN AL PACIENTE:**

Mantener el producto a temperatura ambiente controlada, entre 15 y 25°C, protegido de la luz.

Validez máxima de la solución reconstituída: 6 horas, manteniendo las condiciones de conservación antedichas. No utilizar el medicamento luego de cumplido el plazo de validez grabado en el envase.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Antes de administrar el producto asegurarse de que el paciente no sea alérgico al dantrolene sódico o a cualquier componente de la fórmula.

Durante el tratamiento con el DANTROLEN CRISTALIA I.V. no deben ingerirse bebidas alcohólicas u otros depresores del sistema nervioso central.

En el caso de que aparezcan síntomas de somnolencia, vértigo o sensación de vértigo, alteraciones de la visión o debilidad muscular, su médico debe ser informado inmediatamente. En esos casos, evitar conducir vehículos u operar máquinas potencialmente peligrosas.

NO CONSUMA MEDICAMENTOS SIN EL CONSENTIMIENTO DE SU MEDICO, PUEDE SER PELIGROSO PARA LA SALUD.

En la aplicación de la forma parenteral debe evitarse el extravasamiento de la solución en los tejidos circundantes, porque el pH es elevado.

El médico debe ser informado en caso de embarazo ocurrido antes o durante el tratamiento. No se recomienda el uso del producto en pacientes que se encuentren amamantando. Debe ser informado además, si ocurrieran otros problemas médicos como enfisema, asma, bronquitis u otra dolencia pulmonar crónica, dolencia cardíaca o hepática, o antecedentes de la misma.

Durante el tratamiento debe evitarse la exposición al sol para minimizar los efectos de fotosensibilidad.

### **INFORMACION TÉCNICA:**

En preparaciones del nervio muscular aislado, el dantrolene sódico produce relajamiento por afectar la respuesta contráctil del músculo esquelético en el sitio sobre la unión mioneural, directamente sobre el propio músculo. En el músculo esquelético, el dantrolene sódico disocia el ciclo excitación-contracción, probablemente por interferir en la liberación de Ca<sup>++</sup> del retículo sarcoplasmático. Este efecto parece ser más pronunciado en las fibras musculares rápidas que en las lentas, pero generalmente afecta a ambas. Produce en el SNC atontamiento, vértigo y debilidad generalizadas. Sin embargo el dantrolene sódico no parece afectar directamente el SNC. El alcance de su efecto es desconocido. La absorción del



dantrolene sódico después de la administración oral en humanos es incompleta y lenta, pero consistente y son obtenidos niveles sanguíneos relacionados con la dosis. La duración y la intensidad de la relajación muscular esquelética observadas están en relación a la dosis y de los niveles plasmáticos. La vida media biológica de dantrolene sódico en adultos es de 8,7 horas después de una dosis de 100mg. Fueron determinadas las vías metabólicas específicas en la degradación y eliminación de dantrolene sódico en humanos. Los datos metabólicos son similares en adultos y niños. Además del compuesto base dantrolene, que es encontrado en cantidades mensurables en sangre y orina, los metabolitos más encontrados en los fluidos corporales son los análogos 5-hidróxido y acetamida. Otro metabolito con una estructura desconocida parece ser eliminado posteriormente. El dantrolene sódico puede también sufrir hidrólisis y subsecuente oxidación formando el ácido nitrofenilfuroico. Visto que el dantrolene es probablemente metabolizado por enzimas microsomales hepáticas, es posible el aumento de su metabolismo por otras drogas. Entretanto ni el fenobarbital ni el diazepam parecen afectar su metabolismo. Existe experiencia clínica limitada con la administración de dantrolene oral en pacientes susceptibles a hipertermia maligna, comparados con la experiencia clínica en el uso de dantrolene sódico intravenoso para el tratamiento de hipertermia maligna. Los datos derivados de los experimentos en modelo animal, sugieren que el dantrolene oral también atenuará o prevendrá el desenvolvimiento de los signos de hipertermia maligna en humanos, en tanto que las practicas comúnmente realizadas en el monitoreo de tales pacientes sean seguidas. El dantrolene intravenoso debe estar disponible para su uso, en el caso de que aparezcan signos de hipertermia maligna.

