



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1505-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000162-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000162-17-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS IMA SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada de BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° inciso e) del Decreto N°150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que por su parte la DERM aprobó los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS IMA SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DANTROLENO CRISTÁLIA y nombre/s genérico/s DANTROLENO SODICO, con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 24/08/2018 13:09:27, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 24/08/2018 13:09:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 05/06/2017 15:12:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 05/06/2017 15:12:03.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospecto: aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000162-17-9

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.11.05 10:06:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiaie
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 10:06:44 -0300

PROYECTO PROSPECTO DEL PACIENTE

DANTROLENO CRISTÁLIA

POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Página 1 de 10

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46.2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma** – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 1 de 10

DANTROLENO CRISTÁLIA
DANTROLENO SÓDICO 20 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Industria Brasileira

Venta bajo receta médica

DANTROLENO CRISTÁLIA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado contiene:

Dantroleno sódico (como hemieptahidrato).....20 mg
Excipientes: Manitol, Hidróxido de sodio para ajuste de pH, c.s.p.

Cada frasco ampolla con solvente contiene:

Agua estéril para inyectables60 mL

1. INDICACIONES

Polvo liofilizado - vía intravenosa

Está indicado conjuntamente con medidas de soporte apropiado, para el monitoreo del hipermetabolismo fulminante del músculo esquelético, característico de la crisis de hipertermia maligna en pacientes de todas las edades. Debe ser administrado por infusión intravenosa continua así que la reacción de la hipertemia maligna sea reconocida (ex. Taquicardia, desaturación venosa central, hipercarbia, acidosis metabólica, rigidez muscular esquelética, aumento de la utilización de dióxido de carbono en la anestesia, cianosis, manchas en la piel y fiebre). DANTROLENO CRISTÁLIA intravenoso es también indicado en el prequirúrgico y a veces en el post quirúrgico, para prevenir o atenuar el desarrollo de signos clínicos y alteraciones de laboratorio por hipertermia maligna en pacientes tratados susceptibles a hipertermia maligna.

2. CONTRAINDICACIONES:

En caso de hipersensibilidad (alergia) al dantroleno sódico o a cualquier componente de la formulación.

El dantroleno sódico no debe ser administrado a pacientes que están amamantando.

Embarazo – Categoría C: medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica.

3. PRECAUCIONES:

El dantroleno sódico debe ser usado con precaución en pacientes con función pulmonar disminuida, especialmente en aquellos con dolencia pulmonar obstructiva y en los pacientes con función cardíaca gravemente disminuida, debido a dolencia del miocardio.

También debe ser usado con precaución en los pacientes con antecedentes de hepatopatías o cualquier disfunción hepática.

Página 2 de 10

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V** - Divisão Latinofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 2 de 10

El dantroleno sódico altera las habilidades mentales y físicas como operar máquinas y manejar automóviles. Debe tenerse precaución también cuando es administrado concomitantemente con agentes tranquilizantes.

El dantroleno provoca reacciones de fotosensibilidad: los pacientes deben ser prevenidos para que no se expongan al sol durante el tratamiento.

Es importante reconocer que pueden ocurrir durante la terapia desórdenes hepáticos, pudiendo ser fatal o no, de tipo idiosincrásico o hipersensible.

En el inicio de la terapia con DANTROLENO CRISTÁLIA es aconsejable realizar estudios de función hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total) para establecer una línea de base o para establecer si hay presencia de hepatopatías. Si las anomalías hepáticas de la línea de base fueran confirmadas, queda claro que el potencial hepatotóxico de dantroleno puede aumentar, igualmente el potencial no ha sido establecido todavía.

Los estudios de función hepática deben ser realizados a intervalos apropiados durante la terapia con dantroleno. Si tales estudios revelan valores anormales, la terapia debe ser interrumpida. Únicamente cuando los beneficios del medicamento fueran de mayor importancia es que la terapia debe ser re instituida. Algunos pacientes revelaron retorno de los valores de laboratorio normales en la continuación de la terapia, en tanto que otros no. Si los síntomas fueran compatibles con la hepatitis, acompañados de anomalías en las pruebas de la función hepática, o apareciera ictericia, la terapia debe ser suspendida.

Si esos síntomas fueran causados por dantroleno, tienden a la reversión cuando la administración es discontinuada. La terapia fue reconstituida en pacientes que desarrollaron evidencias de daño hepatocelular clínico y/o de laboratorio. Si la reconstitución de la terapia se lleva a cabo, debe ser únicamente en pacientes realmente necesitados de dantroleno y solamente después que las anomalías y los síntomas de laboratorio previos hayan sido aclarados.

El paciente debe ser hospitalizado y el medicamento reiniciado en dosis muy pequeñas y aumentadas gradualmente. El monitoreo de laboratorio debe ser frecuente y el medicamento debe ser inmediatamente suspendida se ocurriese cualquier reincidencia de hepatopatía. Algunos pacientes reaccionan con signos extraños de hepatopatía con la administración de dosis variadas, en tanto que otros no.

DANTROLENO CRISTÁLIA debe ser utilizado con particular precaución en mujeres y en pacientes con más de 35 años de edad, visto que parece ser mayor la relación medicamento-inducción, potencialmente fatal, de dolencia hepatocelular en esos grupos.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Disminución de la Fertilidad:

La seguridad de dantroleno a largo plazo en humanos no fue establecida. Estudios crónicos en ratas, perros y monos en dosis mayores que 30mg/kg/día mostraron aumento o pérdida de peso, y signos de hepatopatía y, posible oclusión de la nefropatía, todas la cuales fueron reversibles luego de la interrupción del tratamiento. Ratas Hembras Sprague-Dawley alimentadas con dantroleno sódico durante 18 meses con niveles de dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día mostraron un aumento en la incidencia de tumores mamarios benignos y malignos comparados con controles paralelos y en la dosis más alta, también un aumento en los linfogliomas y angiosarcomas hepáticos. Esos efectos fueron vistos en estudios de 2 años y medio en 344 ratas Sprague-Dawley o Fischer o en estudios de dos años y medio en ratones de la cepa HaM/ICR. La carcinogenicidad en humanos no puede ser completamente excluida, por lo tanto ese posible riesgo de la administración crónica debe ser considerado en relación al riesgo-beneficio de la droga para el paciente.

EMBARAZO - Categoría C: La seguridad del dantroleno para el uso en pacientes que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas no fue establecida.

- Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Dantroleno sódico no debe ser administrado a las pacientes que están amamantando. El dantroleno sódico debe ser administrado durante el embarazo únicamente si la reacción riesgo-beneficio en el feto fuera justificada.

En un estudio no controlado, fueron administrados 100mg/día de dantroleno sódico oral a pacientes en el final de la gestación.

dantroleno sódico atraviesa rápidamente la placenta, con los niveles materno y fetal aproximadamente iguales, los niveles en el recién nacido caen aproximadamente en 50%/día, durante dos días, antes de declinar totalmente. Ningún efecto adverso respiratorio y neuromuscular fue detectado en bajas dosis. Son necesarios más datos, con dosis más altas, antes que pueda llegarse a conclusiones más definitivas.

USO PEDIÁTRICO:

La seguridad de dantroleno a largo plazo en niños con menos de 5 años de edad no fue establecida. Debido a la posibilidad de que los efectos adversos pueden hacerse aparentes recién después de algunos años, la consideración de riesgo beneficio para el uso a largo plazo de dantroleno sódico es particularmente importante en los pacientes pediátricos.

