

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DANTROLEN-PF 20 mg I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 16,84 mg dantrolen sodyuma eşdeğer 20 mg dantrolen sodyum hemiheptahidrat içerir.

Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde mL başına 0,333 mg dantrolen sodyum hemiheptahidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için, sarı-turuncu renkli liyofilize toz.
Rekonstitüe çözeltinin pH değeri 8,8 – 11'dir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Malign hipertermi tedavisi için uygun destekleyici önlemlerle birlikte yetişkinlerde ve çocuklarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji /

Uygulama sıklığı ve süresi:

DANTROLEN-PF, en az 2,5 mg/kg vücut ağırlığına göre (yetişkinlerde 8-10 flakon) hızlı intravenöz enjeksiyon ile uygulanır. Temel klinik semptomlar olan taşikardi, hipoventilasyon, kalıcı asidoz (pH ve pCO₂'nin izlenmesi gerekir) ve hipertermi olduğu sürece bolus enjeksiyonların uygulanmasına devam edilmelidir. Çoğu vakada 24 saat süresince toplam 10 mg/kg vücut ağırlığı şeklinde doz yeterlidir. Bireysel vakalarda bu dozun (10 mg/kg) aşılması gerekebilir. 40 mg/kg'a kadar güvenli kullanım kabul edilmiştir. Bu deneyime istinaden gerektiği durumlarda münferit vakalarda daha yüksek dozlar uygulanması mümkündür.

Uygulama şekli:

DANTROLEN-PF sadece intravenöz kullanım içindir.

Her bir flakona 60 mL steril enjeksiyonluk su ilave edilir ve flakon toz eriyene kadar çalkalanır.

Rekonstitüe edilen (sulandırılarak hazırlanan) çözelti, ürün beraberinde verilen tek kullanımlık filtre yardımıyla filtrelenmelidir. Uygulamadan önce tıbbi ürünün rekonstitüsyonu ve filtrasyonu ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bugüne kadarki deneyimler, çocuklar için dozun yetişkinlerle aynı olduğunu göstermektedir.

Geriatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Dantrolen sodyum veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Malign hipertermi krizi tedavisinde dantrolen sodyumun intravenöz kullanımı diğer destekleyici önlemlerin yerine geçmemektedir.

Söz konusu önlemlere çeşitli şekillerde bireysel olarak devam edilmelidir. Dantrolen-PF, yalnızca intravenöz olarak uygulanmalıdır. Çözeltinin yüksek pH'ı (8,8-11), doku nekrozuna sebebiyet verebileceğinden ekstravasküler enjeksiyondan/infüzyondan kaçınılmalıdır. Damar tıkanıklığı riski nedeniyle intra-arteriyel enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Çözeltinin cilde temas etmesinden kaçınılmalıdır. Çözeltinin cilde temas etmesi durumunda, cilt bol su ile temizlenmelidir.

Rekonstitüe (sulandırılmış) üründe çözünmemiş kristaller/partiküller bulunabileceğinden ve kullanılmış olan flakonlardaki kristallerin neden olduğu enjeksiyon bölgesindeki reaksiyonların ağırlaşması veya doku nekrozu ile ilişkilendirilen potansiyel risk nedeniyle, her bir çözeltinin çekileceği zaman filtre cihazının kullanılması gerekmektedir.

Her bir DANTROLEN-PF, eksipiyan olarak bulunan 3 gram mannitol içerir (tonisite ajanı olarak). Malign hipertermi ile ilişkilendirilen renal komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi için mannitol kullanılırken bu miktar dikkate alınmalıdır.

Hayvan deneylerinde dantrolen sodyum ile serum potasyum düzeyinde bir artış gözlenmiş olması nedeniyle, hiperkalemi semptomları gerçekleşmesi halinde (kas felci, EKG değişiklikleri, bradikardik aritmiler) meydana geldiğinde veya önceden hiperkalemi mevcut olması durumunda (böbrek yetmezliği, dijital intoksikasyonu vb.) dikkatli olunmalıdır.

Dantrolen tedavisi kapsamında karaciğerde zarar meydana gelebilir. Söz konusu zarar dozaja ve tedavi süresine bağlıdır ve ölümcül olabilir.

