

Dantrolen®

dantroleno sódico hemieptaidratado

-pó liofilizado para solução injetável + solução diluente

20 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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 TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O dantroleno é o único fármaco atualmente disponível para tratamento efetivo e específico no combate à Hipertermia Maligna. Após sua introdução, a taxa de mortalidade de hipertermia maligna diminuiu de 80% em 1960 para menos de 10% nos dias de hoje.

Referências:

Chang KY, Ting CK, Chan KH, Tsai SK. Malignant hyperthermia with excellent response to small dose of dantrolene. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2004;42(4):241-5.

Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weibhorn R, Wappler F. – Dantrolene: A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. Anaesthesia, 2004, 59; 364-373

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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.

Além do composto base dantroleno, que é encontrado em quantidades mensuráveis no sangue e urina, os metabólitos mais encontrados nos fluidos corporais são os análogos 5-hidróxido e acetamida. Outro metabólito com uma estrutura desconhecida parece ser eliminado posteriormente. O dantroleno sódico pode também sofrer hidrólise e subsequente oxidação formando o ácido nitrofenilfuroico. Visto que o dantroleno é provavelmente metabolizado por enzimas microsossomais hepáticas, o aumento do seu metabolismo por outros fármacos é possível. Entretanto nem o fenobarbital nem o diazepam parecem afetar seu metabolismo. A experiência clínica no monitoramento de hipertermia maligna, revelou que a administração de dantroleno sódico intravenoso, combinada com as medidas de suportes indicadas, é efetiva na reversão do processo hipermetabólico da hipertermia maligna. A administração profilática de dantroleno oral ou intravenoso para a hipertermia maligna, em suínos susceptíveis, atenuará ou prevenirá o desenvolvimento dos sinais da hipertermia maligna de maneira dependente da dose administrada de dantroleno e da intensidade dos estímulos desencadeantes da hipertermia maligna.

Experiência clínica limitada com a administração de dantroleno oral em pacientes susceptíveis à hipertermia maligna, quando combinados com a experiência clínica no uso de dantroleno sódico intravenoso para o tratamento da hipertermia maligna, e dados derivados dos experimentos com o modelo animal citado, sugerem que o dantroleno oral também atenuará ou prevenirá o desenvolvimento dos sinais de hipertermia maligna em humanos, contanto que as práticas correntemente aceitas no monitoramento de tais pacientes sejam seguidas; o dantroleno intravenoso deve também estar disponível para o uso, caso apareçam sinais da hipertermia maligna.

Na síndrome da hipertermia maligna induzida por anestesia, há evidências de pontos para uma anormalidade intrínseca do tecido muscular esquelético. Em humanos afetados, foi observado que agentes desencadeantes, como os anestésicos gerais e agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes, produzem uma variação dentro da célula que resulta em elevação do cálcio mioplasmático. Este cálcio mioplasmático elevado ativa o processo catabólico celular agudo que desencadeia a hipertermia maligna.

Há hipótese que a adição de dantroleno sódico à célula muscular onde se desencadeou a hipertermia maligna restabelece um nível normal de cálcio ionizado no mioplasma. A inibição da liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático por dantroleno restabelece o equilíbrio de cálcio mioplasmático, aumentando a porcentagem de cálcio ligado. Dessa forma, as variações fisiológica, metabólica e bioquímica, associadas com a crise de hipertermia maligna podem ser revertidas ou atenuadas.

Quando o dantroleno sódico intravenoso é administrado como indicado, todas as concentrações do sangue permanecem próximas ao nível do estado de equilíbrio por 3 ou mais horas após a infusão estar completa. A experiência clínica mostrou que os sinais vitais antecipados e/ou mudanças gasosas no sangue, características da hipertermia maligna, podem aparecer durante ou após a anestesia e cirurgia a despeito do uso profilático de dantroleno sódico e o seguimento das práticas atualmente aceitas no monitoramento do paciente. Esses sinais são compatíveis com a hipertermia maligna atenuada e respondem à administração de dantroleno sódico intravenoso. A administração da dose profilática recomendada de dantroleno sódico intravenoso para voluntários saudáveis não foi associada com variações cardiovasculares clinicamente significativas.

Quantidades significativas de dantroleno sódico estão ligadas às proteínas plasmáticas, a maioria albumina, sendo que esta ligação é rapidamente reversível.

A depressão cardiopulmonar não foi observada na síndrome de hipertermia maligna em suínos, após a administração de 7,5 mg/kg de dantroleno sódico intravenoso. Isso é duas vezes a quantidade necessária para maximizar a diminuição da resposta nervosa para uma simples estimulação do nervo supramaximal periférico (95%). Um efeito depressivo, inconsciente, sobre os músculos lisos gastrointestinais, foram observados em altas doses.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 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.

Deve-se ter o cuidado para prevenir 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-operatório, a força de contração é diminuída e ocorre fraqueza dos músculos das pernas, especialmente no descer escadas. Também podem ser observados sintomas como tontura. Visto que esses sintomas podem persistir por mais de 48 horas, os pacientes não devem dirigir automóveis ou realizar qualquer atividade perigosa nesse período. Deve-se ter cautela durante as refeições porque há relatos de aerofagia, dificuldade de deglutição, sufocação e obstrução das vias respiratórias. Deve-se ter cautela também 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

O dantroleno tem potencial para hepatotoxicidade e não deve ser usado em condições diferentes das recomendadas.