Visto que el efecto del estado de la dolencia y de otras drogas en las consecuencias del dantroleno sódico sobre la debilidad muscular esquelética, incluyendo posible depresión respiratoria, no pueden ser previstas, los pacientes que reciben dantroleno sódico intravenoso, en el pre quirúrgico, deben tener los signos vitales monitoreados.

Si los pacientes son susceptibles a la hipertermia maligna y son tratados con dantroleno sódico intravenoso, u oral, en el pre quirúrgico, la preparación anestésica debe además seguir un patrón para la hipertermia maligna, incluyendo evitar agentes desencadenantes conocidos. Debe haber monitoreo de los signos clínicos y metabólicos de la hipertermia maligna para que pueda haber atenuación, y si es posible prevención de la misma.

Esos signos generalmente llevan a la administración de dantroleno sódico intravenoso adicional. Debe tenerse cuidado para el extravasamiento de dantroleno sódico en los tejidos circundantes debido al alto pH de la formulación intravenosa.

Cuando el manitol es usado para la prevención o tratamiento de complicaciones renales de la hipertermia maligna tardía, deben ser tenidos en consideración los 3g de manitol necesarios para disolver 20 mg de dantroleno sódico intravenoso.

Basados en los datos de voluntarios humanos, es aconsejable informar a los pacientes que reciben dantroleno sódico intravenoso que en el post quirúrgico, la fuerza de contracción es disminuida y ocurre debilidad de los músculos de las piernas, especialmente al descender escaleras. También pueden ser observados síntomas como temor a la luz. Visto que estos síntomas pueden persistir por más de 48 horas, los pacientes no deben conducir automóviles o realizar cualquier actividad peligrosa en ese período.

La precaución es también indicada durante las comidas por el hecho de que fueron observadas dificultades para masticar e ingerir alimentos

4. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Como una interacción definitiva de la droga con estrógenos no está definitivamente establecida, debe tenerse precaución cuando las dos drogas son administradas conjuntamente. La hepatotoxicidad ocurre más frecuentemente en mujeres con más de 35 años de edad recibiendo estrógenos concomitantemente.

Página 4 de 10

- Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV – Rod. SP 147, Km 46.2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 4 de 10

Existen raros relatos de depresión del miocárdio e hipercalemia en pacientes tratados simultáneamente con verapamil (bloqueador de canales de calcio) y dantroleno sódico. La combinación de dosis terapéuticas de dantroleno sódico y verapamil en porcinos anestesiados con halotano/ α -cloralosa, resulto en fibrilación ventricular y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia aumentada. Hasta que la relevancia de esos datos para humanos sea establecida, la combinación de dantroleno sódico y verapamil (bloqueador de canales de calcio) no es recomendada durante el monitoreo de la hipertermia maligna.

Administración de dantroleno sódico puede potencializar los efectos de los relajantes musculares no-despolarizantes, como vecuronio.

El uso de dantroleno sódico intravenoso en el monitoreo de la crisis de hipertermia maligna no sustituye las medidas de soporte previamente conocidas. Esas medidas deben ser individualizadas, pero generalmente es necesario interrumpir la administración de los agentes desencadenantes, observar la necesidad de aumento de oxígeno cuando sea necesario, monitorear la acidosis metabólica, instituir el enfriamiento cuando sea necesario, monitorear la excreción urinaria y el equilibrio electrolítico.

Dantroleno sódico es metabolizado en el hígado y es teóricamente posible que su metabolismo pueda ser aumentado por drogas conocidas que inducen las enzimas microsomales hepáticas. Ni el fenobarbital, ni el diazepam, parecen afectar su metabolismo. La ligazón con las proteínas plasmáticas no es alterada significativamente por el diazepam, difenilhidatoína o fenilbutazona. Esa ligazón es reducida por la warfarina y clofibrato y aumentada por la tolbutamida.

Se debe tener precaución también cuando se administra concomitantemente con agentes tranquilizantes pues puede intensificar los efectos adversos del dantroleno sódico.

5. REACCIONES ADVERSAS / COLATERALES:

Han sido observadas ocasionalmente muertes después de crisis de hipertermia maligna, aún cuando los pacientes son tratados con dantroleno sódico intravenoso. La incidencia no ha sido aún establecida (las tasas de mortalidad por hipertermia maligna con pre-dantroleno fueron de aproximadamente 50%). La mayor parte de estas muertes ocurren por el reconocimiento y tratamiento tardíos, dosis inadecuada, ausencia de terapia de soporte, dolencias intercurrentes y/o desenvolvimiento de complicaciones como: nefritis o cuagulopatía intravascular diseminada.

En algunos casos hay datos suficientes para excluir completamente la falla terapéutica de dantroleno. Existen raros relatos de fatalidad en las crisis de hipertermia maligna, aún con una respuesta inicial satisfactoria al dantroleno intravenoso, que incluye pacientes que no pueden estar desprovistos de dantroleno sódico luego del tratamiento inicial.

Las reacciones adversas que siguen están agrupadas en orden de gravedad:

Es raro el desarrollo de edema pulmonar durante el tratamiento de la crisis de hipertermia maligna, en cual el volumen de diluyente y manitol necesarios para liberar el dantroleno sódico intravenoso, posiblemente puedan contribuir.

Hay casos de tromboflebitis seguidos de la administración de dantroleno sódico intravenoso, pero los números actuales no están disponibles.

Hay casos raros de urticaria y eritema posiblemente asociados a la administración de DANTROLENO CRISTÁLIA Intravenoso. Hubo un caso de anafilaxis.

La administración intravenosa de dantroleno sódico está asociada a la pérdida de fuerza de prensión y debilidad en las piernas, somnolencia y vértigos.

- Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV – Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
- Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de dantroleno sódico fueran identificadas en la literatura.

Dichas reacciones son provenientes de relatos voluntarios de la población de tamaño incierto, no siendo posible estimar de forma confiable en su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al fármaco.

Reacciones adversas al medicamento están presentados de acuerdo con el sistema de clases de órganos, y listadas por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy común (> 1/10); común (> 1/100, < 1/10); poco común (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1.000); muy raro (< 1/10.000), desconocido (no puede ser estimada por los datos disponibles).

Reacción muy común (> 1/10): rubor, somnolencia, dificultad en la fala, flaqueza muscular.

Reacción común (> 1/100, < 1/10): bloqueo atrio ventricular, taquicardia, dolor en el local de aplicación, hiperpotasemia, disfagia, náuseas, hepatotoxicidad, tontura, cefalea, parada respiratoria.

Reacción desconocida (no puede ser estimada por los datos disponibles): fatiga, mal-estar, disnea, flaqueza muscular respiratoria, capacidad inspiratoria vital reducida, atonía uterina (relato de caso), opacidad de la córnea, astenia, hemorragia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, pérdida de apetite, flebitis, pericarditis.

Otras reacciones adversas: necrosis del tejido secundario a la extravasación, reacciones en el local de la inyección (dolor, eritema, edema), comúnmente debido a la extravasación.

6. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

Cuidados de conservación

Mantener el medicamento en temperatura entre 15°C y 30°C, protegido de la luz.

El tiempo de vida útil es de 36 meses. No utilizar el medicamento después del plazo de validez impreso en la embalaje.

Número del lote y fecha de fabricación/validez: ver embalaje.

No use medicamento fuera del plazo de validez. Guárdelo en su envase original.

Después del preparo, mantener en temperatura entre 15°C y 30°C hasta 6 horas.

Características físicas y organolépticas:

Aspecto del polvo: polvo liofilizado naranja-amarillenta a naranja, el cual puede estar en forma de agregados quebrados.

Aspecto de la solución: solución límpida, amarilla a amarillo-anaranjado y exento de partículas extrañas.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

7. POSOLOGÍA Y MODO DE USAR:

Una vez que la reacción de hipertermia maligna sea constatada, todos los agentes anestésicos deben ser discontinuados; se recomienda la administración de 100% de oxígeno.

