

Dantrolen®

dantroleno sódico hemieptaidratado

pó -liofilizado para solução injetável + solução diluente

20 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PACIENTE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Dantrolen[®]

dantroleno sódico hemieptaidratado

APRESENTAÇÕES:

Embalagens contendo 12 frascos-ampola de Dantrolen[®] de 20 mg de pó liofilizado para solução injetável + 12 frascos-ampola de 60 mL de solução diluente (água para injetáveis).

USO INTRAVENOSO (INFUSÃO INTRAVENOSA) USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada frasco-ampola contém:

dantroleno sódico 20 mg*

*equivalente a 23,75 mg de dantroleno sódico hemieptaidratado

excipientes q.s.p.....1 frasco-ampola

Excipientes: manitol e hidróxido de sódio.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

É indicado juntamente com medidas de suporte apropriado, para o controle do hipermetabolismo fulminante do músculo-esquelético característico da crise de hipertermia maligna em pacientes de todas as idades. Deve ser administrado por infusão intravenosa contínua assim que a reação de hipertermia maligna for reconhecida (ex taquicardia, taquipneia, desaturação venosa central, hipercarbia, acidose metabólica, rigidez muscular esquelética, aumento da utilização do dióxido de carbono no circuito da anestesia, cianose, manchas na pele e febre). DANTROLEN[®] é também indicado no pré-operatório e às vezes no pós-operatório, 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⁺⁺ 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.

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?

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 que o médico interrompa a administração dos agentes desencadeantes, observe a necessidade de aumento de oxigênio, monitore a acidose metabólica, institua o resfriamento quando necessário, monitore a excreção urinária e o desequilíbrio eletrolítico.

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-operatório, 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-operatório, 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.

O profissional de saúde deve ter cautela para prevenir o extravasamento de dantroleno e quando o manitol é usado para a prevenção ou tratamento de complicações renais da hipertermia tardia.

No pós-operatório, você pode notar que a força de contração é diminuída e ocorre fraqueza dos músculos das pernas, especialmente no descer escadas. Também podem ser observados sintomas como tontura. Você não deve dirigir automóveis ou realizar qualquer atividade perigosa nesse período. Deve-se ter cautela durante as refeições porque há relatos de aerofagia (deglutição de ar), dificuldade de deglutição, sufocação e obstrução das vias respiratórias, assim como na administração concomitante de agentes tranquilizantes.

Durante o tratamento com o DANTROLEN[®] não deve ser feito o uso de bebidas alcoólicas ou outros depressores do sistema nervoso central. O dantroleno sódico altera as habilidades mentais e físicas para realização destas atividades. No caso de aparecimento de sonolência, vertigem ou sensação de vertigem, alterações da visão ou debilidade muscular, seu médico deve ser avisado imediatamente.

O médico deve ser avisado se houver outros problemas de saúde 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 provoca reações de fotossensibilidade: os pacientes devem ser prevenidos para que não se exponham ao sol durante o tratamento.

Hepatotoxicidade com dantroleno sódico - cápsulas

É importante reconhecer que podem ocorrer durante a terapia desordens hepáticas, podendo ser fatal e não fatal, do tipo idiossincrático ou hipersensível. Os estudos da função hepática devem ser realizados a intervalos apropriados durante a terapia com dantroleno. Apenas quando os benefícios do fármaco forem de maior importância é que a terapia deve ser reinstituída pelo médico. Se ocorrerem sintomas compatíveis com a hepatite, anormalidades nos testes de função hepática ou presença de icterícia, seu médico poderá suspender a terapia com dantroleno. Se você apresenta evidências de dano hepatocelular e/ou laboratorial, seu médico irá avaliar se é viável a reinstituição da terapia, realizando monitoramento frequente do seu estado clínico. DANTROLEN[®] deve ser usado com particular precaução em pacientes que tomam doses altas, em mulheres, em pacientes com mais de 35 anos de idade e em pacientes que fazem o uso de outras medicações concomitantes.

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição da Fertilidade

A segurança de dantroleno a longo prazo em humanos não foi estabelecida. Estudos realizados em ratos mostraram um aumento da incidência de tumores mamários, linfangiomas (tumor benigno dos vasos linfáticos) e angiosarcomas hepáticos. 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. Dantroleno produziu resultados positivos em teste específico de mutagênese e não mostrou efeitos adversos sobre a fertilidade ou o desempenho reprodutivo geral quando administrado em ratos em doses até 45 mg/kg/dia.

Gravidez – Categoria C:

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

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

Trabalho de parto e parto

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.

Lactantes

O dantroleno foi detectado no leite humano em baixas concentrações (menos de 2 mcg/mL) durante repetidas administrações intravenosas durante 3 dias. Devido ao potencial do dantroleno causar reações adversas graves em lactentes, deve ser tomada a decisão de descontinuar a amamentação ou o fármaco, levando em consideração a importância do fármaco para a mãe.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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.

Uso em 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. Em geral, a dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, refletindo a presença de função hepática, renal ou cardíaca diminuída e a presença de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

Interações medicamentosas

Deve-se ter precaução quando dantroleno for administrado com estrogênio devido ao risco de hepatotoxicidade.

A combinação de dantroleno sódico e verapamil (bloqueador de canais de cálcio) não é recomendada durante o monitoramento da hipertermia maligna devido a possibilidade de ocorrer depressão do miocárdio, hipercalemia, fibrilação ventricular e colapso cardiovascular.

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

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?

Cuidados de conservação

Manter o medicamento 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:

Aspecto do pó: pó líofilo laranja-amarelado a laranja, que pode estar em forma de agregados quebrados.

Aspecto da solução: solução límpida, amarela a amarelo-alaranjado e praticamente isenta de partículas.

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[®] deve ser administrado por infusão intravenosa 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.

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

Pré-Cirúrgico

DANTROLEN[®] 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.

Reconstituição do Pó Líofilo

Cada frasco-ampola de DANTROLEN[®] 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[®] 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.

Após reconstituição a concentração da solução é de 0,33 mg/mL.

As soluções reconstituídas de DANTROLEN[®] 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[®] 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

Adultos

DANTROLEN[®]:

- **Dose no pré-operatório**

A dose profilática recomendada de DANTROLEN® 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® 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.

- **Dose no pós-operatório**

O DANTROLEN® pode ser usado pós-cirurgicamente para prevenir ou atenuar a recorrência de sinais de hipertermia maligna. A dose de DANTROLEN®, no período pós-operatório, deve ser individualizada, começando-se com 1 mg/kg ou mais, de acordo com a situação clínica ou até atingir a dose máxima de 10 mg/kg.

Crianças

Os experimentos indicam que a dose de DANTROLEN® para os pacientes pediátricos é a mesma que a dos adultos.

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® 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.

As seguintes reações adversas associadas com o uso de dantroleno sódico foram identificadas na literatura. Estas reações são provenientes de relatos voluntários de população de tamanho incerto, não sendo possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal de exposição ao fármaco.

Reações adversas ao medicamento estão apresentadas de acordo com o sistema de classe de órgãos, e listadas por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100, < 1/10); incomum (> 1/1.000, < 1/100); rara (> 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reação muito comum (> 1/10): rubor, sonolência, dificuldade na fala, fraqueza muscular.

Reação comum (> 1/100, < 1/10): bloqueio atrioventricular, taquicardia, dor no local da aplicação, hiperpotassemia, disfagia, náuseas, hepatotoxicidade, tontura, cefaleia, parada respiratória.

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis): fadiga, mal-estar, dispneia, fraqueza muscular respiratória, capacidade inspiratória vital reduzida, atonia uterina (relato de caso), opacidade da córnea, astenia, hemorragia gastrointestinal, obstrução gastrointestinal, perda de apetite, flebite, pericardite.

Outras reações adversas: necrose tecidual secundária ao extravasamento, reações no local da injeção (dor, eritema, edema), comumente devido ao extravasamento.

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[®] 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[®] 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.

Se houver suspeita de superdose, o tratamento é sintomático e de suporte. Não se conhece antídoto.

Os sintomas da superdose incluem, mas não são limitados a fraqueza muscular e alterações no estado de consciência (ex: letargia, coma), vômitos, diarreia e cristalúria. Em caso de superdose aguda, medidas gerais de suporte devem ser empregadas.

Fluidos intravenosos devem ser administrados em grande quantidade para evitar a possibilidade de cristalúria. As vias aéreas devem ser mantidas desobstruídas e equipamento de ressuscitação devem estar prontos para uso. Instituir monitoramento eletrocardiográfico e observar o paciente cuidadosamente. Não se sabe a utilidade da diálise no caso de superdose de dantroleno.

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.

III- 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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



RM_0206_05