

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дантролен

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007925-020322

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

Торговое наименование препарата: Дантролен

Международное непатентованное или группировочное наименование: Дантролен

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

СОСТАВ

1 флакон содержит:

действующее вещество:

дантролен натрия гемигептагидрат – 20,00 мг (в пересчете на дантролен натрия – 16,84 мг);

вспомогательные вещества:

маннитол – 3000,00 мг, натрия гидроксид – q.s. до pH 8,8 – 11,0.

ОПИСАНИЕ

Порошок или пористая масса желто-оранжевого цвета

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Миорелаксанты прямого действия.

КОД АТХ

M03CA01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Молекула рецептора дантролена не идентифицирована. Радиоактивно меченный дантролен натрия связывается со специфическими структурами поперечнополосатого мышечного волокна, а именно с t-трубочками и саркоплазматическим ретикулумом, однако кинетика связывания с этими двумя органеллами варьируется. Считается, что рианодин конкурирует за связывание кальция в этих органеллах; дополнительным доказательством

специфичности связывания является то, что дантролен ингибирует связывание рианодина с тяжелыми пузырьками саркоплазматического ретикулама скелетной мышцы кролика. При некоторых условиях дантролен будет снижать концентрации кальция в саркоплазме в состоянии покоя. Это может быть более важным в патологически измененной мышце (например, при синдроме злокачественной гипертермии у человека и при синдроме стресса у экспериментальных животных), чем в мышце с нормальной функцией.

Дантролен не связывается с теми же участками, что и препараты, блокирующие кальциевые каналы, такие как нитрендипин или кальмодулин. Электрофизиологические данные, свидетельствующие о том, что дантролен препятствует поступлению кальция из внеклеточной жидкости внутрь мышечного волокна, отсутствуют. Может быть одна причина, почему отсутствуют сообщения о параличе у животных или человека под воздействием дантролена: у мышечной клетки есть альтернативные источники кальция, на которые дантролен не оказывает влияния.

Независимо от молекулярного механизма, основным свойством дантролена натрия является то, что он снижает внутриклеточную концентрацию кальция в волокнах скелетных мышц.

Концентрации кальция могут снижаться как в состоянии покоя, так и в результате снижения высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулама в ответ на стандартный стимул. Этот эффект наблюдался в волокнах поперечнополосатой мышцы некоторых видов животных и не наблюдается в миокарде. Возможно, быстрые волокна более чувствительны к действию дантролена натрия, чем медленные волокна.

Клиническая эффективность и безопасность

В исследованиях *in vitro* и у животных наблюдались и другие разнообразные свойства дантролена натрия. Дантролен натрия может ингибировать высвобождение кальция из гладкого эндоплазматического ретикулама гладкой мышцы, но значимость этого наблюдения является спорной; например, дантролен натрия не оказывает влияния на изолированную гладкую мышцу мочевого пузыря человека. Дантролен натрия может также ингибировать высвобождение зависящего от кальция пресинаптического нейромедиатора. Клиническая значимость полученных данных не определена.

Исследования на изолированной функциональной мышце

Повышение внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция является обязательным компонентом процесса возбуждения и сокращения скелетной мышцы. Поэтому дантролен натрия действует как миорелаксант посредством совершенно иного механизма, чем препараты, блокирующие нервно-мышечную передачу. В отличие от соединений, которые расслабляют скелетную мышцу, действуя главным образом на

центральную нервную систему, дантролен натрия действует напрямую на мышечное волокно. В предсердиях кролика дантролен натрия действует сам по себе, но может выступать как антагонист инотропных агентов, которые действуют путем повышения уровня кальция внутри кардиомиоцита, например антоплеврина-а.

Фармакокинетика

Распределение

Дантролен натрия является чрезвычайно липофобным препаратом. Кроме того, он не обладает гидрофильностью. Дантролен натрия связывается *in vitro* с человеческим сывороточным альбумином в молярном соотношении от 0,95 до 1,68. Константа ассоциации *in vitro* составляет от 2,3 до $5,4 \times 10^{-5}$ моль⁻¹. *In vitro* дантролен натрия может вытесняться из связи с альбумином варфарином, клофибратом и толбутамидом. Сведения об указанных взаимодействиях не подтверждены у человека. При однократном внутривенном введении первичный объем распределения составляет около 15 литров.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения из плазмы крови у большинства людей составляет от 5 до 9 часов, хотя имеются сообщения о диапазоне зарегистрированного периода полувыведения после однократной внутривенной дозы $12,1 \pm 1,9$ часа. Инактивация происходит в первую очередь посредством метаболизма в печени. Имеются два альтернативных метаболических пути. Большая часть препарата гидроксилируется до 5-гидроксидантролена.