En el Síndrome de Hipertermia Maligna inducido por anestesia hay evidencia de una anomalía intrínseca del tejido muscular esquelético. En humanos afectados, fue observado que agentes desencadenantes, como los anestésicos generales y agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes, producen una variación dentro de la célula que resulta en elevación de calcio mioplásmico. Este calcio mioplásmico elevado activa el proceso catabólico celular agudo que desencadena en hipertermia maligna.

Hay hipótesis de que la adición de dantrolene sódico en la célula muscular donde se desencadena la hipertermia maligna, restablece un nivel normal de calcio ionizado en el mioplasma. La inhibición de la liberación del calcio del retículo sarcoplasmático por dantrolene restablece el equilibrio de calcio mioplásmático, aumentando el porcentaje de calcio ligado. De esa forma, las variaciones fisiológicas, metabólicas y bioquímicas, asociadas con la crisis de hipertermia maligna, pueden ser revertidas o atenuadas.

Cuando el dantrolene sódico intravenoso es administrado como se indica, todas las concentraciones de sangre permanecen próximas al nivel del estado de equilibrio por 3 o más horas luego de completada la infusión. La experiencia clínica mostró que los signos vitales anticipados y/o cambios gaseosos en la sangre, características de hipertermia maligna, pueden aparecer durante o después de la anestesia y cirugía a pesar del uso profiláctico de dantrolene sódico y el seguimiento de las prácticas actualmente aceptadas en el monitoreo del paciente. Esas señales son compatibles con la hipertermia maligna atenuada y responden a la administración de dantrolene sódico intravenoso. La administración de la dosis profiláctica recomendada de dantrolene sódico intravenoso en pacientes voluntarios saludables, no fue asociada con variaciones

cardiovasculares clínicamente significativas. Cantidades significativas de dantrolene sódico están ligadas a las proteínas plasmáticas, la mayoría albúmina, siendo esta ligación rápidamente reversible. La depresión cardiopulmonar no fue observada en el síndrome de hipertermia maligna en porcinos, después de la administración de 7,5 mg/Kg de dantrolene sódico intravenoso. Esto es dos veces la cantidad necesaria para maximizar la disminución de la respuesta nerviosa para una simple estimulación del nervio supramaximal periférico (95%). Cuando fueron administradas altas dosis, fue observado un efecto depresivo, inconsciente, sobre los músculos lisos gastrointestinales.

#### **INDICACIONES:**

Polvo liofilizado-vía intravenosa

Está indicado conjuntamente con medidas de soporte apropiado, para el monitoreo del hipermetabolismo fulminante del músculo esquelético, característico de la crisis de hipertermia maligna en pacientes de todas las edades. Dantrolen Cristalia I.V. es también indicado en el prequirúrgico y a veces en el post quirúrgico, para prevenir o atenuar el desarrollo de signos clínicos y alteraciones de laboratorio por hipertermia maligna en pacientes tratados susceptibles a hipertermia maligna.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Para la forma inyectable, no existen contraindicaciones.

#### **REACCIONES ADVERSAS/COLATERALES:**

Han sido observadas ocasionalmente muertes después de crisis de hipertermia maligna, aún cuando los pacientes son tratados con dantrolene sódico intravenoso. La incidencia no ha sido aún establecida (las tasas de mortalidad por hipertermia maligna con pre-dantrolene fueron de aproximadamente 50%). La mayor parte de estas muertes ocurren por el reconocimiento y tratamiento tardíos, dosis inadecuada, ausencia de terapia de soporte, dolencias intercurrentes y/o desenvolvimiento de complicaciones como: nefritis o cuagulopatía intravascular diseminada. En algunos casos hay datos suficientes para excluir completamente la falla terapéutica de dantrolene. Existen raros relatos de fatalidad en las crisis de hipertermia maligna, aún con una respuesta inicial satisfactoria al dantrolene intravenoso, que incluye pacientes que no pueden estar desprovistos de dantrolene sódico luego del tratamiento inicial.