Hepatite sintomática (fatal e não fatal) foi relatada com várias doses diferentes do fármaco. A incidência relatada em pacientes que tomam até 400 mg / dia é muito menor do que naqueles que tomam doses de 800 mg ou mais por dia. Até mesmo regimes breves esporádicos de doses altas dentro do tratamento, aumentaram acentuadamente o risco de lesão hepática grave.

A disfunção hepática, evidenciada por elevações das enzimas hepáticas no sangue, foi observada em indivíduos expostos por dantroleno por períodos variados de tempo. A hepatite ocorreu em intervalos variados após o início da terapia, mas tem sido mais frequentemente observada entre o terceiro e décimo segundo mês de terapia.

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

Se possível, no início da terapia com **Dantrolen**[®] é aconselhável fazer estudos da função hepática (TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubina total) do estado estacionário ou para estabelecer se há presença de hepatopatias. Se as anormalidades hepáticas 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**[®] 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, 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 doses 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. Ratos fêmeas Sprague-Dawley que receberam dantroleno sódico durante 18 meses com doses 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 dose mais alta, um aumento de linfangiomas e angiosarcomas hepáticos.

Em um estudo de 30 meses em ratos Sprague-Dawley que receberam dantroleno sódico, a dose mais alta (aproximadamente o mesmo que a dose máxima diária recomendada em mg/m²) produziu uma diminuição do início das neoplasias mamárias. O único efeito relacionado ao fármaco visto em um estudo de 30 meses em 344 ratos Fischer foi uma redução relacionada a dose no tempo de início de tumores testiculares e mamários. Um estudo de 24 meses em camundongos da cepa HaM/ICR não revelou evidência de atividade carcinogênica.

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.

O dantroleno produziu resultados positivos no ensaio de mutagênese bacteriana Ames para *S.Typhimurium* na presença e ausência de um sistema de ativação do fígado. Dantroleno administrado a ratos machos e fêmeas a doses de até 45 mg/kg/dia (aproximadamente 1,4 vezes o limite diário recomendada em mg/m²) não mostrou efeitos adversos sobre a fertilidade ou o desempenho reprodutivo geral.

Gravidez

Dantroleno mostrou-se embriocida no coelho e diminuiu a sobrevivência de filhotes de rato quando administrado em doses sete vezes superiores à dose oral humana. 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 profilático a pacientes aguardando trabalho de parto e parto. O dantroleno sódico atravessa rapidamente a placenta, com os níveis maternos e fetais 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.

Categoria de Risco C.

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.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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/ α -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 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO 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 liófilo 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.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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.

Reconstituição do Pó Liófilo

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[®]** 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[®] Intravenoso:

- **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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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**[®] 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.

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, hipotensão, disfasia, náuseas, hepatotoxicidade, tontura, cefaleia, parada respiratória.

Reação desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis): fadiga, mal-estar, dispnéia, 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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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 intoxicação 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**



R_0206_06

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>
08/03/2021	Pendente	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Bula Profissional: 9. Reações adversas (Vigimed)	VPS	Pó liofilizado para solução injetável + Solução diluente 20 MG PÓ LIOF INJ IV CX 12 FA VD INC + 12 FA DIL.
04/08/2020	2572346/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VPS 9. Reações adversas	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável + Solução diluente 20 MG PÓ LIOF INJ IV CX 12 FA VD INC + 12 FA DIL.
11/04/2019	0329213/19-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Não há itens alterados da bula do paciente	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável + Solução diluente 20 MG PO LIOF SOL INJ IV CX 12 FA VD TRANS + DIL CX 12 FA VD TRANS X 20 ML
05/04/2019	0311589/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Não há itens alterados da bula do paciente	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável + Solução diluente 20 MG PO LIOF SOL INJ IV CX 12 FA VD TRANS + DIL CX 12 FA VD TRANS X 20 ML
05/02/2019	0109605/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	04/11/2016	2461161/16-7	Alteração maior de excipiente	24/12/2018	Identificação 5) Onde, como e por quanto tempo posso	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável + Solução diluente

		alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2016	2461189/16-4	Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	24/12/2018	guardar este medicamento? 6) Como devo usar este medicamento?		20 MG PO LIOF SOL INJ IV CX 12 FA VD TRANS + DIL CX 12 FA VD TRANS X 20 ML
			30/01/2017	0166623/17-1	Inclusão de nova apresentação comercial de produto estéril	24/12/2018			
			07/06/2018	0459711/18-7	Mudança relacionada ao diluente	24/12/2018			
23/11/2018	1110013/18-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	1) Para que este medicamento é indicado? 4) O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável + Solução diluente 20 MG PÓ LIOF INJ IV CX 12 FA VD INC + 12 FA DIL
26/10/2018	1036765/18-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	1) Para que este medicamento é indicado? 4) O que devo saber antes de usar este medicamento? 6) Como devo usar este medicamento? 8) Quais os males que este medicamento pode me causar? 9) O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável + Solução diluente 20 MG PÓ LIOF INJ IV CX 12 FA VD INC + 12 FA DIL
29/11/2017	2243673/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Correções ortográficas	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável + Solução diluente 20 MG PÓ LIOF INJ IV CX 12 FA VD INC + 12 FA DIL.
27/06/2014	0505189/14-4	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à	VP e VPS	Pó liofilizado para solução injetável + Solução diluente

		de Bula – RDC 60/12					RDC 47/09		20 MG PÓ LIOF INJ IV CX 12 FA VD INC + 12 FA DIL.
--	--	---------------------	--	--	--	--	-----------	--	--