

**Dantrolen<sup>®</sup>**

**dantroleno sódico**

**Pó Liófilo Injetável + Solução diluente**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**MODELO DE BULA PARA O PACIENTE**

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**DANTROLEN<sup>®</sup>**  
**dantroleno sódico**

### APRESENTAÇÕES:

Pó liófilo injetável:

- 20 mg em caixa com 12 frascos-ampola

Água para injetáveis:

- 60 mL em caixa com 12 frascos-ampola

## USO INTRAVENOSO

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO:

**DANTROLEN<sup>®</sup> 20 mg**

Cada frasco-ampola contém:

dantroleno sódico\* ..... 20 mg

\* Correspondente a 23,75 mg de dantroleno sódico hemieptaidratado)

(excipiente: manitol 3 g, hidróxido de sódio q.s.p. pH 9,5 após reconstituição com água para injetáveis, sem conservante)

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

É indicado juntamente com medidas de suporte apropriado, para o monitoramento do hipermetabolismo fulminante do músculo-esquelético característico da crise de hipertermia maligna em pacientes de todas as idades. DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso é também indicado no pré-cirúrgico e às vezes no pós-cirúrgico, para prevenir ou atenuar o desenvolvimento de sinais clínico e laboratorial de hipertermia maligna em pacientes julgados susceptíveis à hipertermia maligna.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Na preparação de nervo muscular isolado, o dantroleno sódico produziu relaxamento por afetar a resposta contrátil do músculo esquelético no sítio acima da junção mioneural, diretamente sobre o próprio músculo. No músculo esquelético, o dantroleno sódico dissocia o engate excitação-contração, provavelmente por interferir na liberação de Ca<sup>++</sup> do retículo sarcoplasmático. Esse efeito parece ser mais pronunciado nas fibras musculares rápidas que nas lentas, mas geralmente afeta ambas. Ocorre um efeito do SNC com tontura, vertigem e fraqueza generalizadas. Embora o dantroleno sódico não pareça afetar diretamente o SNC, a extensão do seu efeito é desconhecida. A absorção do dantroleno sódico após a administração oral em humanos é incompleta e lenta, mas consistente, e são obtidos níveis sanguíneos relacionados com a dose. A duração e a intensidade do relaxamento muscular esquelético são observadas em relação à dose e os níveis sanguíneos.

A média da meia-vida biológica de dantroleno sódico nos adultos é 8,7 horas após uma dose de 100 mg. Foram determinadas as vias metabólicas específicas na degradação e eliminação de dantroleno sódico em humanos. Os dados metabólicos são similares em adultos e crianças.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de hipersensibilidade (alergia) ao dantroleno sódico ou a qualquer componente da fórmula.

O dantroleno sódico não deve ser administrado a pacientes que estão amamentando.

Gravidez – Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Durante o tratamento com o DANTROLEN<sup>®</sup> não deve ser feito o uso de bebidas alcoólicas ou outros depressores do sistema nervoso central.

No caso de aparecimento de sonolência, vertigem ou sensação de vertigem, alterações da visão ou debilidade muscular, seu médico deve ser avisado imediatamente. Nesses casos evitar dirigir veículos ou operar máquinas potencialmente perigosas.

O médico deve ser avisado se a paciente estiver grávida ou se ocorrer gravidez durante o tratamento. Não se recomenda o uso do produto por pacientes que estejam amamentando. Também deve ser avisado se houver outros

problemas médicos como enfisema, asma, bronquite ou outra doença pulmonar crônica; doença cardíaca ou hepática, ou história da mesma.

O dantroleno sódico deve ser usado com precaução em pacientes com função pulmonar diminuída, especialmente aqueles com doença pulmonar obstrutiva e nos pacientes com função cardíaca gravemente diminuída, devido à doença do miocárdio. Também deve ser usado com precaução nos pacientes com histórias de hepatopatias ou qualquer disfunção hepática.

O dantroleno sódico altera as habilidades mentais e físicas como operar máquinas e dirigir automóveis. Deve-se ter precaução também quando é administrado concomitantemente com agentes tranquilizantes.

