Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1628

BUENOS AIRES, 20 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019246-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DANTROLEN / DANTROLENE SÓDICO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 20 mg, autorizado por el Certificado N° 45.484.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 87 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1628

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 72 a 86, desglosando de fojas 72 a 76, para la Especialidad Medicinal denominada DANTROLEN / DANTROLENE SÓDICO, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 20 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.484 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-019246-11-4

DISPOSICIÓN Nº 1628

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1628

FOLIO 72

PROYECTO DE PROSPECTO

DANTROLEN
DANTROLENE SODICO 3½ HIDRATO
Inyectable Liofilizado

Industria Alemana | Venta Bajo Receta

COMPOSICION
Cada frasco ampolla contiene:
Dantrolene sódico 3 ½ Hidrato 20 mg
Excipientes: Manitol 3000 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. para ajustar a pH.

Cada ampolla de disolvente contiene:
Agua destilada para inyectables 60 ml

ACCIÓN TERAPEUTICA
Código ATC: M03CA01
Relajante muscular, agente que actúa directamente.

INDICACIONES
DANTROLEN está indicado para el tratamiento de la hipertermia maligna.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS
Propiedades farmacodinamicas
Farmacología Molecular
La molécula del receptor de dantrolene sódico no ha sido identificada. El dantrolene sódico radiomarcado se une a los componentes específicos de la célula del músculo estriado, especialmente los túbulos t y el retículo sarcoplásmico. Sin embargo, la cinética de unión varía entre estas dos organelas. Se cree que la unión de rianodina compite con la fijación del calcio en estas organelas; evidencia adicional para la especificidad de la unión es que el dantrolene sódico inhibe la unión de rianodina a grandes vesículas de retículo sarcoplásmico del músculo esquelético de conejo. Bajo ciertas condiciones, dantrolene sódico disminuirá las concentraciones de calcio intra-sarcoplásmicas en el estado de reposo. Esto puede ser más importante en el músculo enfermo [por ejemplo, en la hipertermia maligna en el ser humano y el síndrome de estrés porcino] que en el músculo con función normal.
Dantrolene sódico no se une a los mismos sitios que los fármacos bloqueantes de los canales de calcio tales como nitrendipina o calmodulina. No hay evidencia electrofisiológica de que el dantrolene sódico interfiere con el flujo de calcio desde el exterior de la célula. Esto puede ser una razón por la cual nunca se ha reportado la parálisis por dantrolene sódico en animales o el hombre; la célula muscular tiene fuentes alternativas de calcio, que no están influenciados por dantrolene sódico.
Farmacología Bioquímica
Sea cual fuere el mecanismo molecular, la propiedad cardinal de dantrolene sódico es que disminuye la concentración de calcio intracelular en el músculo esquelético. Las concentraciones de calcio pueden ser más bajas, tanto en el estado de reposo, y como resultado de una reducción en la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico en respuesta a un estímulo estándar. Este efecto se ha observado en las fibras musculares estriadas de varias especies, y no se