DANTROLENO CRISTÁLIA IV debe ser administrado de forma intravenosa rápida y continua hasta que los síntomas cesen. La dosis efectiva para revertir la crisis es directamente dependiente del grado de susceptibilidad del paciente a la hipertermia maligna, la cantidad y el tiempo transcurrido de exposición al agente desencadenante y el tiempo transcurrido entre el establecimiento de la crisis y el inicio del tratamiento.

Reconstitución del Polvo Liofilizado

Página 6 de 10

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46.2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V** - Divisão Latinofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4813-5900

Página 6 de 10

Cada frasco ampolla de **DANTROLENO CRISTÁLIA IV** debe ser reconstituido por la adición de 60 mL de agua para inyectables, sin conservantes, estéril y apirógena, y el frasco ampolla debe ser agitado hasta que la solución esté límpida.

Soluciones inyectables de glucosa 5%, cloruro de sodio 0.9% y otras soluciones ácidas NO son compatibles con el **DANTROLENO CRISTÁLIA IV** y no deben ser usadas.

El contenido del frasco-ampolla debe ser protegido de la luz directa y ser utilizado en hasta 6 horas después de la reconstitución. Las soluciones reconstituidas deben ser mantenidas en temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

Las soluciones reconstituidas de **DANTROLENO CRISTÁLIA IV** no deben ser transferidas, en las infusiones profilácticas, para frascos parenterales de gran volumen de vidrio, debido a la posibilidad de formación precipitado cuando está en contacto con el vidrio.

Para la infusión profiláctica, el número necesario de frascos ampolla **DANTROLENO CRISTÁLIA IV** debe ser reconstituido como ha sido indicado. El contenido de los frascos ampolla es entonces transferido para una bolsa plástica intravenosa estéril. La infusión preparada debe ser examinada en cuanto a la presencia de turbidez y/o precipitación, antes de la dispensación y administración, no utilizándose cuando ésta se confirme. Por el hecho de la estabilidad de la solución ser de 6 horas se recomienda que la infusión ser preparada inmediatamente antes de la administración.

Reconstitución usando el dispositivo Transofix®

La caja contiene 12 dispositivos Transofix®, utilizar 1 para cada frasco de solución y descartar después del uso.

Instrucciones de uso:

1. El profesional deberá estar debidamente preparado/equipado para manejar el producto;
2. Verificar si los frascos del polvo y del diluyente están conforme especificado en el ítem "Características físicas y organolépticas".
3. Verificar si el empaque de todos los dispositivos Transofix® se encuentran intactos. Caso no esté íntegro, descartarlos.
4. Introducir con cuidado una de las puntas del Transofix® en la tapa de caucho del frasco de solvente directamente en el centro de la tapa, conforme ilustración abajo:

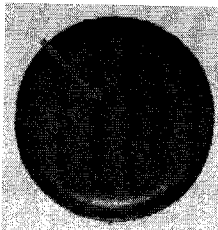
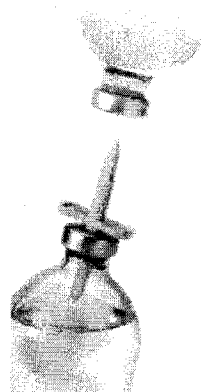


Ilustración 1. Punto correcto para perforación.

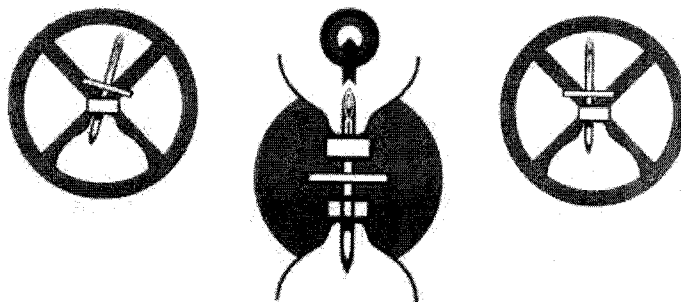
5. Después, introducir el frasco de polvo liofilizado en la otra punta del sistema Transofix® e invertir el sistema para iniciar la transferencia del solvente.



6. Esperar hasta transferencia total del solvente.
7. Esperar a disolución completa del polvo y retirar únicamente el frasco de solvente, de manera que quede el frasco de la solución resultante conectado al sistema Transofix®
8. Colocar el frasco con el sistema Transofix® dentro de la bolsa dispuesta dentro de la caja.
9. Conectar el frasco con el sistema Transofix® al sistema de infusión del paciente.
10. De ser necesario, colgar la bolsa con el frasco.

PRECAUCIÓN!

Este dispositivo de transferencia debe ser introducido, con cuidado, siempre en el centro de la respectiva tapa de caucho.



EL SISTEMA DE TRANSFERENCIA TRANSOFIX® ES PARA UN ÚNICO USO (EQUIPO ESTERILIZADO CON RAYOS GAMA. ESTÉRIL Y APORÓGENO). USAR ÚNICAMENTE SI EL EMPAQUE SE ENCUENTRA INTACTO. DESCARTAR DESPUÉS DE SU USO. NO ES REUTILIZABLE. UTILIZAR INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE RETIRAR DEL EMPAQUE.

8. POSOLOGIA

Adultos

• Dosis en el preoperatorio

La dosis profiláctica recomendada de DANTROLENO CRISTALIA IV es de 2,5 mg/kg, empezando aproximadamente 1-¼ horas antes de la anestesia agendada e infusa por aproximadamente 1 hora. Esta dosis debe prevenir o atenuar el apareamiento de signos clínicos y laboratoriales de hipertermia maligna, aunque todas las precauciones habituales, como evitar los agentes desencadenantes de la hipertermia maligna, sean observados.

Página 8 de 10

- Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV - Rod. SP 147, Km 46.2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinfarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 8 de 10

Durante la anestesia e la cirugía puede haber indicación adicional de DANTROLENO CRISTALIA IV debido al apareamiento de signos clínicos y/o gaseosos en el sangre, de hipertermia maligna, o debido a la cirugía prolongada. Las dosis adicionales deben ser individualizadas.

• **Dosis en el post operatorio**

O DANTROLENO CRISTALIA IV puede ser usado en el post quirúrgico para prevención o atenuar la recurrencia de los signos de hipertermia maligna. La dosis IV de DANTROLENO CRISTALIA IV, en el periodo post operatorio, debe ser individualizada, empezando con 1 mg/kg o más, de acuerdo con la situación clínica o hasta atngir la dosis máxima de 10 mg/kg.

Niños

Los experimentos indican que la dosis de dantroleno sódico para pacientes pediátricos es la misma que la de los adultos.

Ancianos

No hay dados para evaluar las diferentes dosis-respuesta del uso de dantroleno en pacientes ancianos.

Se recomienda cautela en la titulación y monitoreo del paciente.

9. SOBREDOSIS:

La toxicidad aguda de **DANTROLENO CRISTÁLIA** no fue determinada en animales debido al hecho de que normalmente se administra una pequeña concentración en un gran volumen. En estudios de 14 días (subagudo), la formulación de **DANTROLENO CRISTÁLIA** fue relativamente no tóxica en ratas en dosis de 10mg/kg/día y 20 mg/kg/día. En cuanto que 10 mg/kg/día en perros, por 14 días, mostraron una toxicidad baja; 20 mg/kg/día, por 14 días, causaron cambios hepáticos de significado biológico cuestionable.

