

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DANTAMACRIN® 25 mg Hartkapseln
DANTAMACRIN® 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dantamacrin 25 mg:
1 Hartkapsel enthält 25 mg Dantrolen-Natrium 3,5 H₂O

Dantamacrin 50 mg:
1 Hartkapsel enthält 50 mg Dantrolen-Natrium 3,5 H₂O

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Dantamacrin 25 mg Hartkapseln enthalten ein orangefarbenes Pulver in einer Kapsel mit einem transparenten farblosen Unterteil und einem opaken orangefarbenen Oberteil.

Dantamacrin 50 mg Hartkapseln enthalten ein orangefarbenes Pulver in einer Kapsel mit einem opaken, lederfarbenen Unterteil und einem opaken orangefarbenen Oberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spastische Syndrome mit krankhaft gesteigerter Muskelspannung unterschiedlicher Ätiologie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Jeder Patient sollte langsam auf die individuell erforderliche Dosis eingestellt werden.

Erwachsene:

Beginnend mit 2 x täglich 25 mg, wird die Dosis wöchentlich gesteigert, bis die optimale Dosis erreicht ist.

Dantamacrin sollte nicht rascher als nach folgendem Schema aufdosiert werden:

1. Woche 2 x täglich 25 mg
2. Woche 4 x täglich 25 mg
3. Woche 3 x täglich 50 mg
4. Woche 4 x täglich 50 mg

Sobald die optimale Dosis erreicht ist, sollte der Patient seine Gesamttagesdosis auf 2-4 Einzeldosen verteilt erhalten, um möglichst gleichmäßige Plasmaspiegel zu erreichen und die Nebenwirkungen zu minimieren.

Höhere Dosen als 200 mg sollten bei einer Langzeittherapie mit Dantamacrin nicht verabreicht werden. Ist abzusehen, dass auf den Patienten Belastungs- oder Stresssituationen zukommen, kann die Dosis vorübergehend stufenweise bis auf 400 mg pro Tag gesteigert werden. Dosen über 200 mg pro Tag sollten aber nicht länger als 2 Monate gegeben werden.

Dosierungstabelle für Kinder über 5 Jahre (ab 25 kg Körpergewicht):

Beginnend mit 1 mg/kg Körpergewicht täglich:

- | | |
|-----------|--|
| 1. Woche: | 1 x täglich eine Kapsel Dantamacrin 25 |
| 2. Woche: | 2 x täglich eine Kapsel Dantamacrin 25 |
| 3. Woche: | 3 x täglich eine Kapsel Dantamacrin 25 |

Kinder ab 50 kg siehe Dosierung für Erwachsene.
Die Dosis kann stufenweise bis auf 200 mg täglich erhöht werden.

Dantamacrin ist für eine Langzeittherapie vorgesehen.
Falls sich nach 6-8 Wochen kein Behandlungserfolg einstellt, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Da die Erfahrungen in der Anwendung von Dantamacrin bei Kindern unter 5 Jahren für eine Beurteilung der Verträglichkeit nicht ausreichen, sollte es bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Lebererkrankungen,
- eingeschränkte Lungenfunktion,
- schwere Herzmuskelschäden,
- in Fällen, bei denen eine abnorme Tonuserhöhung erforderlich ist, um eine bessere Funktion, eine aufrechte Haltung oder die Bewegungsbalance zu ermöglichen.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In folgenden Situationen muss Dantamacrin mit besonderer Vorsicht angewendet werden:

- bei amyotrophischer Lateralsklerose oder Vorhandensein bulbärparalytischer Symptome, da Paresen durch Dantamacrin verstärkt werden können.

Patienten mit Herzerkrankungen, insbesondere Patienten mit Myokardschäden und/oder kardialen Arrhythmien, sind besonders ärztlich zu überwachen.

Dantrolen führt bei etwa 9 von 100 000 behandelten Patienten zu einer milden bis schweren Leberschädigung, deren Mortalität 10-20 % betrifft.