Вспомогательный метаболический путь включает нитро-восстановление до аминодантролена, который затем ацетируется (соединение F-490). 5-гидрокси-метаболит является миорелаксантом, обладающим почти такой же специфической активностью, как и исходная молекула, и может характеризоваться более длительным периодом полувыведения, чем исходное соединение. Соединение F-490 обладает намного меньшей специфической активностью и, вероятно, неактивно в концентрациях, достигаемых в клинических образцах. Метаболиты впоследствии выводятся с мочой в соотношении 79 5-гидроксидантролен: 17 соединение F-490: 4 неизмененный дантролен (соль или свободная кислота). Доля препарата, выводимая с калом, зависит от дозы.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Для лечения синдрома злокачественной гипертермии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Безопасность применения препарата Дантролен у беременных женщин не установлена. Дантролен проникает через плаценту, и его следует применять только в случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск для матери и ребенка.

Грудное вскармливание

Дантролен обнаруживался в грудном молоке у человека в низких концентрациях (менее 2 мкг/мл) в ходе многократного внутривенного введения в течение более 3 дней. Препарат Дантролен следует применять у кормящих матерей, только в случае, если потенциальная польза перевешивает возможный риск для младенца.

Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность у человека отсутствуют.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно.

В случае диагностирования синдрома злокачественной гипертермии все анестетики следует незамедлительно отменить. Необходимо быстро ввести внутривенно начальную дозу препарата Дантролен, равную 1 мг/кг. В случае сохранения или повторного возникновения физиологических и метаболических отклонений от нормы указанную дозу можно вводить повторно до совокупной дозы 10 мг/кг. Согласно имеющемуся в настоящее время опыту клинического применения, средняя доза препарата Дантролен, необходимая для устранения проявлений злокачественной гипертермии, составляет 2,5 мг/кг. В случае возникновения рецидива препарат Дантролен следует ввести повторно в последней эффективной дозе.

Приготовление раствора

Содержимое каждого флакона препарата Дантролен восстанавливают добавлением 60 мл воды для инъекций и встряхивают до растворения порошка.

Восстановленный раствор необходимо использовать не позднее 6 часов после восстановления. Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать.

Способ применения

Препарат Дантролен вводят внутривенно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Имеются сообщения о случаях смерти после приступа злокачественной гипертермии, даже

на фоне лечения дантроленом натрия; значения показателя частоты отсутствуют (до применения дантролена натрия смертность от приступов злокачественной гипертермии составляла приблизительно 50 %). Большинство из этих случаев смерти могут быть обусловлены поздним распознаванием, задержкой лечения, введением недостаточной дозы, отсутствием поддерживающей терапии, сопутствующим заболеванием и/или развитием отдаленных осложнений, таких как почечная недостаточность или ДВС-синдром. В некоторых случаях имеющихся данных недостаточно для полного исключения неэффективности лечения дантроленом натрия.

Внутривенное введение дантролена натрия здоровым добровольцам сопровождалось слабостью кистей и мышц нижних конечностей, а также субъективными жалобами со стороны центральной нервной системы.

Имеются редкие сообщения о развитии отека легких в ходе лечения приступа злокачественной гипертермии, возможную роль в котором играли объем растворителя, используемого для разведения дантролена, и вводимый с ним маннитол. При попадании дантролена в ткани, окружающие вену, может развиваться их некроз.

Табличный перечень нежелательных реакций представлен ниже.