No hay datos disponibles para definir la sintomatología de una sobredosis de **DANTROLENO CRISTÁLIA Intravenoso**. Si hubiese sospecha de sobredosis, el tratamiento es sintomático y de soporte. No se conoce el antídoto.

Expansión volemica con fluidos intravenosos debe ser considerada para evitar la posible cristalúria.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

10. PRESENTACIONES:

DANTROLENO CRISTÁLIA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Cada caja contiene:

- 12 frascos de polvo liofilizado de Dantroleno para solución inyectable
- 12 frascos de solvente agua para inyección sin conservantes, estéril y apirógena.
- 12 conjuntos (Transofix) para transferencia de líquidos estériles.
- 12 bolsas plásticas para colgar el frasco para infusión.

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46.2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V** - Divisão Latinofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Precauciones especiales de conservación: Conservar en temperatura ambiente (entre 15° y 30°C).
Proteger de la humedad.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

LABORATORIOS IMA S.A.I.C.
Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéutica
Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina
Te.: (54-11) 4551-5109

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP
CNPJ n° 44.734.671/0001-51 - Industria Brasileira


anmat
FERNANDES Alejandra Isabe
CUIL 27225196435

Unidade I - Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13974-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 Unidade III - Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05063-011 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 Unidade IV - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nacional - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
 Edifício Valério - Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
 Unidade V - Divisão Latinofarma - Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 10 de 10


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 10 de 10

PROYECTO PROSPECTO PROFESIONAL

DANTROLENO CRISTÁLIA

POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Página 1 de 11

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V** - Divisão Latnofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 1 de 11

PROYECTO PROSPECTO PROFESIONAL

**DANTROLENO CRISTÁLIA
DANTROLENO SÓDICO 20 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Industria Brasileña

Venta bajo receta médica

DANTROLENO CRISTÁLIA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado contiene:

Dantroleno sódico (como hemieptahidrato).....20 mg
Excipientes: Manitol, Hidróxido de sodio para ajuste de pH, c.s.p.

Cada frasco ampolla con solvente contiene:

Agua estéril para inyectables60 mL

1. INDICACIONES

Polvo liofilizado - vía intravenosa

Está indicado conjuntamente con medidas de soporte apropiado, para el monitoreo del hipermetabolismo fulminante del músculo esquelético, característico de la crisis de hipertermia maligna en pacientes de todas las edades. Debe ser administrado por infusión intravenosa continua así que la reacción de la hipertemia maligna sea reconocida (ex. Taquicardia, desaturación venosa central, hipercarbia, acidosis metabólica, rigidez muscular esquelética, aumento de la utilización de dióxido de carbono en la anestesia, cianosis, manchas en la piel y fiebre). DANTROLENO CRISTÁLIA intravenoso es también indicado en el prequirúrgico y a veces en el post quirúrgico, para prevenir o atenuar el desarrollo de signos clínicos y alteraciones de laboratorio por hipertermia maligna en pacientes tratados susceptibles a hipertermia maligna.

2. INFORMACIÓN TÉCNICA:

En preparaciones del nervio muscular aislado, el dantroleno sódico produce relajamiento por afectar la respuesta contráctil del músculo esquelético en el sitio sobre la unión mioneural, directamente sobre el propio músculo.

En el músculo esquelético, el dantroleno sódico disocia el ciclo excitación contracción, probablemente por interferir en la liberación de Ca⁺⁺ del retículo sarcoplasmático. Este efecto parece ser más pronunciado en las fibras musculares rápidas que en las lentas, pero generalmente afecta a ambas. Produce en el SNC atontamiento, vértigo y debilidad generalizadas. Sin embargo el dantroleno sódico no parece afectar directamente el SNC. El alcance de su efecto es desconocido. La absorción del dantroleno sódico después de la administración oral en humanos es incompleta y lenta, pero consistente y son obtenidos niveles sanguíneos relacionados con la dosis. La duración y la intensidad de la relajación muscular esquelética observadas están en relación a la dosis y de los niveles sanguíneos.

Página 2 de 11

- Unidade I - Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III - Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV - Rod. SP 147, Km 46.2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério - Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma - Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 2 de 11

La vida media biológica de dantroleno sódico en adultos es de 8,7 horas después de una dosis de 100 mg. Fueron determinadas las vías metabólicas específicas en la degradación y eliminación de dantroleno sódico en humanos. Los datos metabólicos son similares en adultos y niños. Además del compuesto base dantroleno, que es encontrado en cantidades mensurables en la sangre y orina, los metabolitos más encontrados en los fluidos corporales son los análogos 5-hidróxido y acetamida. Otro metabolito con una estructura desconocida parece ser eliminado posteriormente. El dantroleno sódico puede también sufrir hidrólisis y subsecuente oxidación formando el ácido nitrofenilfuroico. Visto que el dantroleno es probablemente metabolizado por enzimas microsomales hepáticas, es posible el aumento de su metabolismo por otras drogas. Entretanto ni el fenobarbital ni el diazepam parecen afectar su metabolismo. Existe experiencia clínica limitada con la administración de dantroleno oral en pacientes susceptibles a hipertermia maligna, comparados con la experiencia clínica en el uso de dantroleno sódico intravenoso para el tratamiento de hipertermia maligna. La administración de la dosis profiláctica recomendada de dantroleno sódico intravenoso para hipertermia maligna, en porcinos, atenuará o prevendrá el desarrollo de los signos de hipertermia maligna de manera dependiente de la dosis administrada de dantroleno y de la intensidad de los estímulos desencadenantes de la hipertermia maligna.

La experiencia clínica limitada con la administración de dantroleno oral en pacientes susceptibles a la hipertermia maligna, cuando combinados con la experiencia clínica en el uso de dantroleno sódico intravenoso para el tratamiento de la hipertermia maligna, y datos derivados de los experimentos con el modelo animal citado, sugieren que el dantroleno oral también atenuará o prevendrá el desarrollo de los signos de hipertermia maligna en humanos, en tanto que las practicas comúnmente realizadas en el monitoreo de tales pacientes sean seguidas; el dantroleno intravenoso debe también estar disponible para el uso, en el caso de que aparezcan signos de hipertermia maligna.

En el Síndrome de Hipertermia Maligna inducido por anestesia hay evidencia de una anomalía intrínseca del tejido muscular esquelético. En humanos afectados, fue observado que agentes desencadenantes, como los anestésicos generales y agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes, producen una variación dentro de la célula que resulta en elevación de calcio mioplásmico. Este calcio mioplásmico elevado activa el proceso catabólico celular agudo que desencadena en hipertermia maligna.

Hay hipótesis de que la adición de dantroleno sódico en la célula muscular donde se desencadena la hipertermia maligna, restablece un nivel normal de calcio ionizado en el mioplasma. La inhibición de la liberación del calcio del retículo sarcoplasmático por dantroleno restablece el equilibrio de calcio mioplasmático, aumentando el porcentaje de calcio ligado. De esa forma, las variaciones fisiológicas, metabólicas y bioquímicas, asociadas con la crisis de hipertermia maligna, pueden ser revertidas o atenuadas.

Cuando el dantroleno sódico intravenoso es administrado como se indica, todas las concentraciones de sangre permanecen próximas al nivel del estado de equilibrio por 3 o más horas luego de completada la infusión. La experiencia clínica mostró que los signos vitales anticipados y/o cambios gaseosos en la sangre, características de hipertermia maligna, pueden aparecer durante o después de la anestesia y cirugía a pesar del uso profiláctico de dantroleno sódico y el seguimiento de las prácticas actualmente aceptadas en el monitoreo del paciente.

Esas señales son compatibles con la hipertermia maligna atenuada y responden a la administración de dantroleno sódico intravenoso.

La administración de la dosis profiláctica recomendada de dantroleno sódico intravenoso en pacientes voluntarios saludables, no fue asociada con variaciones cardiovasculares clínicamente significativas.

Cantidades significativas de dantroleno sódico están ligadas a las proteínas plasmáticas, la mayoría albúmina, siendo esta ligación rápidamente reversible.

Página 3 de 11

- Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV – Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 3 de 11

La depresión cardiopulmonar no fue observada en el síndrome de hipertermia maligna en porcinos, después de la administración de 7,5 mg/Kg de dantroleno sódico intravenoso. Esto es dos veces la cantidad necesaria para maximizar la disminución de la respuesta nerviosa para una simple estimulación del nervio supra maximal periférico (95%). Un efecto depresivo, inconsciente, sobre los músculos lisos gastrointestinales, fueron observados en altas dosis.

3. CONTRAINDICACIONES:

En caso de hipersensibilidad (alergia) al dantroleno sódico o a cualquier componente de la formulación.

El dantroleno sódico no debe ser administrado a pacientes que están amamantando.

Embarazo – Categoría C: medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin orientación médica.

4. PRECAUCIONES:

El dantroleno sódico debe ser usado con precaución en pacientes con función pulmonar disminuida, especialmente en aquellos con dolencia pulmonar obstructiva y en los pacientes con función cardíaca gravemente disminuida, debido a dolencia del miocardio.

También debe ser usado con precaución en los pacientes con antecedentes de hepatopatías o cualquier disfunción hepática.

El dantroleno sódico altera las habilidades mentales y físicas como operar máquinas y manejar automóviles. Debe tenerse precaución también cuando es administrado concomitantemente con agentes tranquilizantes.

El dantroleno provoca reacciones de fotosensibilidad: los pacientes deben ser prevenidos para que no se expongan al sol durante el tratamiento.

Es importante reconocer que pueden ocurrir durante la terapia desórdenes hepáticos, pudiendo ser fatal o no, de tipo idiosincrásico o hipersensible.

En el inicio de la terapia con DANTROLENO CRISTÁLIA es aconsejable realizar estudios de función hepática (SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total) para establecer una línea de base o para establecer si hay presencia de hepatopatías. Si las anomalías hepáticas de la línea de base fueran confirmadas, queda claro que el potencial hepatotóxico de dantroleno puede aumentar, igualmente el potencial no ha sido establecido todavía.

Los estudios de función hepática deben ser realizados a intervalos apropiados durante la terapia con dantroleno. Si tales estudios revelan valores anormales, la terapia debe ser interrumpida. Únicamente cuando los beneficios del medicamento fueran de mayor importancia es que la terapia debe ser re instituida. Algunos pacientes revelaron retorno de los valores de laboratorio normales en la continuación de la terapia, en tanto que otros no. Si los síntomas fueran compatibles con la hepatitis, acompañados de anormalidades en las pruebas de la función hepática, o apareciera ictericia, la terapia debe ser suspendida.

Si esos síntomas fueran causados por dantroleno, tienden a la reversión cuando la administración es discontinuada. La terapia fue reconstituida en pacientes que desarrollaron evidencias de daño hepatocelular clínico y/o de laboratorio. Si la reconstitución de la terapia se lleva a cabo, debe ser únicamente en pacientes realmente necesitados de dantroleno y solamente después que las anormalidades y los síntomas de laboratorio previos hayan sido aclarados.

El paciente debe ser hospitalizado y el medicamento reiniciado en dosis muy pequeñas y aumentadas gradualmente. El monitoreo de laboratorio debe ser frecuente y el medicamento debe

Página 4 de 11

- Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV – Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 4 de 11

ser inmediatamente suspendida se ocurriese cualquier reincidencia de hepatopatía. Algunos pacientes reaccionan con signos extraños de hepatopatía con la administración de dosis variadas, en tanto que otros no.

DANTROLENO CRISTÁLIA debe ser utilizado con particular precaución en mujeres y en pacientes con más de 35 años de edad, visto que parece ser mayor la relación medicamento-inducción, potencialmente fatal, de dolencia hepatocelular en esos grupos.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad y Disminución de la Fertilidad:

La seguridad de dantroleno a largo plazo en humanos no fue establecida. Estudios crónicos en ratas, perros y monos en dosis mayores que 30mg/kg/día mostraron aumento o pérdida de peso, y signos de hepatopatía y, posible oclusión de la nefropatía, todas las cuales fueron reversibles luego de la interrupción del tratamiento. Ratas Hembras Sprague-Dawley alimentadas con dantroleno sódico durante 18 meses con niveles de dosis de 15, 30 y 60 mg/kg/día mostraron un aumento en la incidencia de tumores mamarios benignos y malignos comparados con controles paralelos y en la dosis más alta, también un aumento en los linfogliomas y angiosarcomas hepáticos. Esos efectos fueron vistos en estudios de 2 años y medio en 344 ratas Sprague-Dawley o Fischer o en estudios de dos años y medio en ratones de la cepa HaM/ICR. La carcinogenicidad en humanos no puede ser completamente excluida, por lo tanto ese posible riesgo de la administración crónica debe ser considerado en relación al riesgo-beneficio de la droga para el paciente.

EMBARAZO - Categoría C:

La seguridad del dantroleno para el uso en pacientes que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas no fue establecida.

Dantroleno sódico no debe ser administrado a las pacientes que están amamantando.

El dantroleno sódico debe ser administrado durante el embarazo únicamente si la reacción riesgo-beneficio en el feto fuera justificada.

En un estudio no controlado, fueron administrados 100mg/día de dantroleno sódico oral a pacientes en el final de la gestación.

dantroleno sódico atraviesa rápidamente la placenta, con los niveles materno y fetal aproximadamente iguales, los niveles en el recién nacido caen aproximadamente en 50%/día, durante dos días, antes de declinar totalmente. Ningún efecto adverso respiratorio y neuromuscular fue detectado en bajas dosis. Son necesarios más datos, con dosis más altas, antes que pueda llegarse a conclusiones más definitivas.

USO PEDIÁTRICO:

La seguridad de dantroleno a largo plazo en niños con menos de 5 años de edad no fue establecida. Debido a la posibilidad de que los efectos adversos pueden hacerse aparentes recién después de algunos años, la consideración de riesgo beneficio para el uso a largo plazo de dantroleno sódico es particularmente importante en los pacientes pediátricos.

Visto que el efecto del estado de la dolencia y de otras drogas en las consecuencias del dantroleno sódico sobre la debilidad muscular esquelética, incluyendo posible depresión respiratoria, no pueden ser previstas, los pacientes que reciben dantroleno sódico intravenoso, en el pre quirúrgico, deben tener los signos vitales monitoreados.

Si los pacientes son susceptibles a la hipertermia maligna y son tratados con dantroleno sódico intravenoso, u oral, en el pre quirúrgico, la preparación anestésica debe además seguir un patrón para la hipertermia maligna, incluyendo evitar agentes desencadenantes conocidos. Debe haber monitoreo de los signos clínicos y metabólicos de la hipertermia maligna para que pueda haber atenuación, y si es posible prevención de la misma.

Página 5 de 11

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** – Rod. SP 147, Km 46.2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V** - Divisão Latnofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 5 de 11

Esos signos generalmente llevan a la administración de dantroleno sódico intravenoso adicional. Debe tenerse cuidado para el extravasamiento de dantroleno sódico en los tejidos circundantes debido al alto pH de la formulación intravenosa.

Cuando el manitol es usado para la prevención o tratamiento de complicaciones renales de la hipertermia maligna tardía, deben ser tenidos en consideración los 3g de manitol necesarios para disolver 20 mg de dantroleno sódico intravenoso.