Das Risiko für eine Leberschädigung scheint besonders erhöht bei Tagesdosen über 300 mg, längerer Therapiedauer, Frauen, Patienten über 30 Jahren, Leberschäden in der Vorgeschichte und gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel, die die Leber schädigen können. Die Leberschäden können einen letalen Verlauf nehmen, insbesondere bei älteren Patienten. Bei Patienten, die unter multipler Sklerose leiden, scheint das Risiko einer schwerwiegenden Leberschädigung zusätzlich erhöht zu sein.

Vor Beginn sowie während der Therapie mit Dantamacrin müssen in regelmäßigen Abständen die Leberenzyme kontrolliert werden, insbesondere SGOT und SGPT sind häufig zu kontrollieren.

Patienten, bei denen das Risiko einer Leberschädigung erhöht ist, sind besonders engmaschig zu überwachen. Bei Werten außerhalb der Norm oder bei Symptomen einer Leberschädigung muss Dantamacrin abgesetzt werden.

Es gibt Hinweise, dass bei eingetretenem Leberschaden hohe Serumbilirubinspiegel mit schweren Verläufen korrelieren.

Zur Minderung des Risikos einer Leberschädigung ist die niedrigst mögliche wirksame Dantrolen-Dosis anzuwenden.

Dantamacrin kann eine Photosensibilisierung hervorrufen; deshalb sollten sich die Patienten während der Behandlung vor starker Sonnenbestrahlung schützen.

Dantamacrin ist abzusetzen, wenn Patienten einen Pleura- oder Pericarderguss oder eine Pleuropericarditis entwickelt haben.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Dantamacrin nicht einnehmen.

Bei Dosen über 200 mg Dantrolen pro Tag muss verstärkt mit Nebenwirkungen gerechnet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme von zentral dämpfenden Pharmaka (wie Tranquilizern vom Typ der Benzodiazepine, Antihistaminika, Sedativa) sowie der Genuss von Alkohol sollte vermieden werden, da die Nebenwirkungen von Dantamacin verstärkt werden können (insbesondere die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem sowie Muskelschwäche).

Bei gleichzeitiger Gabe von:

- Östrogenen oder anderen potentiell lebertoxischen Substanzen besteht ein erhöhtes Risiko einer Leberschädigung.
- Dantamacin und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (Vecuronium) kann dessen Wirkung verstärkt werden.
- Metoclopramid kann die Absorptionsrate und -geschwindigkeit von Dantrolen erhöht sein und somit zu einer Verstärkung der Wirkung und Nebenwirkungen von Dantrolen führen.

Bei Patienten mit Veranlagung zur malignen Hyperthermie, die intravenös Dantrolen erhielten, wurde beobachtet, dass gleichzeitige Gabe von Kalziumantagonisten und/oder Betablockern zu Hyperkaliämie und Herzschwäche führte.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Dantrolen-Natrium bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Einnahme von Dantamacin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

Dantamacin ist in der Stillzeit kontraindiziert, da der Wirkstoff Dantrolen in die Muttermilch übergeht, und da insbesondere unter einer Dauertherapie mit Dantamacin unerwünschte Wirkungen auf das gestillte Kind nicht auszuschließen sind. Wenn eine Behandlung stillender Mütter mit Dantamacin erforderlich ist, muss abgestellt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Einnahme von Dantamacin können zentralnervöse Wirkungen, wie z. B. Schläfrigkeit oder Verwirrtheit, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen vermindert wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung sowie im Zusammenwirken mit Alkohol oder anderen das Zentralnervensystem dämpfenden Arzneimitteln.