Частота не может быть установлена на основании имеющихся данных.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные лекарственные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Неизвестна	Головокружение, сонливость, заикание
Нарушения со стороны сердца	Неизвестна	Сердечная недостаточность, брадикардия, тахикардия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Неизвестна	Отек легких (используемые для приготовления восстановленного раствора маннитол и растворитель могут приводить к развитию нежелательных реакций), плевральный выпот, дыхательная недостаточность, угнетение дыхания
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Неизвестна	Боль в животе, тошнота, рвота, желудочно-кишечное кровотечение
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Неизвестна	Нарушение функции печени, включая печеночную недостаточность со смертельным исходом (см. раздел 4.4), желтуха, гепатит
Нарушения с стороны кожи и подкожных тканей	Неизвестна	Гипергидроз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Неизвестна	Кристаллурия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Неизвестна	Сыпь, эритема, боль в месте введения, тромбоз

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, развившихся в период после выдачи регистрационного удостоверения на лекарственный препарат. Это позволяет непрерывно контролировать соотношение пользы и риска лекарственного препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки не сообщалось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Комбинированное применение терапевтических доз дантролена натрия и верапамила у экспериментальных животных на фоне анестезии галотаном/альфа-хлоралозой приводило к фибрилляции желудочков и коллапсу в сочетании с выраженной гиперкалиемией. Имеются также сообщения о редких случаях гиперкалиемии и коллапса у пациентов, предрасположенных к синдрому злокачественной гипертермии, получающих внутривенный дантролен в сочетании с блокаторами кальциевых каналов.

Рекомендуется не использовать комбинацию внутривенного дантролена натрия и блокаторов кальциевых каналов, таких как верапамил, при рецидивах синдрома злокачественной гипертермии до выявления значимости этих изменений у человека.

Введение дантролена может потенцировать действие векурония.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У некоторых пациентов для купирования злокачественной гипертермии требуется введение до 10 мг/кг препарата Дантролен. Человеку с массой тела 70 кг для введения этой дозы потребуется приблизительно 36 флаконов препарата. Такой объем вводится в течение приблизительно полутора часов.

Если для профилактики или лечения осложнения злокачественной гипертермии со стороны почек используется маннитол, при расчете общей дозы маннитола, подлежащей введению, следует учитывать, что в каждом флаконе с 20 мг дантролена натрия содержится 3 грамма маннитола в качестве вспомогательного вещества.

В связи с высоким значением pH лекарственной формы препарата Дантролен и возможностью некротизации тканей, следует соблюдать осторожность для предотвращения попадания раствора для внутривенного введения в окружающие ткани.

Применение препарата Дантролен для купирования злокачественной гипертермии не является заменой поддерживающего лечения. Следует прекратить применение препаратов-триггеров, следить за повышением потребности в кислороде, при развитии метаболического ацидоза проводить симптоматическую терапию. При необходимости

охлаждать пациента, оценивать количество выделяемой мочи и корректировать возникающие нарушения электролитного баланса.

Имеются сообщения о нарушениях функции печени на фоне терапии дантроленом натрия, в том числе о случаях гепатита и печеночной недостаточности со смертельным исходом. Несмотря на кратковременное применение препарата, риск нарушения функции печени может возрасти с увеличением дозы и продолжительности лечения, в соответствии с опытом применения дантролена в лекарственной форме для приема внутрь. Однако у некоторых пациентов поражение печени носит характер идиосинкразической реакции или реакции гиперчувствительности и может возникать после однократного введения.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

В послеоперационном периоде могут отмечаться такие симптомы, как снижение силы кисти, слабость мышц нижних конечностей (особенно при ходьбе вниз по лестнице), а также головокружение. Поскольку эти симптомы могут сохраняться в течение до 48 часов, в это время пациентам не следует управлять автомобилем или осуществлять другие виды опасной деятельности.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг.

Количество препарата, соответствующее 20 мг дантролена натрия гемигептагидрата, во флакон вместимостью 100 мл из бесцветного стекла I гидролитического класса, герметично закупоренный пробкой из резины и колпачком алюминиево-пластиковым. На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 6 флаконов вместе с инструкцией по применению помещают в коробку картонную с перегородками. На коробку наклеивают этикетку.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Восстановленный раствор хранить в защищенном от света месте не более 6 часов при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «БИСЕРНО», Россия

Юридический адрес:

143404, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Дачная, д. 11А, пом. 11

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/ ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «ОнкоТаргет», Россия

Адрес производственной площадки:

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24

Юридический адрес:

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, ком. 21.2

Тел.: (495) 233-01-38

E-mail: info@oncotarget.pro

www.oncotarget.pro

О РАЗВИТИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПРИЕМОМ ПРЕПАРАТА, СООБЩАТЬ

Тел.: 8 800 333 0435

Факс: +7 (499) 638 23 00

e-mail: pv@pharmrussia.com

Генеральный директор

ООО «БИСЕРНО», Россия



М. Ю. Тихонов