Basados en los datos de voluntarios humanos, es aconsejable informar a los pacientes que reciben dantroleno sódico intravenoso que en el post quirúrgico, la fuerza de contracción es disminuida y ocurre debilidad de los músculos de las piernas, especialmente al descender escaleras. También pueden ser observados síntomas como temor a la luz. Visto que estos síntomas pueden persistir por más de 48 horas, los pacientes no deben conducir automóviles o realizar cualquier actividad peligrosa en ese periodo.

La precaución es también indicada durante las comidas por el hecho de que fueron observadas dificultades para masticar e ingerir alimentos

5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Como una interacción definitiva de la droga con estrógenos no está definitivamente establecida, debe tenerse precaución cuando las dos drogas son administradas conjuntamente. La hepatotoxicidad ocurre más frecuentemente en mujeres con más de 35 años de edad recibiendo estrógenos concomitantemente.

Existen raros relatos de depresión del miocárdio e hipercalemia en pacientes tratados simultáneamente con verapamil (bloqueador de canales de calcio) y dantroleno sódico. La combinación de dosis terapéuticas de dantroleno sódico y verapamil en porcinos anestesiados con halotano/ α -cloralosa, resulto en fibrilación ventricular y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia aumentada. Hasta que la relevancia de esos datos para humanos sea establecida, la combinación de dantroleno sódico y verapamil (bloqueador de canales de calcio) no es recomendada durante el monitoreo de la hipertermia maligna.

Administración de dantroleno sódico puede potencializar los efectos de los relajantes musculares no-despolarizantes, como vecuronio.

El uso de dantroleno sódico intravenoso en el monitoreo de la crisis de hipertermia maligna no sustituye las medidas de soporte previamente conocidas. Esas medidas deben ser individualizadas, pero generalmente es necesario interrumpir la administración de los agentes desencadenantes, observar la necesidad de aumento de oxígeno cuando sea necesario, monitorear la acidosis metabólica, instituir el enfriamiento cuando sea necesario, monitorear la excreción urinaria y el equilibrio electrolítico.

Dantroleno sódico es metabolizado en el hígado y es teóricamente posible que su metabolismo pueda ser aumentado por drogas conocidas que inducen las enzimas microsomales hepáticas. Ni el fenobarbital, ni el diazepam, parecen afectar su metabolismo. La ligazón con las proteínas plasmáticas no es alterada significativamente por el diazepam, difenilhidatoína o fenilbutazona. Esa ligazón es reducida por la warfarina y clofibrato y aumentada por la tolbutamida.

Se debe tener precaución también cuando se administra concomitantemente con agentes tranquilizantes pues puede intensificar los efectos adversos del dantroleno sódico.

6. REACCIONES ADVERSAS / COLATERALES:

Página 6 de 11

- Unidade I - Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III - Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério - Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma - Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 6 de 11

Han sido observadas ocasionalmente muertes después de crisis de hipertermia maligna, aún cuando los pacientes son tratados con dantroleno sódico intravenoso. La incidencia no ha sido aún establecida (las tasas de mortalidad por hipertermia maligna con pre-dantroleno fueron de aproximadamente 50%). La mayor parte de estas muertes ocurren por el reconocimiento y tratamiento tardíos, dosis inadecuada, ausencia de terapia de soporte, dolencias intercurrentes y/o desenvolvimiento de complicaciones como: nefritis o coagulopatía intravascular diseminada.

En algunos casos hay datos suficientes para excluir completamente la falla terapéutica de dantroleno. Existen raros relatos de fatalidad en las crisis de hipertermia maligna, aún con una respuesta inicial satisfactoria al dantroleno intravenoso, que incluye pacientes que no pueden estar desprovistos de dantroleno sódico luego del tratamiento inicial.

Las reacciones adversas que siguen están agrupadas en orden de gravedad:

Es raro el desarrollo de edema pulmonar durante el tratamiento de la crisis de hipertermia maligna, en cual el volumen de diluyente y manitol necesarios para liberar el dantroleno sódico intravenoso, posiblemente puedan contribuir.

Hay casos de tromboflebitis seguidos de la administración de dantroleno sódico intravenoso, pero los números actuales no están disponibles.

Hay casos raros de urticaria y eritema posiblemente asociados a la administración de DANTROLENO CRISTÁLIA Intravenoso. Hubo un caso de anafilaxis.

La administración intravenosa de dantroleno sódico está asociada a la pérdida de fuerza de prensión y debilidad en las piernas, somnolencia y vértigos.

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de dantroleno sódico fueran identificadas en la literatura.

Dichas reacciones son provenientes de relatos voluntarios de la población de tamaño incierto, no siendo posible estimar de forma confiable en su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al fármaco.

Reacciones adversas al medicamento están presentados de acuerdo con el sistema de clases de órganos, y listadas por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy común (> 1/10); común (> 1/100, < 1/10); poco común (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1.000); muy raro (< 1/10.000), desconocido (no puede ser estimada por los datos disponibles).

Reacción muy común (> 1/10): rubor, soñolencia, dificultad en la fala, flaqueza muscular.

Reacción común (> 1/100, < 1/10): bloqueo atrio ventricular, taquicardia, dolor en el local de aplicación, hiperpotasemia, disfagia, náuseas, hepatotoxicidad, tontura, cefalea, parada respiratoria.

Reacción desconocida (no puede ser estimada por los datos disponibles): fatiga, mal-estar, disnea, flaqueza muscular respiratoria, capacidad inspiratoria vital reducida, atonía uterina (relato de caso), opacidad de la córnea, astenia, hemorragia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, pérdida de appetite, flebitis, pericarditis.

Otras reacciones adversas: necrosis del tejido secundario a la extravasación, reacciones en el local de la inyección (dolor, eritema, edema), comúnmente debido a la extravasación.

7. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

Cuidados de conservación

Mantener el medicamento en temperatura entre 15°C y 30°C, protegido de la luz.

El tempo de vida útil es de 36 meses. No utilizar el medicamento después del plazo de validez impreso en la embalaje.

Número del lote y fecha de fabricación/validez: ver embalaje.

No use medicamento fuera del plazo de validez. Guárdelo en su envase original.

Página 7 de 11

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** – Rod. SP 147, Km 46.2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V** - Divisão Latinfarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 7 de 11

Después del preparo, mantener en temperatura entre 15°C y 30°C hasta 6 horas.

Características físicas y organolépticas:

Aspecto del polvo: polvo liofilizado naranja-amarillenta a naranja, el cual puede estar en forma de agregados quebrados.

Aspecto de la solución: solución límpida, amarilla a amarillo-anaranjado y exento de partículas extrañas.

Antes de usar, observe el aspecto del medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

8. POSOLOGÍA Y MODO DE USAR:

Una vez que la reacción de hipertermia maligna sea constatada, todos los agentes anestésicos deben ser discontinuados; se recomienda la administración de 100% de oxígeno.

DANTROLENO CRISTÁLIA IV debe ser administrado de forma intravenosa rápida y continua hasta que los síntomas cesen. La dosis efectiva para revertir la crisis es directamente dependiente del grado de susceptibilidad del paciente a la hipertermia maligna, la cantidad y el tiempo transcurrido de exposición al agente desencadenante y el tiempo transcurrido entre el establecimiento de la crisis y el inicio del tratamiento.

Reconstitución del Polvo Liofilizado

Cada frasco ampolla de **DANTROLENO CRISTÁLIA IV** debe ser reconstituido por la adición de 60 mL de agua para inyectables, sin conservantes, estéril y apirógena, y el frasco ampolla debe ser agitado hasta que la solución esté límpida.