4.8 Nebenwirkungen

Die für die nachfolgende Auflistung von Nebenwirkungen angegebenen Häufigkeiten basieren auf Schätzungen nach Spontanmeldungen nach der Markteinführung, klassifiziert nach dem Schema:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich:	Aplastische Anämie, Leukopenie, lymphozytisches Lymphom, Thrombozytopenie.
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich:	Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig:	Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich:	Depression, Verwirrheitszustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Halluzinationen.
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig:	Schwindel, Benommenheit
	Häufig:	Kopfschmerz, Sprachstörungen, Krampfanfälle
	Gelegentlich:	Auslösung von zerebralen Anfällen, besonders bei Kindern mit zerebralen Lähmungen; Verstärkung von Paresen bei amyotrophischer Lateralsklerose oder bei Vorhandensein bulbärparalytischer Symptome, Sehstörungen
Herzerkrankungen	Gelegentlich:	Herzinsuffizienz, Tachykardie, Pleuropericarditis und Pericarderguss (begleitet von Eosinophilie)
	Nicht bekannt:	Bradykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich:	Atemdepression, Pleuraerguss (begleitet von Eosinophilie)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig:	Durchfall (in schweren Fällen kann das vorübergehende Absetzen der Dantrolen-Therapie notwendig sein)
	Häufig:	Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen
	Gelegentlich:	Obstipation, in seltenen Fällen bis hin zum Darmverschluss; Schluckbeschwerden, Geschmacksstörungen, gastrointestinale Blutungen, Magenreizung, vermehrter Speichelfluss
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig:	Pathologische Leberfunktionswerte, Hepatotoxizität, Ikterus, Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig:	Hautausschläge, Akne-ähnliche Hautreaktionen
	Gelegentlich:	Hyperhidrose, abnormer Haarwuchs, Juckreiz, Photosensibilisierung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich:	Harninkontinenz, Pollakisurie, Kristallurie, Hämaturie, Harnretention, Nykturie
Augenerkrankungen	Gelegentlich:	Doppelbilder, vermehrter Tränenfluss
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich:	Phlebitis, Blutdruckschwankungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig:	Muskelschwäche, die eine funktionelle Beeinträchtigung und Koordinationsstörungen bedingen kann
	Gelegentlich:	Muskel- und Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Schwächegefühl
	Häufig:	Schüttelfrost, Fieber

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mögliche Symptome der Intoxikation: Bewusstseinsstörungen (z.B. Lethargie, Koma), Muskelschwäche, Müdigkeit, Schwindel, Schwächegefühl, Erbrechen, Diarrhoe, Sehstörungen, Tachykardie, Blutdrucksenkung oder -steigerung, Juckreiz, hepatotoxische Nebenwirkungen.

Therapie der Intoxikationen: Gegen eine akute Überdosierung sollte neben allgemein unterstützenden Maßnahmen eine sofortige Magenspülung vorgenommen werden. Zusätzlich sollte eine Volumensubstitution erfolgen, um eine mögliche Kristallurie zu verhindern. Über den Wert einer Dialyse liegen keine Daten vor. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Myotonolytikum

ATC Code: M03CA01

Dantrolen entkoppelt Nervenreiz und Kontraktion des Skelettmuskels wahrscheinlich durch Interferenz mit der Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Es wirkt selektiv, beeinflusst weder die neuro-muskuläre Übertragung noch hat es messbare Wirkung auf die elektrisch erregbare Oberflächenmembran.

Im therapeutischen Dosisbereich werden die glatte Muskulatur und der Herzmuskel durch Dantamycin in der Regel nicht beeinflusst. Aus in vitro-Tierversuchen ergaben sich Hinweise, da bei Dosen deutlich oberhalb des therapeutischen Bereichs Effekte an glatter Muskulatur und am Herzmuskel auftreten können, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen, so dass keine definitiven Aussagen hinsichtlich entsprechender Wirkungen beim Menschen getroffen werden können.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die gastrointestinale Absorption von Dantrolen-Natrium beträgt ca. 70 % und führt zu dosisabhängigen Plasma-Konzentrationen. Nach Gabe von 25 mg Dantrolen-Natrium 3,5•H₂O wurden die maximalen Plasmakonzentrationen nach 3-4 Stunden erreicht und betragen 0,22 µg/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit betrug im Mittel 83,6 %.