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

observa en el miocardio. Las fibras rápidas pueden ser más sensibles a la acción de dantrolene sódico que las fibras lentas.
Se han observado otras diversas propiedades de dantrolene sódico *in vitro* y en estudios con animales. Dantrolene sódico puede inhibir la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico liso del músculo liso, pero la importancia de esta observación es cuestionable, por ejemplo, dantrolene sódico no tiene ningún efecto sobre músculo liso aislado de vejiga urinaria humana. La liberación pre-sináptica de neurotransmisores dependiente de calcio, también pueden ser inhibida por dantrolene sódico. Una vez más, la importancia clínica de esto no ha sido demostrada.
Estudios sobre el Músculo Aislado, Funcional
La elevación de la concentración intracelular de iones de calcio libres es un paso obligatorio en el acoplamiento excitación-contracción de los músculos esqueléticos. Dantrolene sódico, por lo tanto, actúa como un relajante muscular por un mecanismo periférico que es muy diferente, y fácilmente distinguible de los fármacos bloqueantes de la unión neuromuscular. En contraste con los compuestos que relajan el músculo esquelético, actuando principalmente sobre el sistema nervioso central, el dantrolene sódico actúa directamente sobre las células del músculo esquelético. En aurículas de conejo, el dantrolene sódico solo no tiene ningún efecto, pero que puede antagonizar a agentes inotrópicos que actúan mediante el aumento de calcio en la célula intramiocárdica, por ejemplo antopleurina-a.
Propiedades farmacocinética
Distribución
El dantrolene sódico es un fármaco muy lipofóbico. Además, carece de carácter hidrofílico. Dantrolene sódico se une a la albúmina sérica humana (ASH) con una relación molar de 0,95 a 1,68 *in vitro*. La constante de asociación *in vitro* es de 2,3 a 5,4 x 10-5 por mol. *In vitro* dantrolene sódico pueden ser desplazado de ASH por la warfarina, el clofibrato y tolbutamida, pero estas interacciones no han sido confirmadas en humanos (base de datos del elaborador). Los estudios de dosis intravenosa única indican que el volumen de distribución primario es de unos 15 litros.
Metabolismo y excreción
La vida media biológica en el plasma en la mayoría de los seres humanos es de entre 5 y 9 horas, aunque se han reportado vidas medias tan largas como 12,1 + 1,9 horas después de una dosis intravenosa única. La inactivación es por metabolismo hepático, en primera instancia. Hay dos caminos alternativos. La mayor parte del fármaco se hidroxila a 5-hidroxi-dantroleno. La vía menor involucra nitro-reducción a amino-dantroleno que luego es acetilado (compuesto F-490). El metabolito 5-hidroxi es un relajante muscular, con casi la misma potencia que la molécula original, y pueden tener una vida media más larga que el compuesto original. El compuesto F-490 es mucho menos potente y probablemente inactivo a las concentraciones alcanzadas en muestras clínicas. Los metabolitos se excretan posteriormente en la orina en una proporción de 79 5-hidroxi dantrolene: 17 compuesto F-490:4 dantrolene inalterado (sal o ácido libre). La proporción de fármaco que se elimina en las heces depende del tamaño de la dosis.
Datos pre-clínicos de seguridad
Aunque no hay evidencia clínica de carcinogenicidad en humanos, esta posibilidad no puede ser totalmente excluida. Dantrolene sódico ha demostrado alguna evidencia de tumorigenicidad a dosis altas en ratas Sprague-Dawley

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

hembras, pero estos efectos no se han observado en otros estudios realizados en ratas Fischer 344 o ratones HaM/ICR.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tan pronto como se reconoce el síndrome de hipertermia maligna deben interrumpirse todos los agentes anestésicos. Debe administrarse rápidamente en la vena una dosis inicial intravenosa de **DANTROLEN** 1 mg/kg. Si las anormalidades fisiológicas y metabólicas persisten o reaparecen, esta dosis puede repetirse hasta una dosis acumulativa de 10 mg/kg. La experiencia clínica hasta la fecha ha demostrado que la dosis promedio de **DANTROLEN** intravenoso requerida para revertir las manifestaciones de la hipertermia maligna ha sido de 2,5 mg/kg. Si ocurre una recaída o recurrencia, **DANTROLEN** intravenoso debe administrarse de nuevo a la última dosis efectiva.

DANTROLEN intravenoso, no se recomienda para uso en niños.

Modo de uso

A cada frasco ampolla conteniendo el liofilizado de DANTROLEN I.V. agregar 1 frasco ampolla del disolvente y agitar enérgicamente hasta obtener una solución límpida. Si se requiere transferir la solución a bolsas para infusión i.v. se recomienda hacerlo inmediatamente antes de su uso y emplear bolsas de plástico estériles. Deberá observarse previamente la solución y descartarla si la coloración es oscura o si hay algún precipitado.

La solución de **DANTROLEN** I.V. no se debe mezclar con otras soluciones para infusión.

CONTRAINDICACIONES

Ninguna declarada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En algunos sujetos ha sido necesario tanto como 10 mg/kg de **DANTROLEN** intravenoso para revertir la crisis. En un hombre de 70 kg esta dosis requiere aproximadamente 36 viales. Tal volumen se ha administrado en aproximadamente una hora y media.

Cuando se utiliza manitol para la prevención o el tratamiento de complicaciones renales de la hipertermia maligna, los 3000 mg de manitol presente como excipiente en cada vial de dantrolene sódico intravenoso (20 mg) debe ser tenido en cuenta cuando se calcula la dosis de manitol total a administrar.

Debido al alto pH de la formulación de **DANTROLEN** intravenoso y la posibilidad de necrosis de los tejidos, se debe tener cuidado para evitar la extravasación de la solución por vía intravenosa a los tejidos circundantes.

El uso de **DANTROLEN** intravenoso en el tratamiento de la hipertermia maligna no es un sustituto de las medidas de apoyo conocidas anteriormente. Será necesario suspender los agentes desencadenantes sospechosos, atender a las necesidades aumentadas de oxígeno y manejar la acidosis metabólica. Cuando sea necesario instaurar enfriamiento, prestar atención a la producción de orina y controlar para detectar un desequilibrio electrolítico.