Las reacciones adversas que siguen están agrupadas en orden de gravedad:

Edema pulmonar: Es raro el desarrollo durante el tratamiento de la crisis de hipertermia maligna. En este caso, el volumen de diluyente y manitol necesarios para liberar el dantrolene sódico intravenoso, posiblemente puedan contribuir.

Tromboflebitis: Hay casos de tromboflebitis seguidos de la administración de dantrolene sódico intravenoso, pero los números actuales no están disponibles.

Urticaria y eritema: Hay casos raros de urticaria y eritema posiblemente asociados a la administración de DANTROLEN CRISTALIA I.V. Hubo un caso de anafilaxia.

Ninguna de las serias reacciones ocasionalmente relatadas con el uso oral prolongado de DANTROLEN CRISTALIA I.V., como hepatitis, convulsiones y efusión pleural con pericarditis, fueron razonablemente asociadas con la terapia de colorto plazo con DANTROLEN CRISTALIA I.V.

#### **PRECAUCIONES:**

El dantrolene sódico debe ser usado con precaución en pacientes con función pulmonar disminuida, especialmente en aquellos con dolencia pulmonar obstructiva y en los pacientes con función cardíaca gravemente disminuida, debido a dolencia del



miocardio. También debe ser usado con precaución en los pacientes con antecedentes de hepatopatías o cualquier disfunción hepática.

El dantrolene sódico altera las habilidades mentales y físicas como operar máquinas y manejar automóviles. Debe tenerse precaución también cuando es administrado concomitantemente con agentes tranquilizantes.

El dantrolene provoca reacciones de fotosensibilidad: los pacientes deben ser prevenidos para que no se expongan al sol durante el tratamiento.

Es importante reconocer que pueden ocurrir durante la terapia desórdenes hepáticos, pudiendo ser fatal o no, de tipo idiosincrásico o hipersensible.

En el inicio de la terapia con DANTROLEN CRISTALIA I.V. es aconsejable realizar estudios de función hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total) para establecer una línea de base o para establecer si hay presencia de hepatopatías. Si las anomalías hepáticas de la línea de base fueran confirmadas, queda claro que el potencial hepatotóxico de dantrolene puede aumentar, igualmente el potencial no ha sido establecido todavía.

Los estudios de función hepática deben ser realizados a intervalos apropiados durante la terapia con dantrolene. Si tales estudios revelan valores anormales, la terapia debe ser interrumpida. Únicamente cuando los beneficios de la droga fueran de mayor importancia es que la terapia debe ser reinstituída. Algunos pacientes revelaron retorno de los valores laboratoriales normales en la continuación de la terapia, en tanto que otros no. Si los síntomas fueran compatibles con la hepatitis, acompañados de anomalías en los test de la función hepática, o apareciera ictericia, la terapia debe ser suspendida. Si esos síntomas fueran causados por dantrolene, tienden a la reversión cuando la administración es discontinuada.

La terapia fue reconstituída en pacientes que desarrollaron evidencias de daño hepatocelular clínico y/o laboratorial. Si la reconstitución de la terapia se lleva a cabo, debe ser únicamente en pacientes realmente necesitados de dantrolene y solamente después que las anomalías y los síntomas laboratoriales previos hayan sido esclarecidos. El paciente debe ser hospitalizado y la droga reiniciada en dosis muy pequeñas y aumentadas gradualmente. El monitoreo laboratorial debe ser frecuente y la droga debe ser inmediatamente suspendida se ocurriese cualquier reincidencia de hepatopatía. Algunos pacientes reaccionan con signos extraños de hepatopatía con la administración de dosis variadas, en tanto que otros no. DANTROLEN CRISTALIA I.V. debe ser utilizado con particular precaución en mujeres y en pacientes con mas de 35 años de edad, visto que parece ser mayor la relación droga-inducción, potencialmente fatal, de dolencia hepatocelular en esos grupos.