O dantroleno provoca reações de fotossensibilidade: os pacientes devem ser prevenidos para que não se exponham ao sol durante o tratamento.

É importante reconhecer que podem ocorrer durante a terapia desordens hepáticas, podendo ser fatal e não fatal, do tipo idiossincrático ou hipersensível.

No início da terapia com DANTROLEN<sup>®</sup> é aconselhável fazer estudos da função hepática (SGOT, SGPT, fosfatase alcalina, bilirrubina total) para a linha de base ou para estabelecer se há presença de hepatopatias. Se as anormalidades hepáticas da linha de base forem confirmadas, fica claro que o potencial hepatotóxico do dantroleno pode aumentar, embora o potencial não tenha sido ainda estabelecido.

Os estudos da função hepática devem ser realizados a intervalos apropriados durante a terapia com dantroleno. Se tais estudos revelam valores anormais, a terapia deve ser interrompida. Apenas quando os benefícios do fármaco forem de maior importância é que a terapia deve ser reinstituída. Alguns pacientes revelaram retorno aos valores laboratoriais normais na continuação da terapia, enquanto que outros não. Se os sintomas compatíveis com a hepatite, acompanhados de anormalidades nos testes da função hepática, ou icterícia aparecerem, a terapia deve ser suspensa. Se esses sintomas foram causados por dantroleno, eles tendem à reversão quando a administração é descontinuada.

A terapia foi reinstituída em alguns pacientes que desenvolveram evidências de dano hepatocelular clínico e/ou laboratorial. Se tal reinstituição é feita, deve ser apenas em pacientes que realmente necessitem de dantroleno e somente depois que as anormalidades e os sintomas laboratoriais prévios tenham sido esclarecidos. O paciente deve ser hospitalizado e o fármaco reiniciado em doses muito pequenas e aumentadas gradualmente. O monitoramento laboratorial deve ser frequente e o fármaco deve ser imediatamente suspenso se ocorrer qualquer reincidência de hepatopatia. Alguns pacientes reagiram com sinais estranhos de hepatopatia com a administração de doses variadas, enquanto outros não. DANTROLEN<sup>®</sup> deve ser usado com particular precaução em mulheres e em pacientes com mais de 35 anos de idade, visto que parece ser maior a relação fármaco-indução, potencialmente fatal, de doença hepatocelular nesses grupos.

#### **Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade:**

A segurança de dantroleno a longo prazo em humanos não foi estabelecida. Estudos crônicos em ratos, cães e macacos em dosagens maiores que 30 mg/kg/dia mostraram aumento ou perda de peso, e sinais de hepatopatia e, possível oclusão da nefropatia, todas as quais foram reversíveis após a interrupção do tratamento. Fêmeas de ratos Sprague-Dawley alimentadas com dantroleno sódico durante 18 meses com níveis de dosagem de 15, 30 e 60 mg/kg/dia mostraram um aumento na incidência de tumores mamários benignos e malignos comparados com controles paralelos e na dosagem mais alta, um também aumento de linfogliomas e angiosarcomas hepáticos. Esses efeitos não foram vistos em estudos de 2 anos e meio em 344 ratos Sprague-Dawley ou Fischer ou em estudos de dois anos e meio em camundongos da cepa HaM/ICR. A carcinogenicidade em humanos não pode ser completamente excluída, portanto esse possível risco da administração crônica deve ser considerado em relação ao risco-benefício do fármaco para o paciente.

#### **Gravidez – Categoria C:**

A segurança de dantroleno para o uso em pacientes que estão grávidas ou que podem engravidar não foi estabelecida. O dantroleno sódico não deve ser administrado às pacientes que estão amamentando.

O dantroleno sódico deve ser administrado durante a gravidez apenas se a relação risco-benefício no feto for justificada.