Soluciones inyectables de glucosa 5%, cloruro de sodio 0.9% y otras soluciones ácidas NO son compatibles con el **DANTROLENO CRISTÁLIA IV** y no deben ser usadas.

El contenido del frasco-ampolla debe ser protegido de la luz directa y ser utilizado en hasta 6 horas después de la reconstitución. Las soluciones reconstituidas deben ser mantenidas en temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C.

Las soluciones reconstituidas de **DANTROLENO CRISTÁLIA IV** no deben ser transferidas, en las infusiones profilácticas, para frascos parenterales de gran volumen de vidrio, debido a la posibilidad de formación precipitado cuando está en contacto con el vidrio.

Para la infusión profiláctica, el número necesario de frascos ampolla **DANTROLENO CRISTÁLIA IV** debe ser reconstituido como ha sido indicado. El contenido de los frascos ampolla es entonces transferido para una bolsa plástica intravenosa estéril. La infusión preparada debe ser examinada en cuanto a la presencia de turbidez y/o precipitación, antes de la dispensación y administración, no utilizándose cuando ésta se confirme. Por el hecho de la estabilidad de la solución ser de 6 horas se recomienda que la infusión ser preparada inmediatamente antes de la administración.

Reconstitución usando el dispositivo Transofix®

La caja contiene 12 dispositivos Transofix®, utilizar 1 para cada frasco de solución y descartar después del uso.

Instrucciones de uso:

1. El profesional deberá estar debidamente preparado/equipado para manejar el producto;

Página 8 de 11

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-872C
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V** - Divisão Latinofarma – Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

Página 8 de 11

2. Verificar si los frascos del polvo y del diluyente están conforme especificado en el ítem "Características físicas y organolépticas".
3. Verificar si el empaque de todos los dispositivos Transofix® se encuentran intactos. Caso no esté íntegro, descartarlos.
4. Introducir con cuidado una de las puntas del Transofix® en la tapa de caucho del frasco de solvente directamente en el centro de la tapa, conforme ilustración abajo:

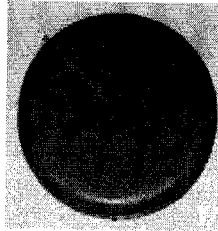
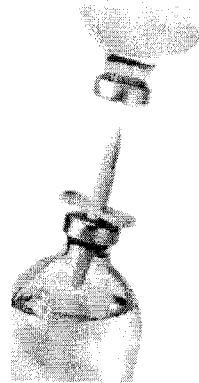


Ilustración 1. Punto correcto para perforación.

5. Después, introducir el frasco de polvo liofilizado en la otra punta del sistema Transofix® e invertir el sistema para iniciar la transferencia del solvente.

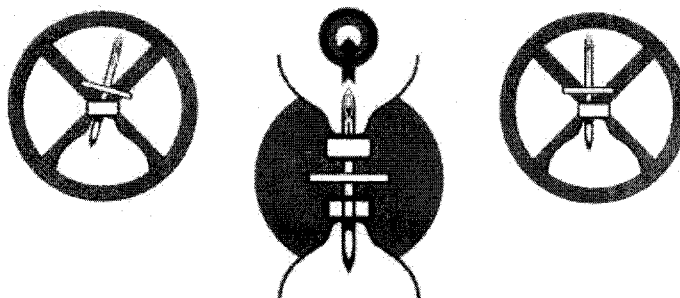


6. Esperar hasta transferencia total del solvente.
7. Esperar a disolución completa del polvo y retirar únicamente el frasco de solvente, de manera que quede el frasco de la solución resultante conectado al sistema Transofix®
8. Colocar el frasco con el sistema Transofix® dentro de la bolsa dispuesta dentro de la caja.
9. Conectar el frasco con el sistema Transofix® al sistema de infusión del paciente.
10. De ser necesario, colgar la bolsa con el frasco.

PRECAUCIÓN!

Este dispositivo de transferencia debe ser introducido, con cuidado, siempre en el centro de la respectiva tapa de caucho.

- Unid. I - Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unid. II - Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unid. III - Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unid. IV - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério - Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unid. V - Divisão Latinofarma - Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900



EL SISTEMA DE TRANSFERENCIA TRANSOFIX® ES PARA UN ÚNICO USO (EQUIPO ESTERILIZADO CON RAYOS GAMA. ESTÉRIL Y APORÓGENO). USAR ÚNICAMENTE SI EL EMPAQUE SE ENCUENTRA INTACTO. DESCARTAR DESPUÉS DE SU USO. NO ES REUTILIZABLE. UTILIZAR INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE RETIRAR DEL EMPAQUE.

9. POSOLOGIA

Adultos

• Dosis en el preoperatorio

La dosis profiláctica recomendada de DANTROLENO CRISTALIA IV es de 2,5 mg/kg, empezando aproximadamente 1-¼ horas antes de la anestesia agendada e infusa por aproximadamente 1 hora. Esta dosis debe prevenir o atenuar el apareamiento de signos clínicos y laboratoriales de hipertermia maligna, aunque todas las precauciones habituales, como evitar los agentes desencadenantes de la hipertermia maligna, sean observados.

Durante la anestesia e la cirugía puede haber indicación adicional de DANTROLENO CRISTALIA IV debido al apareamiento de signos clínicos y/o gaseosos en el sangre, de hipertermia maligna, o debido a la cirugía prolongada. Las dosis adicionales deben ser individualizadas.

• Dosis en el post operatorio

O DANTROLENO CRISTALIA IV puede ser usado en el post quirúrgico para prevención o atenuar la recurrencia de los signos de hipertermia maligna. La dosis IV de DANTROLENO CRISTALIA IV, en el periodo post operatorio, debe ser individualizada, empezando con 1 mg/kg o más, de acuerdo con la situación clínica o hasta atngir la dosis máxima de 10 mg/kg.

Niños

Los experimentos indican que la dosis de dantroleno sódico para pacientes pediátricos es la misma que la de los adultos.

Ancianos

No hay datos para evaluar las diferentes dosis-respuesta del uso de dantroleno en pacientes ancianos.

Se recomienda cautela en la titulación y monitoreo del paciente.

10. SOBREDOSIS:

La toxicidad aguda de **DANTROLENO CRISTÁLIA** no fue determinada en animales debido al hecho de que normalmente se administra una pequeña concentración en un gran volumen. En estudios de 14 días (subagudo), la formulación de **DANTROLENO CRISTÁLIA** fue

Página 10 de 11

- Unidade I - Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III - Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Valério - Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latnofarma - Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

relativamente no tóxica en ratas en dosis de 10mg/kg/día y 20 mg/kg/día. En cuanto que 10 mg/kg/día en perros, por 14 días, mostraron una toxicidad baja; 20 mg/kg/día, por 14 días, causaron cambios hepáticos de significado biológico cuestionable.

No hay datos disponibles para definir la sintomatología de una sobredosis de **DANTROLENO CRISTÁLIA Intravenoso**. Si hubiese sospecha de sobredosis, el tratamiento es sintomático y de soporte. No se conoce el antídoto.

Expansión volemica con fluidos intravenosos debe ser considerada para evitar la posible cristalúria.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

11. PRESENTACIONES:

DANTROLENO CRISTÁLIA POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Cada caja contiene:

- 12 frascos de polvo liofilizado de Dantroleno para solución inyectable
- 12 frascos de solvente agua para inyección sin conservantes, estéril y apirógena.
- 12 conjuntos (Transofix) para transferencia de líquidos estériles.
- 12 bolsas plásticas para colgar el frasco para infusión.