#### **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DISMINUCIÓN DE LA FERTILIDAD:**

La seguridad de dantrolene a largo plazo en humanos no fue establecida. Estudios crónicos en ratas, perros y monos en dosis mayores que 30mg/kg/día mostraron aumento o pérdida de peso, y signos de hepatopatía y, posible oclusión de la nefropatía, todas las cuales fueron reversibles luego de la interrupción del tratamiento. Ratas Hembras Sprague-Dawley alimentadas con dantrolene sódico durante 18 meses con niveles de dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día mostraron un aumento en la incidencia de tumores mamarios benignos y malignos comparados con controles paralelos y en la dosis más alta, también un aumento en los linfogliomas y angiosarcomas

hepáticos. Esos efectos fueron vistos en estudios de 2 años y medio en 344 ratas Sprague-Dawley o Fischer o en estudios de dos años y medio en ratones de la cepa HaM/CR. La carcinogenicidad en humanos no puede ser completamente excluida, por lo tanto ese posible riesgo de la administración crónica debe ser considerado en relación al riesgo-beneficio de la droga para el paciente.

#### EMBARAZO-CATEGORÍA C:

La seguridad del dantrolene para el uso en pacientes que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas no fue establecida. Dantrolene sódico no debe ser administrado a las pacientes que están amamantando.

El dantrolene sódico debe ser administrado durante el embarazo únicamente si la reacción riesgo-beneficio en el feto fuera justificada.

En un estudio no controlado, fueron administrados 100mg/día de dantrolene sódico oral a pacientes en el final de la gestación. Dantrolene sódico atraviesa rápidamente la placenta, con los niveles materno y fetal aproximadamente iguales, los niveles en el recién nacido caen aproximadamente en 50%/día, durante dos días, antes de declinar totalmente. Ningún efecto adverso respiratorio y neuromuscular fue detectado en bajas dosis. Son necesarios más datos, con dosis más altas, antes que pueda llegarse a conclusiones más definitivas.

#### USO PEDIÁTRICO:

La seguridad de dantrolene a largo plazo en niños con menos de 5 años de edad no fue establecida. Debido a la posibilidad de que los efectos adversos pueden hacerse aparentes recién después de algunos años, la consideración de riesgo beneficio para el uso a largo plazo de dantrolene sódico es particularmente importante en los pacientes pediátricos.

Visto que el efecto del estado de la dolencia y de otras drogas en las consecuencias del dantrolene sódico sobre la debilidad muscular esquelética, incluyendo posible depresión respiratoria, no pueden ser previstas, los pacientes que reciben dantrolene sódico intravenoso, en el pre quirúrgico, deben tener los signos vitales monitoreados.

Si los pacientes son susceptibles a la hipertermia maligna y son tratados con dantrolene sódico intravenoso, u oral, en el pre quirúrgico, la preparación anestésica debe además seguir un patrón para la hipertermia maligna, incluyendo evitar agentes desencadenantes conocidos. Debe haber monitoreo de los signos clínicos y metabólicos de la hipertermia maligna para que pueda haber atenuación, y si es posible prevención de la misma. Esos signos generalmente llevan a la administración de dantrolene sódico intravenoso adicional.

Debe tenerse cuidado para el extravasamiento de dantrolene sódico en los tejidos circundantes debido al alto pH de la formulación intravenosa.

Cuando el manitol es usado para la prevención o tratamiento de complicaciones renales de la hipertermia maligna tardía, deben ser tenidos en consideración los 3g de manitol necesarios para disolver 20 mg de dantrolene sódico intravenoso.

Basados en los datos de voluntarios humanos, es aconsejable informar a los pacientes que reciben dantrolene sódico intravenoso que en el post quirúrgico, la fuerza de contracción es disminuida y ocurre debilidad de los músculos de las piernas, especialmente al descender escaleras. También pueden ser observados síntomas como temor a la luz. Visto que estos síntomas pueden persistir por más de 48 horas, los pacientes no deben conducir automóviles o realizar cualquier actividad peligrosa en ese período.



La precaución es también indicada durante las comidas por el hecho de que fueron observadas dificultades para masticar e ingerir alimentos.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Como una interacción definitiva de la droga con estrógenos no está definitivamente establecida, debe tenerse precaución cuando las dos drogas son administradas conjuntamente. La hepatotoxicidad ocurre más frecuentemente en mujeres con más de 35 años de edad recibiendo estrógenos concomitantemente.

Existen raros relatos de colapso cardiovascular en pacientes tratados simultáneamente con verapamil y dantrolene sódico. La combinación de dosis terapéuticas de dantrolene sódico y verapamil en porcinos anestesiados con halotano/ $\alpha$ -cloralosa, resultó en fibrilación ventricular y colapso cardiovascular en asociación con hipotensión aumentada. Hasta que la relevancia de esos datos para humanos sea establecida, la combinación de dantrolene sódico y verapamil no es recomendada durante el monitoreo de la hipertermia maligna.

El uso de dantrolene sódico intravenoso en el monitoreo de la crisis de hipertermia maligna no sustituye las medidas de soporte previamente conocidas. Esas medidas deben ser individualizadas, pero generalmente es necesario interrumpir la administración de los agentes desencadenantes, observar la necesidad de aumento de oxígeno cuando sea necesario, monitorear la acidosis metabólica, instituir el enfriamiento cuando sea necesario, monitorear la excreción urinaria y el equilibrio electrolítico.

Dantrolene sódico es metabolizado en el hígado y es teóricamente posible que su metabolismo pueda ser aumentado por drogas conocidas que inducen las enzimas microsomales hepáticas. Ni el fenobarbital, ni el diazepam, parecen afectar su metabolismo. La ligazón con las proteínas plasmáticas no es alterada significativamente por el diazepam, difenilhidatoína o fenilbutazona. Esa ligazón es reducida por la warfarina y clofibrato y aumentada por la tolbutamida.

#### POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Una vez que la reacción de hipertermia maligna sea constatada, todos los agentes anestésicos deben ser discontinuados; se recomienda la administración de 100% de oxígeno.

DANTROLEN CRISTALIA I.V. debe ser administrado de forma intravenosa rápida y continua hasta que los síntomas cesen. La dosis efectiva para revertir la crisis es directamente dependiente del grado de susceptibilidad del paciente a la hipertermia maligna, la cantidad y el tiempo transcurrido de exposición al agente desencadenante y el tiempo transcurrido entre el establecimiento de la crisis y el inicio del tratamiento. La dosis mínima inicial es de 1mg/kg hasta que los síntomas cedan o un máximo acumulado de 10 mg/kg.

Dosis pediátrica: Los experimentos indican que la dosis de DANTROLEN CRISTALIA I.V. para los pacientes pediátricos es la misma que para los pacientes adultos.

Pre-quirúrgico: DANTROLEN CRISTALIA I.V. y/o Dantrolen cápsulas pueden ser administrados pre quirúrgicamente a pacientes considerados susceptibles a la hipertermia maligna, como parte del monitoreo total del paciente, para prevenir o atenuar el desenvolvimiento de los signos clínicos y laboratorial de hipertermia maligna.

La Dosis Porofiláctica de DANTROLEN CRISTALIA I.V. es de 2,5mg/Kg, comenzando aproximadamente 1- ¼ horas antes de la anestesia e infundida por aproximadamente 1 hora. Esta dosis debe prevenir o atenuar el desarrollo de signos clínicos y

paraclínicos de hipertermia maligna, en tanto que las precauciones habituales, como evitar los agentes desencadenantes de hipertermia maligna, sean observadas.

Durante la anestesia y la cirugía puede haber indicación adicional de DANTROLEN CRISTALIA I.V. debido a la ocurrencia de signos clínicos y/o gaseosos en sangre, de hipertermia maligna, o debido a cirugía prolongada. Las dosis adicionales deben ser individualizadas.

Administración oral de Dantrolen Cápsulas: administrar 4 a 8 mg/kg/día de Dantrolen oral en tres o cuatro dosis divididas, por 1 o 2 días antes de la cirugía, la última dosis debe ser administrada con un mínimo de agua, aproximadamente 3 a 4 horas antes de la cirugía marcada. Pueden ser hechos ajustes dentro de la franja de dosificación recomendada, para evitar la incapacidad (debilidad, somnolencia, etc.) o irritación gastrointestinal excesiva (náuseas y/o vómitos).

Acompañamiento post crisis: debe ser administrado Dantrolene cápsulas, 4 a 8 mg/kg/día en 4 dosis divididas, por 1 a 3 días después de la crisis de hipertermia maligna para prevenir la recurrencia de las manifestaciones del síndrome.

El DANTROLEN CRISTALIA I.V. puede ser utilizado post quirúrgicamente para prevenir o atenuar la recurrencia de los signos de hipertermia maligna, cuando la administración de Dantrolen oral no fuera posible. La dosis intravenosa de DANTROLEN CRISTALIA I.V., en el período post quirúrgico, debe ser individualizada, comenzando con 1 mg/kg o mas, de acuerdo con la situación clínica.

**Reconstitución del polvo liofilizado:** Cada frasco ampolla de DANTROLEN CRISTALIA I.V. debe ser reconstituido por la adición de 60 mL de agua para inyectables, sin conservantes, estéril y apirógena, y el frasco ampolla debe ser agitado hasta que la solución esté límpida.

Soluciones inyectables de glucosa 5%, cloruro de sodio 0.9% y otras soluciones ácidas no son compatibles con el DANTROLEN CRISTALIA I.V. y no deben ser usadas.

El contenido del frasco ampolla debe ser protegido de la luz directa y el plazo de validez máximo de la solución reconstituída es de 6 horas.

El medicamento debe ser mantenido a temperatura ambiente controlada entre 15 y 25°C.

#### MEDICAMENTO FOTOLÁBIL.

Las soluciones reconstituidas de DANTROLEN CRISTALIA I.V. no deben ser transferidas, en las infusiones profilácticas, para frascos parenterales de gran volumen de vidrio, debido a la posibilidad de formación precipitado cuando está en contacto con el vidrio. Para la infusión profiláctica, el número necesario de frascos ampolla de DANTROLEN CRISTALIA I.V. debe ser reconstituido como ha sido indicado. El contenido de los frascos ampolla es entonces transferido para una bolsa plástica intravenosa estéril. La infusión preparada debe ser examinada en cuanto a la presencia de turbidez y/o precipitación, antes de la dispensación y administración, no utilizándose cuando ésta se confirme. Debido al hecho de que la vida útil máxima de la solución reconstituída es de solamente 6 horas se recomienda que la solución ser preparada inmediatamente antes de la administración.

#### **SOBREDOSIS:**

La toxicidad aguda de DANTROLEN no fue determinada en animales debido al hecho de que normalmente se administra una pequeña concentración en un gran volumen. En estudios de 14 días (subagudo), la formulación de DANTROLEN fue relativamente no tóxica en ratas en dosis de 10mg/kg/día y

20mg/kg/día. En cuanto que 10 mg/kg/día en perros, por 14 días, mostraron una toxicidad baja; 20 mg/kg/día, por 14 días, causaron cambios hepáticas de significado biológico cuestionable. No hay datos disponibles para definir la sintomatología de una sobredosis de DANTROLEN CRISTALIA I.V. Si hubiese sospecha de sobredosis, el tratamiento es sintomático y de soporte. No se conoce el antídoto.

#### **VENTA BAJO RECETA PROFESIONAL**

Número de lote y Validez: ver rótulos

MS N° 1.0298.0206

Farm. Resp. Dr. Joaquim A. Dos Reis

CRF-SP N° 5061

SAC (Servicio Atención al Cliente de Cristalia) 08007011918

Cristalia Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda

Rod. Itapira-Lindóia, km 14, Itapira - SP

CNPJN° 44734671/0001-51

Industria Brasileira



Representante en Uruguay

#### **RINQUE PHARMA S.A.**

Sanlúcar 1545, CP 11500 – Montevideo

Telefax 2600 0106

Ley 15443 – Aut.M.S.P. N° 40874

D.T.: Q.F. Lucía Muxí



ME10309-02