Em um estudo não controlado, foram administrados 100 mg/dia de dantroleno sódico oral a pacientes no final da gestação. O dantroleno sódico atravessa rapidamente a placenta, com os níveis materno e fetal aproximadamente iguais, os níveis no recém-nascido caem aproximadamente em 50%/dia, por dois dias, antes de declinar totalmente. Nenhum efeito adverso respiratório e neuromuscular foi detectado em baixas doses. São necessários mais dados, com doses mais altas, antes que conclusões mais definitivas possam ser feitas.

#### **Uso pediátrico:**

A segurança de dantroleno a longo prazo em crianças com menos de 5 anos de idade não foi estabelecida. Pela possibilidade que os efeitos adversos podem se tornar aparentes apenas depois de alguns anos, a consideração de

risco-benefício para o uso a longo prazo de dantroleno sódico é particularmente importante nos pacientes pediátricos.

**Pacientes idosos:**

Não existem dados para avaliar as diferenças na dose-resposta do uso de dantroleno em pacientes idosos. Recomenda-se cautela na titulação e monitoramento do paciente.

Visto que o efeito do estado da doença e de outros fármacos nas consequências do dantroleno sódico sobre a fraqueza muscular esquelética, incluindo possível depressão respiratória, não podem ser previstas, os pacientes que recebem dantroleno sódico intravenoso, no pré-cirúrgico, devem ter os sinais vitais monitorados.

Se os pacientes são susceptíveis à hipertermia maligna e são tratados com dantroleno sódico intravenoso, ou oral, no pré-cirúrgico, a preparação anestésica deve ainda seguir um padrão de regime para a hipertermia maligna, incluindo evitar agentes desencadeantes conhecidos. Deve haver monitoramento para os sinais clínicos e metabólicos da hipertermia maligna para que possa haver atenuação, e se possível, mesmo a sua prevenção. Esses sinais geralmente levam à administração de dantroleno sódico intravenoso adicional.

Deve-se ter o cuidado para o extravasamento de dantroleno sódico nos tecidos circundantes devido ao alto pH da formulação intravenosa.

Quando o manitol é usado para a prevenção ou tratamento de complicações renais da hipertermia tardia, devem ser levados em consideração os 3 g de manitol necessários para dissolver cada 20 mg de dantroleno sódico intravenoso.

Baseado nos dados de voluntários humanos, é aconselhável dizer aos pacientes que recebem dantroleno sódico intravenoso que no pós-cirúrgico, a força de contração é diminuída e ocorre fraqueza dos músculos das pernas, especialmente no descer escadas. Também podem ser observados sintomas como medo da luz. Visto que esses sintomas podem persistir por mais de 48 horas, os pacientes não devem dirigir automóveis ou realizar qualquer atividade perigosa nesse período.

A precaução é também indicada durante as refeições pelo fato que foram observadas dificuldades para mastigar e engolir alimentos.

Enquanto uma interação definitiva do fármaco com estrogênios não está definitivamente estabelecida, deve-se ter precaução quando os dois fármacos forem administrados conjuntamente. A hepatotoxicidade ocorreu mais frequentemente em mulheres com mais de 35 anos de idade recebendo estrogênios concomitantemente.

Existem raros relatos de depressão do miocárdio e hipercalemia em pacientes tratados simultaneamente com verapamil (bloqueador de canais de cálcio) e dantroleno sódico. A combinação de doses terapêuticas de dantroleno sódico e verapamil (bloqueador de canais de cálcio) em suíno anestesiado com halotano/ $\alpha$ -cloralose, resultou em fibrilação ventricular e colapso cardiovascular em associação com hiperpotassemia aumentada. Até que a relevância desses dados para humanos seja estabelecida, a combinação de dantroleno sódico e verapamil (bloqueador de canais de cálcio) não é recomendada durante o monitoramento da hipertermia maligna.

Administração de dantroleno sódico pode potencializar os efeitos dos relaxantes musculares não-despolarizantes, como vecurônio.

*O uso de dantroleno sódico intravenoso no monitoramento da crise de hipertermia maligna não substitui as medidas de suporte previamente conhecidas. Essas medidas devem ser individualizadas, mas geralmente é necessário interromper a administração dos agentes desencadeantes, observar a necessidade de aumento de oxigênio, monitorar a acidose metabólica, instituir o resfriamento quando necessário, monitorar a excreção urinária e o equilíbrio eletrolítico.*

O dantroleno sódico é metabolizado no fígado e é teoricamente possível que seu metabolismo possa ser aumentado por fármacos conhecidos que induzem as enzimas microsossomais hepáticas. Assim sendo, nem o fenobarbital, nem o diazepam parecem afetar seu metabolismo. A ligação com as proteínas plasmáticas não é alterada significativamente pelo diazepam, difenilhidantoína ou fenilbutazona. Essa ligação é reduzida pela varfarina e clofibrato e aumentada pela tolbutamida.

Deve-se ter precaução também quando é administrado concomitantemente com agentes tranquilizantes pois pode intensificar os efeitos adversos do dantroleno sódico.

**“Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento”.**

**“Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde”.**

**5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Manter o produto em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C, protegido da luz. O prazo de validade é de 36 meses. Não utilizar o medicamento após o vencimento do prazo de validade impresso na embalagem.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem”.

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original”.

**Após preparo, manter em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C por 6 horas.**

**Características físicas e organolépticas:**

Pó líofilo laranja-amarelado a laranja, que pode estar em forma de agregados quebrados.

**“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo”.**

**“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças”.**

**6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Assim que a reação de hipertermia maligna seja constatada, todos os agentes anestésicos devem ser descontinuados; recomenda-se a administração de 100% de oxigênio.

DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso deve ser administrado de forma contínua até que os sintomas cessem. A dose efetiva para reverter à crise é diretamente dependente do grau de susceptibilidade do paciente à hipertermia maligna, a quantidade e o tempo decorrido de exposição ao agente desencadeante e o tempo decorrido entre o estabelecimento da crise e o início do tratamento.

**Dose Pediátrica:** Os experimentos indicam que a dose de DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso para os pacientes pediátricos é a mesma que a dos adultos.

**Pré-Cirúrgico:** DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso pode ser administrado pré-cirurgicamente a pacientes considerados susceptíveis à hipertermia maligna, como parte do monitoramento total do paciente, para prevenir ou atenuar o desenvolvimento de sinais clínico e laboratorial de hipertermia maligna.

Na aplicação da forma parenteral deve-se evitar o extravasamento da solução nos tecidos circundantes, pelo fato do pH ser elevado.

**Reconstituição do Pó Líofilo:**

Cada frasco-ampola de DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso deve ser reconstituído pela adição de 60 mL de água para injetáveis, sem conservante, estéril e apirógena, e o frasco-ampola deve ser agitado até que a solução esteja límpida. Soluções injetáveis de glicose 5%, cloreto de sódio 0,9% e outras soluções ácidas não são compatíveis com o DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso e não devem ser usadas.

O conteúdo do frasco-ampola deve ser protegido da luz direta e ser usado em até 6 horas após a reconstituição. As soluções reconstituídas devem ser mantidas em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

As soluções reconstituídas de DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso não devem ser transferidas, nas infusões profiláticas, para frascos parenterais de grande volume de vidro, devido à possibilidade de formação de precipitado quando em contato com o vidro.

Para a infusão profilática, o número necessário de frascos-ampola de DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso deve ser reconstituído como acima indicado. O conteúdo dos frascos-ampola é então transferido para bolsa plástica intravenosa estéril. A infusão preparada deve ser examinada quanto à presença de turbidez e/ou precipitação, antes da dispensação e administração, não a utilizando caso haja a confirmação. Pelo fato de a estabilidade da solução ser de apenas 6 horas, recomenda-se que a infusão seja preparada imediatamente antes da administração.

**POSOLOGIA:**

**DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso:** a dose profilática recomendada de DANTROLEN<sup>®</sup> IV é de 2,5 mg/kg, começando aproximadamente 1-¼ horas antes da anestesia marcada e infusa por aproximadamente 1 hora. Esta dose deve prevenir ou atenuar o desenvolvimento de sinais clínico e laboratorial de hipertermia maligna, contanto que as precauções habituais, como evitar os agentes desencadeantes de hipertermia maligna, sejam observadas.