Precauciones especiales de conservación: Conservar en temperatura ambiente (entre 15° y 30°C). Proteger de la humedad.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéutica

Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina

Te.: (54-11) 4551-5109

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ n° 44.734.671/0001-51 - Industria Brasileira

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



anmat
FERNANDES, Alejandra Isabel
CUIL 27225486435



anmat
Laboratorios IMA S.A.I.C.
CUIL 30503720029



Página 11 de 11

- Unidade I - Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III - Rua Santa Maria Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05503-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV - Rod. SP 147, Km 46,2 - Bairro Loteamento N.º 04 - Jundiaí/SP - CEP: 13974-632 - Tel./Fax: (19) 3813-8720
- Edifício Vatório - Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400
- Unidade V - Divisão Latinofarma - Rua Dr. Tomás Sepe, 489 - Cotia/SP - CEP: 06711-270 - Tel./Fax: (11) 4613-5900

PROYECTO ENVASE PRIMARIO

DANTROLENO CRISTALIA

POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN

INYECTABLE

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi, São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

PROYECTO ENVASE PRIMARIO

**DANTROLENO CRISTALIA
DANTROLENO SÓDICO 20 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Industria Brasileña

Venta bajo receta

DANTROLENO CRISTALIA

| | |
|--|---|
| <p>DANTROLENO CRISTALIA DANTROLENO SÓDICO 20 mg</p> <p>POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE</p> <p>Indústria Brasileña - Venta Bajo Receta LABORATORIOS IMA S.A.I.C Directora Técnica: Alejandra Fernandes - Farmacéutica Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina Te.: (54-11) 4551-5109</p> | <p>LOTE:</p> <p>FAB:</p> <p>VENCIMIENTO:</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| <p>DANTROLENO CRISTALIA DANTROLENO SÓDICO 20 mg</p> <p>POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE</p> <p>Indústria Brasileña - Venta Bajo Receta LABORATORIOS IMA S.A.I.C Directora Técnica: Alejandra Fernandes - Farmacéutica Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina Te.: (54-11) 4551-5109</p> | <p>LOTE:</p> <p>FAB:</p> <p>VENCIMIENTO:</p> |
|--|---|

**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**



**FERNANDES Alejandra Isabel
CUIL 27225186435**



**Laboratorios IMA S.A.I.C.
CUIT 30503720929
Presidencia**



- Unidade I** - R. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13074-914 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** - Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13074-914 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** - Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** - Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

PROYECTO ENVASE SECUNDARIO

DANTROLENO CRISTALIA

POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN

INYECTABLE

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

PROYECTO ENVASE SECUNDARIO

**DANTROLENO CRISTALIA
DANTROLENO SÓDICO 20 mg
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE**

Industria Brasileña

Venta bajo receta

DANTROLENO CRISTALIA

Cada frasco ampolla con polvo liofilizado contiene:

Dantroleno sódico (como heptahidrato).....20 mg
Excipientes: Manitol, Hidróxido de sodio para ajuste de pH, c.s.p.

Cada frasco ampolla con solvente contiene:

Agua estéril para inyectables60 mL

Indicaciones Terapéuticas

Es indicado, junto con medidas de soporte apropiado, para el monitoreo del hipermetabolismo fulminante del músculo esquelético, característico de la crisis de hipertermia maligna en pacientes de todas las edades. También es indicado en el periodo pre-quirúrgico e a veces en el post quirúrgico, para prevenir o atenuar el desarrollo de señales clínicas y de laboratorio de hipertermia maligna en pacientes considerados susceptibles a la misma.

Presentaciones: Caja por 12 frascos ampolla incoloro + diluyente.

LOTE

FAB:

VENCIMIENTO:

Precauciones especiales de conservación

Conservaren temperatura ambiente (entre 15° y 30°C). Proteger en la humedad.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS IMA S.A.I.C.

Directora Técnica: Alejandra Fernandes- Farmacéutica
Palpa 2862 - C1426DPB - Buenos Aires - Argentina
Te.: (54-11) 4551-5109

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Fabricado por: CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos I

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

14.734.671/0001-51 - Industria Brasileira

FERNANDES Alejandra Isabel

CUIL 27225186435

Laboratorios IMA S.A.I.C.

CUIT 30503720929

Presidencia

- Unidade I - Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13074-070 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade II - Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III - Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério - Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Página 2 de 2



20 de noviembre de 2018

DISPOSICIÓN N° 1505

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58848

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000162-17-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

DANTROLENO SODICO 20 mg COMO DANTROLENO SODICO HEMIHEPTAHIDRATO 23,75 mg -
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

654326



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

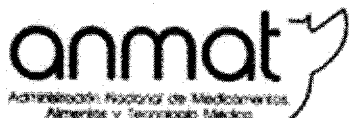
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 05 DE NOVIEMBRE DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 1505

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58848

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS IMA SAIC

N° de Legajo de la empresa: 6599

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DANTROLENO CRISTÁLIA

Nombre Genérico (IFA/s): DANTROLENO SODICO

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| DANTROLENO SODICO 20 mg COMO DANTROLENO SODICO HEMIHEPTAHIDRATO 23,75 mg |

| Excipiente (s) |
|--|
| MANITOL 3000 mg |
| HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH) |

Solventes: AGUA PARA INYECTABLE 60 ml / FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: CADA FRASCO DE POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION CONTIENE:

20 MG DE DANTROLENO SÓDICO

3000 MG DE MANITOL

HIDRÓXIDO DE SODIO C.S.P. PH 9,5

CADA FRASCO DE DILUYENTE CONTIENE:

60 ML DE AGUA PARA INYECCIÓN

Accesorios: DISPOSITIVO PARA TRANSFERENCIA CON DOBLE PUNTA DE PERFORACION

Contenido por envase secundario: CADA CAJA CONTIENE:

- 12 FRASCOS DE POLVO LIOFILIZADO DE DANTROLENO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
- 12 FRASCOS DE SOLVENTE AGUA PARA INYECCIÓN SIN CONSERVANTES,

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

ESTÉRIL Y APIRÓGENA.

- 12 CONJUNTOS (TRANSOFIX) PARA TRANSFERENCIA DE LÍQUIDOS ESTÉRILES.

- 12 BOLSAS PLÁSTICAS PARA COLGAR EL FRASCO PARA INFUSIÓN.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 6 HORAS

Forma de conservación, desde: 15° C Hasta: 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: M03CA01

Acción terapéutica: Relajante muscular central simple.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Está indicado conjuntamente con medidas de soporte apropiado, para el monitoreo del hipermetabolismo fulminante del músculo esquelético, característico de la crisis de hipertermia maligna en pacientes de todas las edades. DANTROLENO CRISTÁLIA intravenoso es también indicado en el prequirúrgico y a veces en el post quirúrgico, para prevenir o atenuar el desarrollo de signos clínicos y alteraciones de laboratorio por hipertermia maligna en pacientes tratados susceptibles a hipertermia maligna.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|---|---|--|-------------|--|
| CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA. | 9840/16 | RODOVIA ITAPIRA - LINDÓIA KM 14 - PONTE PRETA -CEP 13970-970 | - SAO PAULO | BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL) |

b)Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|---|---|--|-------------|--|
| CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA. | 9840/16 | RODOVIA ITAPIRA - LINDÓIA KM 14 - PONTE PRETA -CEP 13970-970 | - SAO PAULO | BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL) |

c)Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|---|---|--|-------------|--|
| CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA. | 9840/16 | RODOVIA ITAPIRA - LINDÓIA KM 14 - PONTE PRETA -CEP 13970-970 | - SAO PAULO | BRASIL (REPÚBLICA FEDERATIVA DEL BRASIL) |

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000162-17-9

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA