

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DANTRIUM, capsules 25 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Capsules met 25 mg dantroleennatrium.

Hulpstoffen met bekend effect:

Lactosemonohydraat en tarwezetmeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules voor oraal gebruik

DANTRIUM, capsules 25 mg zijn lichtbruin/oranje van kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dantrium is geïndiceerd voor ernstige chronische spasticiteit van skeletspieren ten gevolge van aandoeningen zoals beroerte, ruggenmergletsel, cerebrale parese en multiple sclerose bij volwassenen en kinderen ouder dan 5 jaar die 25 kg of meer wegen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Elke patiënt dient stapsgewijs getitreerd te worden totdat het gewenste individuele effect is bereikt. Voor de individuele patiënt wordt de laagste dosis, die gepaard gaat met een optimale werking, aanbevolen. Hieronder wordt een aanbevolen doseerschema weergegeven.

Volwassenen:

Dantrium dient niet sneller te worden getitreerd dan zoals aanbevolen in het onderstaande doseerschema;

Week 1:	25 mg per dag
Week 2:	25 mg tweemaal daags
Week 3:	50 mg tweemaal daags
Week 4:	50 mg driemaal daags

Zodra de optimale dosis wordt bereikt, dienen patiënten hun totale dagdosis verdeeld over 2 tot 4 individuele doses te krijgen om zo gelijkmatig mogelijke plasmaspiegels te bereiken en bijwerkingen tot een minimum te beperken.

Doses hoger dan 200 mg mogen niet toegediend worden bij langdurige therapie met Dantrium. Tijdelijk kunnen de doses geleidelijk worden verhoogd tot 400 mg per dag wanneer de patiënt drukte of stressvolle situaties verwacht. De verhoogde doses dienen als volgt te worden getitreerd:

Week 5: 75 mg driemaal daags
Week 6: 75 mg viermaal daags
Week 7: 100 mg viermaal daags

Echter, doses van meer dan 200 mg per dag mogen niet langer dan 2 maanden worden gegeven

Pediatrische patiënten:

Doseerschema voor kinderen vanaf 5 jaar (vanaf 25 kg lichaamsgewicht).

Voor de individuele patiënt wordt de laagste dosis, die gepaard gaat met een optimale werking, aanbevolen. Het aanbevolen doseer-titratieschema wordt hieronder weergegeven.

Week 1: 1 Dantrium capsule per dag
Week 2: 1 Dantrium capsule tweemaal daags
Week 3: 1 Dantrium capsule driemaal daags
Week 4: 2 Dantrium capsules tweemaal daags
Week 5: 2 Dantrium capsules driemaal daags
Week 6: 3 Dantrium capsules driemaal daags

Voor kinderen die meer dan 50 kg wegen, zie dosering voor volwassenen.
De dosis kan geleidelijk worden verhoogd tot 200 mg per dag.

Dantrium is bedoeld voor langdurige therapie.

Als er na 6-8 weken behandeling nog steeds geen therapeutisch succes is behaald, moet de therapie worden stopgezet. Aangezien er onvoldoende ervaring is met het gebruik van Dantrium bij kinderen jonger dan 5 jaar om de verdraagbaarheid te beoordelen, mag het niet bij deze leeftijdsgroep worden gebruikt.

Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Dantrium is gecontra-indiceerd;

- in geval van overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bij leveraandoeningen
- bij verminderde ademhalingsfunctie
- bij ernstige hartfunctiestoornissen als gevolg van hartziekte

- in gevallen waarbij een abnormaal verhoogde tonus is vereist teneinde beter functioneren, een rechte houding of om balans gedurende beweging te bewerkstelligen
- tijdens de zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- bij overgevoeligheid voor tarwe (anders dan coeliakie) (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dantrium moet in de volgende situaties voorzichtig worden gebruikt:

In gevallen van amyotrofe laterale sclerose of in de aanwezigheid van bulbaire verlamningsverschijnselen, omdat parese kan worden versterkt door Dantrium.

Patiënten met een hartaandoening, vooral patiënten met myocardiale schade en/of hartritmestoornissen, moeten specifiek medisch toezicht krijgen.

Dantroleen leidt tot milde tot ernstige leverschade bij ongeveer 9 van de 100.000 behandelde patiënten, bij wie het sterftecijfer 10-20% bedraagt.

Het risico op leverschade lijkt vooral te zijn verhoogd bij dagelijkse doses van meer dan 300 mg, bij langdurig gebruik, bij vrouwen, bij patiënten ouder dan 30 jaar of met een voorgeschiedenis van leverschade en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die de lever kunnen beschadigen. Leverbeschadiging kan dodelijk zijn, vooral bij oudere patiënten. Bij patiënten die lijden aan multiple sclerose lijkt het risico op ernstige leverschade verder te zijn verhoogd.

Voor het begin en tijdens de behandeling met Dantrium moeten de leverenzymen regelmatig worden gecontroleerd; met name SGOT en SGPT moeten regelmatig worden gecontroleerd. Patiënten, bij wie het risico op leverschade is verhoogd, moeten bijzonder nauwlettend worden gevolgd. Als de waarden buiten de normaalwaarden liggen of als er symptomen van leverschade optreden, moet de behandeling met Dantrium worden gestaakt.

Er zijn aanwijzingen dat bij leverschade een hoog bilirubinegehalte van het serum correleert met een ernstige progressie. Om het risico op leverschade te verminderen, moet de laagst mogelijke effectieve dantroleen dosis worden gebruikt.

Dantrium kan fotosensibilisatie veroorzaken; patiënten moeten zich daarom tijdens de behandeling beschermen tegen sterk zonlicht.

Dantrium moet niet langer worden gegeven als patiënten een pleurale of pericardiale effusie of pleuro pericarditis hebben ontwikkeld.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Bij doses van meer dan 200 mg dantroleen per dag, moet er rekening mee gehouden worden dat een toename van bijwerkingen kan worden verwacht.

Dit middel bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid gluten (uit tarwezetmeel). Het wordt beschouwd als 'glutenvrij' en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken als u coeliakie heeft.

Een capsule bevat niet meer dan 3,8 microgram gluten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige inname van CNS-depressiva (zoals benzodiazepine-achtige kalmerende middelen, antihistaminica, kalmerende middelen) en alcoholconsumptie moet worden vermeden, aangezien de bijwerkingen van Dantrium kunnen verergeren (met name het remmende effect op het centrale zenuwstelsel en verzwakking van de spieren).

Met gelijktijdige toediening van:

- oestrogenen of andere potentieel hepatotoxische stoffen, is er een verhoogd risico op leverschade.
- Dantrium en niet-depolariserende spierrelaxantia (vecuronium), kan het effect ervan worden versterkt.
- metoclopramide, kan de snelheid van de opname van dantroleen toenemen en zo leiden tot een toename van het effect en bijwerkingen van dantroleen.

Bij patiënten met een predispositie voor maligne hyperthermie die intraveneus dantroleen kregen, werd vastgesteld dat gelijktijdige toediening van calciumantagonisten en/of bètablokkers leidde tot hyperkaliëmie en hartfalen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dantroleennatrium bij zwangere vrouwen. Dantroleen passeert de placenta en kan spierhypotonie induceren, vooral in de uterus. Studies bij dieren zijn onvoldoende met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Dantrium tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd.

Borstvoeding

Dantrium is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding, omdat het actieve bestanddeel dantroleen overgaat in de moedermelk en bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen niet uitgesloten kunnen worden, vooral tijdens langdurige behandeling met Dantrium. Wanneer behandeling van zogende moeders met Dantrium noodzakelijk is, dient de borstvoeding te worden stopgezet.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van dantroleen op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij oraal gebruik van Dantrium kunnen effecten op het centrale zenuwstelsel zoals slaperigheid of verwardheid het reactievermogen zodanig veranderen dat het vermogen om actief te rijden of om gereedschappen en machines te bedienen, wordt verminderd. Dit geldt vooral bij het begin van de behandeling, bij het verhogen van de dosis en in combinatie met alcohol of andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingentabel

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Lymfoom, lymfocytair lymfoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Anemie, leukopenie, trombocytopenie, aplastische anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Anafylactische reactie, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Depressie, verwarde toestand, nervositeit, slapeloosheid
	Soms	Hallucinaties
	Niet bekend	Desoriëntatie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid, slaperigheid
	Vaak	Hoofdpijn, verstoorde spraak, epileptische aanvallen
	Soms	Dysgeusie, toegenomen parese bij amyotrofische laterale sclerose (ALS) of bij aanwezigheid van symptomen van bulbaire paralyse
	Niet bekend	Hypotonie
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornissen
	Soms	Dubbelzien, toegenomen traanvorming
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie, hartfalen, pleuropericarditis
	Vaak	Pericarditis
	Niet bekend	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Soms	Wisselende bloeddruk, flebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Respiratoire depressie, respiratoir falen
	Soms	Dyspneu
	Zeer zelden	Verstikkingsgevoel
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree

	Vaak	Abdominale krampen, misselijkheid en braken
	Soms	Obstipatie (die zich zelden ontwikkelt tot symptomen van intestinale obstructie), dysfagie, gastro-intestinale bloeding, pijn in bovenbuik, speekselhypersecretie
	Niet bekend	Dyspepsie, droge mond
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatische toxiciteit/hepatitis, geelzucht, cholestase
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag, dermatitis acneïform / acne-achtige huiduitslag / acne
	Soms	Abnormale haargroei, hyperhidrose, pruritus, fotosensibilisatie
	Zeer zelden	Urticaria, eczeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Spierzwakte
	Soms	Myalgie, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Urine-incontinentie, pollakisurie, kristalurie, hematurie, urineretentie
	Zeer zelden	Mictiestoornis
	Niet bekend	Chromaturie, nocturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Rillingen, pyrexie
	Zeer vaak	Vermoeidheid, malaise, asthenie
Onderzoeken	Vaak	Leverfunctietesten abnormaal

Bovendien zijn de volgende specifieke bijwerkingen gezien bij het gebruik van Dantrium capsules:

- Uitlokking van epileptische aanvallen, vooral bij kinderen met cerebrale parese
- Pleuropericarditis en pericardiale effusie (gepaard met eosinofilie)
- Pleurale effusie (gepaard met eosinofilie)
- Diarree (kan ernstig zijn en kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling met dantroleen noodzakelijk maken)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen die bij overdosering kunnen optreden zijn: spierzwakte, verontrustende hypotonie, gezichtsstoornissen (dubbelzien), veranderingen in het bewustzijn (lethargie, coma), vermoeidheid, duizeligheid, braken, diarree, tachycardie, hypo- of hypertensie, pruritus en schadelijke hepatotxische reacties.

Wanneer intoxicatie optreedt, moet indien mogelijk maaglavage uitgevoerd worden en moeten algemene ondersteunende maatregelen voor hart en ademhaling worden toegepast. Om de mogelijkheid van kristalurie te voorkomen moet een verdunnende oplossing intraveneus worden toegediend.

Het nut van een dialyse bij overdosering met dantroleen is niet bekend en er is geen specifiek antidotum voor overdosering met dantroleen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: direct werkende spierrelaxantia, ATC code: M03CA01

Dantroleen ontkoppelt de zenuwstimulatie en contractie in de skeletspieren, waarschijnlijk door verstoring van de calcium afgifte vanuit het sarcoplasmatisch reticulum.

De werking is selectief en heeft geen invloed op de neuromusculaire transmissie of enig meetbaar effect op membraan van de exciteerbare cel. Binnen het therapeutische dosisbereik worden gladde spieren en hartspieren over het algemeen niet beïnvloed door Dantrium. In vitro dierproeven hebben aangetoond dat effecten op gladde spieren en hartspieren kunnen optreden bij doses die ver boven het therapeutische bereik liggen; echter met tegenstrijdige resultaten, zodat er geen definitieve uitspraken kunnen worden gedaan over dergelijke effecten bij mensen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De gastro-intestinale absorptie van dantroleennatrium is ongeveer 70% en leidt tot dosisafhankelijke plasmaconcentraties. Na toediening van 25 mg dantroleennatrium 3,5 • H₂O werden piekplasmaconcentraties bereikt na 3-4 uur en waren deze 0,22 microgram/ml. De absolute biologische beschikbaarheid was gemiddeld 83,6%.

Distributie:

Dantroleen is reversibel gebonden aan plasma-albumine; als een in-vitro bindingsconstante werd een waarde van $4,3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ vastgesteld. Voor de transplacentale passage van dantroleen werd een factor 0,4 gevonden.

Biotransformatie:

Metabolisme in de lever vindt plaats via 5-hydroxylering aan de hydantoïne-ring, evenals via reductie van de nitrogroep tot de amine met daaropvolgende acetylering.

De moederstof en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nier en galwegen, waarbij de nieruitscheiding plaatsvindt in een verhouding van 79% 5-hydroxy-dantroleen, 17% acetylamino-dantroleen

en 1-4% onveranderd dantroleen. De 5-hydroxy-dantroleenmetaboliet is farmacologisch actief, terwijl acetylamino-dantroleen geen spierverslappend effect vertoont.

Eliminatie:

De renale klaring (5-OH-dantroleen) is 1,8-7,8 l/uur. De gemiddelde biologische halfwaardetijd bij volwassenen is 8,7 uur na een orale dosis van 100 mg. Bij kinderen met chronische spasticiteit werd een eliminatie halfwaardetijd van 7,3 uur gevonden.

De duur en intensiteit van het ontspannen van de skeletspieren bij patiënten is afhankelijk van de bloedspiegels.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit:

Niet-klinische gegevens voor intraveneuze toediening zijn niet beschikbaar. Na intraperitoneale toediening bedraagt de LD50 ongeveer 800 mg/kg lichaamsgewicht bij ratten (humane overeenkomende dosis 128 mg/kg) en na orale toediening bedraagt de LD50 ongeveer 3 g/kg bij pasgeboren ratten (humane overeenkomende dosis 480 mg/kg). Na orale toediening aan volwassen dieren konden geen LD50-waarden worden vastgesteld, omdat er geen mortaliteit was.

Bij subacute intraveneuze toediening van dantroleen in doses tot 20 mg/kg/dag waren de enige waarnemingen een verminderde toename van het lichaamsgewicht bij ratten (humane overeenkomende dosis 3,2 mg/kg) en leververanderingen bij honden (humane overeenkomende dosis 10,8 mg/kg).

Chronische toxiciteit:

In chronische toxiciteitstudies heeft bij ratten, honden en apen de orale toediening van >30 mg/kg/dag (humane overeenkomende dosis respectievelijk 4,8 mg/kg, 16,2 mg/kg en 9,6 mg/kg) gedurende 12 maanden geleid tot een vermindering van de groei of een toename van het lichaamsgewicht. Er werden hepatotoxische effecten en mogelijk obstructieve uropathie waargenomen, die reversibel waren.

Mutageniciteit:

Dantroleen leverde positieve resultaten op in de Ames S. typhimurium-test, zowel in de aanwezigheid als in de afwezigheid van een lever-activerend systeem.

Carcinogeniciteit:

Dieetdoseringen van dantroleennatrium bij ratten met doses tot 60 mg/kg/dag (humane overeenkomende dosis 9,6 mg/kg) gedurende 18 maanden resulteerden in een toename van goedaardige leverlymfatische neoplasmata, verhoogde leverlymfangiomen en leverangiosarcomen, en alleen bij vrouwen in een toename van borsttumoren.

De relevantie van deze gegevens voor het klinisch gebruik van dantroleen is niet bekend.

Reproductietoxiciteit:

Bij mannelijke en vrouwelijke volwassen ratten had dantroleen tot een orale dosis van 45 mg/lichaamsgewicht/dag (humane overeenkomende dosis 7,3 mg/kg/dag) geen nadelige gevolgen voor de vruchtbaarheid of het algemene voortplantingsvermogen. Toediening van dantroleen aan zwangere ratten (bij 20 mg/kg/dag of meer; humane overeenkomende dosis 3,2 mg/kg/dag) en konijnen (45 mg/kg/dag; humane overeenkomende dosis 14,5 mg/kg/dag) leidde tot verhoogde vorming van eenzijdige of tweezijdige overtollige ribben bij de puppy's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tarwezetmeel
Talk
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat

Capsulewand:

Erytrosine (E127)
IJzeroxide
Titaandioxide (E171)
Gelatine.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De capsules bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dantrium, capsules van 25 mg zijn verpakt in PVC/Aluminium blisterverpakkingen en zijn beschikbaar in dozen met 100 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 06978

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juni 1977

Datum van laatste verlenging: 27 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 3, 4.3, 4.4, 6.1, 6.3, 6.4 en 6.5: 17 december 2021.