Durante a anestesia e a cirurgia pode haver indicação adicional de DANTROLEN<sup>®</sup> IV devido ao aparecimento de sinais clínicos e/ou gasosos no sangue, de hipertermia maligna, ou devido à cirurgia prolongada. As doses adicionais devem ser individualizadas.

O DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso pode ser usado pós-cirurgicamente para prevenir ou atenuar a recorrência de sinais de hipertermia maligna. A dose IV de DANTROLEN<sup>®</sup>, no período pós-cirúrgico, deve ser individualizada, começando-se com 1 mg/kg ou mais, de acordo com a situação clínica.

**Pacientes idosos:**

Não existem dados para avaliar as diferenças na dose-resposta do uso de dantroleno em pacientes idosos. Recomenda-se cautela na titulação e monitoramento do paciente.

**Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

**Uma vez que este medicamento é administrado por um profissional da saúde em ambiente hospitalar não deverá ocorrer esquecimento do seu uso.**

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

**8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

Têm sido observadas ocasionalmente mortes após a crise de hipertermia maligna, mesmo quando os pacientes são tratados com dantroleno sódico intravenoso; o número de incidência não é estabelecido (as taxas de mortalidade por hipertermia maligna com pré-dantroleno foram de aproximadamente 50%). A maior parte dessas mortes ocorreu pelo reconhecimento e tratamento tardios, dosagem inadequada, ausência de terapia de suporte, doenças intercorrentes e/ou desenvolvimento de complicações tais como nefrites ou coagulopatia intravascular disseminada. Em alguns casos não há dados suficientes para excluir completamente a falha terapêutica do dantroleno. Existem raros relatos de fatalidade nas crises de hipertermia maligna, mesmo com a resposta inicial satisfatória ao dantroleno intravenoso, que envolve pacientes que não podem estar desprovidos de dantroleno sódico após o tratamento inicial. As reações adversas que se seguem, estão agrupadas em ordem de gravidade:

É raro o desenvolvimento de edema pulmonar durante o tratamento de crise de hipertermia maligna, no qual o volume de diluente e manitol necessários para liberar o dantroleno sódico intravenoso, possivelmente tenham contribuído.

Há casos de tromboflebite seguidos da administração de dantroleno sódico intravenoso, mas os números atuais não estão disponíveis.

Há casos raros de urticária e eritema possivelmente associados à administração de DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso. Houve um caso de anafilaxia.

A administração intravenosa de dantroleno sódico está associada à perda de força de prensão e fraqueza nas pernas, sonolência e vertigens.

**“Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento”.**

**9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTO?**

A toxicidade aguda de DANTROLEN<sup>®</sup> não foi determinada em animais devido ao fato de que normalmente administra-se pequena concentração em grande volume. Em estudos de 14 dias (subagudo), a formulação de DANTROLEN<sup>®</sup> foi relativamente não tóxica a ratos em doses de 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia. Enquanto que 10 mg/kg/dia em cães, por 14 dias, mostraram pequena toxicidade; 20 mg/kg/dia, por 14 dias, causou mudanças hepáticas de significado biológico questionável.

Não estão disponíveis dados para definir a sintomatologia de uma superdosagem de DANTROLEN<sup>®</sup> Intravenoso. Se houver suspeita de superdosagem, o tratamento é sintomático e de suporte. Não se conhece antídoto.

Expansão volêmica com fluidos intravenosos deve ser considerada para evitar a possível cristalúria.

**“Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou a bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações”.**

**DIZERES LEGAIS**

MS N.º 1.0298.0206

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP N.º 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

“Indústria Brasileira”

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): **0800 701 19 18**

N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: Vide Rótulo/Caixa.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**  
**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

“Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 27/06/2014”



**Anexo B**

**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
27/06/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	-----	-----	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Pó liófilo Injetável + Solução diluente 20 MG PÓ LIOF INJ IV CX 12 FA VD INC + 12 FA DIL.