Se ha reportado disfunción hepática, incluyendo hepatitis e insuficiencia hepática mortal, con el tratamiento con dantrolene sódico. Mientras que las indicaciones autorizadas de dantrolene sódico intravenoso por lo general no requieren tratamiento prolongado, el riesgo de disfunción hepática puede aumentar con la dosis y duración del tratamiento, basado en la experiencia con la terapia oral. Sin embargo, en algunos pacientes es de tipo idiosincrásica o por hipersensibilidad, y podría ocurrir después de una dosis única.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

La combinación de dosis terapéuticas de dantrolene sódico intravenoso y verapamilo en cerdos anestesiados con halotano/alfa-cloralosa dio como resultado fibrilación ventricular y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia marcada. También se han reportado raramente hiperpotasemia y depresión miocárdica en pacientes susceptibles con hipertermia maligna tratados con dantrolene sódico intravenoso y bloqueantes de los canales de calcio concomitantes. Se recomienda que la combinación de dantrolene sódico intravenoso y bloqueantes de canales de calcio, tales como verapamilo, no se utilice durante la reversión de una crisis de hipertermia maligna hasta que se haya establecido la relevancia de estos hallazgos a los seres humanos.

La administración de dantrolene puede potenciar el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio.

Embarazo y Lactancia

La seguridad de **DANTROLEN** intravenoso en mujeres embarazadas no se ha establecido; éste debe administrarse sólo cuando los beneficios potenciales se han sopesado contra los posibles riesgos para la madre y el niño.

Lactancia

Se ha detectado que, dantrolene pasa a la leche materna en bajas concentraciones (menos de 2 µg/ml) en administraciones IV repetidas durante 3 días. Por lo cual, debido al potencial de reacciones adversas serias que puede producir dantrolene en los lactantes, se debe tomar la decisión de que la madre deje de amamantar o discontinuar el tratamiento, según la importancia de la droga para la madre.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

Se puede esperar una disminución postoperatoria en la fuerza de agarre y debilidad de los músculos de las piernas, especialmente al descender por escaleras. Además, pueden observarse los síntomas tales como "mareo". Dado que algunos de estos síntomas pueden persistir hasta por 48 horas, los pacientes no deben conducir un automóvil o participar en actividades peligrosas otros durante este tiempo.

REACCCIONES ADVERSAS

Se han recibido informes ocasionales de muerte después de crisis de hipertermia maligna, incluso tratadas con dantrolene sódico intravenoso; las cifras de incidencia no están disponibles (la mortalidad por hipertermia maligna pre-dantrolene sódico fue de aproximadamente 50%). La mayoría de estas muertes pueden ser explicadas por el reconocimiento tardío, retraso en el tratamiento, dosificación inadecuada, falta de la terapia de apoyo, enfermedades intercurrentes y/o el desarrollo de complicaciones tardías, como insuficiencia renal o coagulopatía intravascular diseminada. En algunos casos no hay datos suficientes para descartar por completo el fracaso terapéutico de dantrolene sódico.

La administración de dantrolene sódico intravenoso a voluntarios humanos se asocia con la pérdida de fuerza de agarre y debilidad en las piernas, así como quejas subjetivas del sistema nervioso central.

Existen reportes raros de edema pulmonar desarrollado durante el tratamiento de la crisis de hipertermia maligna al cual posiblemente hayan contribuido el volumen de diluyente y el manitol necesarios para administrar dantrolene sódico intravenoso.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.

Pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, incluyendo eritema, erupción cutánea, inflamación, dolor localizado y tromboflebitis tras la administración de dantrolene sódico intravenoso. La extravasación puede dar lugar a necrosis de los tejidos (ver Advertencias y Precauciones).
Puede ocurrir disfunción hepática, incluyendo insuficiencia hepática mortal (ver Advertencias y Precauciones).

SOBREDOSIS
Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:
Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.
Nota:
En caso de sospechar una hipertermia maligna iniciar inmediatamente el tratamiento sugerido y comunicarse con el Centro de Referencia de Hipertermia Maligna, Tel.: 4308-4300 int. 1471/1431, Servicio de Anestesia, Hospital J. Garraham.

MODO DE CONSERVACION
Conservar antes y después de la disolución entre 15° C y 25° C y protegida de la luz directa. La solución ya preparada se debe emplear dentro de las 6 hs.

PRESENTACIONES
Envase conteniendo: 12 frascos ampolla I - II (I-liofilizado y II-disolvente).

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 45.484.

Elaborado por: SpePharm Holding BV, Alemania.
Distribuido por:
AstraZeneca S.A.
Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélida de Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de revisión: Octubre 2011
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 06/2010: www.medicines.org.uk/emc/medicine/ 1609/SPC

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N° 12261
AstraZeneca S.A.