Bu tıbbi ürün her bir flakonunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Vaka raporları ve hayvan çalışmaları; dantrolen ile verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri arasında kalp yetmezliği şeklinde bir etkileşim bulunduğunu göstermektedir. DANTROLEN-PF ve kalsiyum kanal blokerlerinin birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir.

DANTROLEN-PF ve vekuronyum gibi depolarizan olmayan kas gevşeticilerin birlikte kullanılması etkilerini arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Dantrolenin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü üzerindeki etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Dantrolenin hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur veya çok sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Dantrolen plasentayı geçer ve yalnızca potansiyel yararın anne ve bebek için olası zararına karşı fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme dönemi süresince dantrolen kullanımına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Güvenlilik profiline bağlı olarak, dantrolen anne sütüne karıştığından emzirilen bir bebeğe yönelik risk göz ardı edilemez. Bu nedenle DANTROLEN-PF, kullanılırken emzirmeden kaçınılmalıdır. Dantrolenin eliminasyon yarı ömrüne bağlı olarak, son dozdan 60 saat sonra emzirmeye devam edilebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dantrolenin insanlardaki doğurganlık üzerindeki etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dantrolen-PF; halsizlik, baş dönmesi ve sersemliğe neden olabileceğinden, araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerinde büyük bir etkisi bulunmaktadır. Bu durum özellikle de alkol veya merkezi sinir sistemini baskılayan diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında söz konusudur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden, dantrolen ile olası ilişkisi bulunan tüm olaylar Tablo 1’de MedDRA Sistem Organ Sınıfı, Tercihli Terim ve sıklığına göre gösterilmektedir. Şu sıklık grupları kullanılmaktadır:

Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen yan etkiler

MedDRA Sistem Organ Sınıflandırması	Sıklık	Advers Etki
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor	Hiperkalemi
Sinir sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Uyuşukluk, baş dönmesi, genel halsizlik, yorgunluk, konvülsiyon, konuşma bozuklukları, baş ağrısı
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor	Kalp yetmezliği, bradikardi, taşikardi
Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor	Tromboflebit
Solunum yolu hastalıkları	Bilinmiyor	Pulmoner ödem
Göğüs bozuklukları ve mediastenal hastalıklar	Bilinmiyor	Plevral efüzyon, solunum yetmezliği, solunum depresyonu
Gastrointestinal hastalıklar	Bilinmiyor	Karın ağrısı, ağrılar/kramplar, bulantı/kusma, gastrointestinal kanama, diyare
Hepato-bilier hastalıklar	Bilinmiyor	Sarılık, hepatit, ölümcül karaciğer yetmezliği dahil karaciğer fonksiyon bozukluğu, idiyosenkratik veya hipertansif karaciğer hastalığı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor	Ürtiker, eritem, hiperhidroz
Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları	Bilinmiyor	Kas zayıflığı, kas yorgunluğu
Böbrek ve idrar hastalıkları	Bilinmiyor	Kristalüri
Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar	Bilinmiyor	Hipotonik uterus disfonksiyonu
Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Bilinmiyor	Yorgunluk, lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Malign hipertermi; yüksek dozda dantrolenin hızlı i.v. infüzyonunun gerekli olduğu acil bir durumdur (bkz. Bölüm 4.2). Dantrolen doz aşımının spesifik semptomları bilinmemektedir. Hiperkalemi belirtileri söz konusu olduğunda dikkatli olunmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas gevşeticiler, direkt etkili kas gevşetici ilaçlar
ATC kodu: M03CA01

Etki mekanizması

Dantrolen; muhtemelen sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımına müdahale ederek sinir impulsunu ve iskelet kasının kasılmasını ayırıştırır. Spesifik bir etkiye sahiptir ve nöromusküler iletim veya elektriksel olarak uyarılabilen yüzey membranı üzerinde ölçülebilir herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

Anesteziklerin neden olduğu malign hipertermi belirtileri kas hücresinde genetik bir anomaliye işaret eder. Tetikleyici maddelerin salınımını arttırarak ve sarkoplazmik retikulumda depolanmasını engelleyerek miyoplazmik kalsiyumda ani bir artışa neden olduğu düşünülmektedir. Miyoplazmik kalsiyumda meydana gelen artış, hipermetabolizmaya yol açar ve bu durum hipertermi, metabolik asidoz ve malign hiperterminin diğer semptomlarının nedenidir.

Dantrolen; sarkoplazmik retikulumdan miyoplazmaya kalsiyum salınımını inhibe ederek kas hücresindeki akut katabolizmayı önleyebilir. Böylece, kriz ile ilişkilendirilen fizyolojik, metabolik ve biyokimyasal değişiklikler tersine döndürülebilir veya hafifletilebilir.

Bununla birlikte, dantrolen tedavisi yalnızca kalsiyum henüz sarkoplazmik retikulumdan tamamen boşaltılmamışsa etkili olabilir. Bu nedenle dantrolen kullanımı, yeterli kas perfüzyonu sağlandığı sürece, mümkün olduğunca erken gerçekleştirilmelidir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Doğrudan kan dolaşımına verildiği için emilim bilgisi geçerli değildir.

Dağılım:

Dantrolen geri dönüşümlü olarak şekilde plazma albümine bağlanır; *in-vitro* bağlanma sabiti $4,3 \times 10^4 \text{M}^{-1}$ ’lik bir değer olarak tespit edilmiştir. Dantrolen plasentayı 0,4 faktörü ile geçmiştir.

Biyotransformasyon:

Karaciğerdeki metabolizma; hem mikrozomal enzimler tarafından hem de hidantoin halkasında 5- hidroksilasyon ile ayrıca nitro grubunun amine indirgenmesi ve ardından asetilasyon ile gerçekleşir. 5-hidroksidantrolen aktivitesi; ana bileşiğin aktivitesine karşılık gelmektedir, asetamino-dantrolen’in kas gevşetici etkisi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Eliminasyon esas itibari ile böbrekler ve safra kanalları aracılığıyla gerçekleşmektedir; uzun süreli uygulamada dahi renal atılım %79 oranında 5-hidroksidantrolen, %17 asetilamino-dantrolen ve % 1 ila % 4 değişmemiş dantrolen şeklinde gerçekleşir. Renal klirens (5-OH-dantrolen) 1,8 ila 7,8 L/saattir.

İntravenöz uygulamadan sonra dantrolenin ortalama vücuttan atılma yarı ömrü değişkenlik göstermektedir. Genellikle 4 ile 8 saat arasındadır, malign hipertermili hastalarda ise 12 saattir. Çocuklar üzerinde gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmalar, yaklaşık 7,4 ila 12,6 saat arasında bir ortalama vücuttan atılma yarı ömrüne işaret etmektedir.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Veri Bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut toksisite

İntravenöz uygulamaya ilişkin klinik olmayan veri bulunmamaktadır. İntraperitoneal uygulamadan sonra, sıçanlarda LD₅₀ yaklaşık olarak 800 mg/kg vücut ağırlığı seviyesinde gerçekleşmiştir (insanlarda eşdeğer doz 129 mg/kg’dır). Oral uygulamadan sonra ise neonatal sıçanlarda LD₅₀ yaklaşık olarak 3 g/kg seviyesinde gerçekleşmiştir (insanlarda eşdeğer doz 484 mg/kg’dır). Yetişkin hayvanlarda oral uygulamadan sonra ölüm meydana gelmediğinden LD₅₀ değeri tespit edilememiştir.

20 mg/kg/gün’e kadar olan dozlarda subakut intravenöz dantrolen uygulamasında yalnızca sıçanlarda vücut ağırlığı artışı azaltmıştır (insanlarda eşdeğer doz 3,2 mg/kg’dır) ve köpeklerde hepatik değişiklikleri gözlenmiştir (insanlarda eşdeğer doz 11,1 mg/kg’dır).

Kronik Toksisite

Kronik toksisite çalışmalarında 12 ay süresince >30 mg/kg/gün gerçekleştirilen oral uygulama sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda büyümenin veya kilo alımının azalmasıyla sonuçlanmıştır (insanlarda eşdeğer dozlar: sırasıyla 4,8 mg/kg, 16,2 mg/kg ve 9,6 mg/kg’dır). Geri dönüşürülebilir nitelikte olan hepatotoksik etkiler ve olası renal obstrüksiyon gözlenmiştir.

Mutajenite

Dantrolen; hem bir karaciğer aktivasyon sistemi ile hem de bu sistem olmaksızın *S. Typhimurium* ile yapılan Ames testinde pozitif sonuçlar vermiştir.

Karsinojenisite

Dantrolen sodyumun 18 ay süresince 60 mg/kg/güne kadar olan dozlarda (insanlarda eşdeğer doz 9,6 mg/kg'dir) sıçanlara verilmesi ile benign hepatik lenfositik neoplazmalar, hepatik lenfanjiyomlar ve hepatik anjiyosarkomlarda artış ve yalnızca dişilerde meme bezi tümörlerinde artış gerçekleşmiştir. Bu verilerin dantrolenin klinik ortamda kullanım ile ilişkisi bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi

Dantrolenin 45 mg/vücut ağırlığı/gün seviyesinde (insanlarda eşdeğer doz 7,3 mg/kg/gündür) verildiğinde erkeklerde ve dişilerde doğurganlık veya genel üreme kapasitesi üzerinde olumsuz etkisi bulunmamaktadır. Dantrolenin hamile tavşanlara uygulanması (45 mg/kg/gün; insanlarda eşdeğer doz 14,5 mg/kg/gündür) yavrularda tek taraflı veya iki taraflı fazladan kaburga oluşumunun artmasına sebebiyet vermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Sulandırılmış DANTROLEN-PF çözeltisi, diğer infüzyon çözeltileriyle karıştırılmamalıdır veya aynı damar hattından verilmemelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Işıktan korumak için flakonlar orijinal kutusunda saklanmalıdır. Rekonstitüye edildikten sonra 25°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklanmak koşuluyla 6 saat içerisinde kullanılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, beşeri tıbbi ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım öncesi saklama süreleri ve kullanım koşulları kullanıcının sorumluluğundadır. Tek kullanımlıktır, kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 20 mm gri renkli, bromobütil tek çentikli tıpa ile kapatılmış ve 20 mm, şeffaf, alüminyum flip-off kapak ile sızdırmazlığı sağlanmış 60R, tip I, renksiz, cam flakon içerisinde bulunmaktadır.

Ürünümüz karton kutu içerisinde 12 adet flakon, 12 adet tek kullanımlık filtre ve kullanma

talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tek kullanımlıktır. Kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Rekonstitüsyon (Sulandırılması)

Her bir DANTROLEN-PF flakonu için 60 mL enjeksiyonluk su ilave ediniz ve flakonu toz eriyene kadar çalkalayınız.

Rekonstitüye edildikten sonra çözelti, şırıngaya çekilirken ürünle birlikte verilen tek kullanımlık filtre cihazı aracılığıyla filtreden geçirilmelidir. Çözelti 25°C altındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklanmak koşuluyla 6 saat içinde kullanılmalıdır; fakat kullanımdan hemen önce filtrelenmelidir. IV kanül veya uygulama setini takmadan önce filtreyi şırıngadan çıkartınız.

Kullanılmak için sulandırılan üründe çözünmemiş kristallerin/partiküllerin ortaya çıkma olasılığı vardır. Flakonlardaki bu çözünmemiş kristallerden kaynaklanan enjeksiyon yeri reaksiyonları/doku nekrozu görülme riski nedeniyle, çözeltiyi çekerken her zaman filtrasyon cihazının kullanılması gerekir.

Her bir DANTROLEN-PF flakonu için yeni bir filtre cihazı kullanınız. DANTROLEN-PF’yi filtreleme işleminden hemen sonra uygulayınız.

Rekonstitüye çözelti, diğer infüzyon çözeltileriyle karıştırılmamalıdır veya aynı damar hattından verilmemelidir (bkz. Bölüm 6.2).

Yalnızca ürünle birlikte verilen tek kullanımlık filtre cihazını kullanınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB. Mah. Sanayi Cad. No:22/1 Ergene / TEKİRDAĞ

Tel : 0 282 675 14 04

Faks : 0 282 675 14 05

e-mail: info@polifarma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2025 / 660

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