Verteilung:

Dantrolen wird reversibel an Plasma-Albumin gebunden, als in vitro-Bindungskonstante ergab sich ein Wert von $4,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$. Für die diaplazentare Passage von Dantrolen wurde ein Faktor von 0,4 gefunden.

Biotransformation:

Die Metabolisierung in der Leber erfolgt zum einen über eine 5-Hydroxylierung am Hydantoin-Ring, zum anderen über die Reduktion der Nitro-Gruppe zum Amin mit nachfolgender Acetylierung.

Die Muttersubstanz sowie die Metabolite werden hauptsächlich renal und biliär ausgeschieden, wobei die renale Ausscheidung im Verhältnis von 79% 5-Hydroxydantrolen, 17% Acetylamino-Dantrolen und 1-4% unverändertem Dantrolen erfolgt. Der Metabolit 5-Hydroxydantrolen ist pharmakologisch aktiv, während Acetylamino-Dantrolen keine muskelrelaxierende Wirkung zeigt.

Elimination:

Die renale Clearance (5-OH-Dantrolen) beträgt 1,8-7,8 l/h. Die mittlere biologische Halbwertszeit beträgt bei Erwachsenen 8,7 Stunden nach einer oralen Dosis von 100 mg. Bei Kindern mit chronischer Spastizität wurde eine Eliminationshalbwertszeit von 7,3 h gefunden.

Dauer und Intensität der Skelettmuskelrelaxierung der Patienten ist abhängig vom Blutspiegel.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen Toxizität an Ratten, Hunden und Affen führte die Gabe von > 30 mg/kg/d Dantrolen zu Verminderung des Wachstums oder der Körpergewichtsentwicklung und zu toxischen Lebereffekten und möglicherweise Okklusionsnephropathien, die reversibel waren.

In Studien zur Embryotoxizität war nach oraler Gabe von Dantrolen (ab 20 mg/kg/d) bei Ratten wie auch bei Kaninchen die Ausbildung einseitiger oder beidseitiger 13. Rippen signifikant vermehrt. Weitere Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

Dantrolen war in In-vitro-Mutagenitätstests (Ames-Tests) bei einigen Bakterienstämmen in An- und Abwesenheit von Rattenleberhomogenat positiv.

In Langzeituntersuchungen mit Ratten und Mäusen wurden nach oraler Dantrolen-Behandlung unterschiedliche Ergebnisse berichtet. Bei weiblichen Sprague-Dawley Ratten wurden im Vergleich zu Kontrollen vermehrt benigne und maligne Mammatumore sowie bei der höchsten Dosierung von 60 mg/kg/d Dantrolen vermehrt hepatische Lymphangiome bzw. Angiosarkome beobachtet. In zusätzlichen Untersuchungen mit Sprague-Dawley- und Fischer-344-Ratten sowie Mäusen ergaben sich keine Hinweise auf ein spezifisches tumorigenes Potential.

Trotz mittlerweile langjähriger Anwendung von Dantrolen beim Menschen wurden bisher keine Hinweise auf mutagene oder kanzerogene Effekte mitgeteilt. Aufgrund der tierexperimentellen Daten kann jedoch eine kanzerogene Wirkung von Dantrolen beim Menschen nicht völlig ausgeschlossen werden, so dass für die chronische Anwendung zwischen dem etwaigen Risiko und dem Nutzen der Dantamacin-Therapie für den einzelnen Patienten abgewogen werden sollte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dantamacin 25 mg:

- Kapsel: Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Erythrosin (E 127), Chinolingelb (E 104).

Dantamacin 50 mg:

- Kapsel: Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Erythrosin (E 127), Chinolingelb (E 104), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blistern aus klarer PVC/Aluminiumfolie zu 10 Hartkapseln in Packungen mit 50 oder 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dantamacrin 25: 6337834.00.00

Dantamacrin 50: 6337834.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03. Mai 1977/01. Dezember 2004

10. STAND DER INFORMATION

11/2018

Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig