

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr **DANTRIUM[®] en capsules**

Capsules de dantrolène sodique, Norme-fabricant

25 mg & 100 mg

Décontractant du muscle strié

JHP Pharmaceuticals, LLC
Parsippany, NJ 07054, USA
Distribué par: Methapharm Inc.
Brantford, Ontario, N3S 7X6

Date de révision :
le 18 mars 2009

N° de contrôle : 123280

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RÉSUMÉ DES INFORMATIONS RELATIVES AU PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	8
SURDOSAGE	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	9
STABILITÉ ET CONSERVATION	10
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	10
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	11
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	11
ESSAIS CLINIQUES	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	11
TOXICOLOGIE	12
RÉFÉRENCES	15
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	18

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

^{Pr}Dantrium[®] en capsules

Capsules de dantrolène sodique, Norme-fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES INFORMATIONS RELATIVES AU PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Dosage	Ingrédients non médicamenteux ayant un effet clinique reconnu
orale	Capsules de 25 mg et 100 mg	Lactose <i>Pour la liste complète, voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Dantrium est indiqué pour :

- maîtriser les manifestations de spasticité chronique du muscle strié imputables à des lésions de la moelle épinière, la paralysie par encéphalopathie, la sclérose en plaques, ou l'apoplexie, où la spasticité diminue l'utilisation fonctionnelle de l'activité motrice résiduelle.
- avant une chirurgie, comme mesure préventive, chez les malades susceptibles de souffrir d'hyperthermie maligne
- suite à une crise d'hyperthermie maligne, comme contrôle ultérieur, chez les patients dont l'état a été stabilisé à l'aide du produit intraveineux. (Pour de plus amples renseignements, voir la section Posologie et administration dans la monographie du Dantrium intraveineux.)

Dantrium n'est pas indiqué pour soulager les spasmes du muscle strié provoqués par les troubles rhumatismaux.

CONTRE-INDICATIONS

Dantrium est contre-indiqué pour :

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa formulation ou tout autre composant du contenant. Pour obtenir la liste complète de ces ingrédients, voir les sections FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- Cas dans lesquels la spasticité est nécessaire pour maintenir le fonctionnement. La spasticité des muscles striés, sans activité volitive convenable (activité motrice résiduelle) peut se révéler utile dans des programmes de rééducation visant à maintenir la posture verticale et l'équilibre du patient, ainsi qu'à aider son comportement locomoteur. La diminution de cette spasticité provoquerait une réduction de la fonction plutôt que son amélioration.
- Les patients ayant des troubles respiratoires, particulièrement ceux ayant une maladie respiratoire obstructive.
- Les patients ayant une maladie hépatique active, telle qu'une hépatite ou une cirrhose.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Hépatotoxicité

Étant donné les risques d'hépatotoxicité et d'hépatite symptomatique provoqués par le Dantrium (dantrolène sodique), on ne doit pas l'employer dans des conditions autres que celles recommandées. Les risques de lésion hépatique se rencontrent surtout chez les femmes, chez les patients de plus de 30 ans, les patients qui prennent d'autre(s) médicament(s), et les patients qui reçoivent des thérapies hépatotoxiques concomitantes. Le Dantrium peut exacerber un dérangement hépatique préexistant. Donc, avant et pendant le traitement, l'emploi du Dantrium doit être accompagné d'une évaluation et d'une surveillance adéquates des fonctions hépatiques de même que d'un relevé fréquent de la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (sgot) et de la transaminase glutamique pyruvique sérique (sgpt) dans le sérum sanguin. Une période d'essai est recommandée, et si après 45 jours il n'y a aucune amélioration évidente, le traitement au Dantrium devrait être interrompu. La plus faible dose qui soit efficace pour chaque patient devrait être prescrite.

Cancérogénicité

Le dantrolène sodique est responsable d'une faible activité cancérigène chez les rats. Ainsi, on ne peut écarter la possibilité d'une activité cancérigène chez l'homme (voir **Carcinogénèse et Mutagenèse**).

Cardiovasculaires

Utiliser le Dantrium avec prudence chez les patients dont les fonctions myocardiques sont dérégulées.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de toxicité chez les animaux ont établi que le dantrolène sodique est responsable d'une faible activité cancérigène chez le rat (voir **PARTIE II, TOXICOLOGIE**). Compte tenu des résultats obtenus chez les animaux, on ne peut écarter la possibilité d'une activité

cancérogène chez l'homme. Il faut donc évaluer les avantages potentiels du médicament et les risques que son usage est susceptible d'entraîner pour chaque patient. Il faut tenir compte de la réaction du patient à d'autres médicaments et des résultats obtenus après un traitement d'essai au Dantrium, tel que recommandé ci-dessus (voir **Mises en garde et précautions importantes**). Dans l'évaluation des risques acceptables, il faut aussi tenir compte de l'âge du patient, du degré d'invalidité et de l'espérance de vie. L'innocuité à long terme du Dantrium n'a pas encore été établie.

Conduite et utilisation d'appareil de manœuvre

Le dantrolène cause étourdissement, somnolence et faiblesse; l'alcool et autres médicaments agissant sur le système nerveux central peuvent intensifier cet effet. On doit recommander aux patients de ne pas conduire de véhicule automobile et de ne pas accomplir de tâches nécessitant que son jugement ou sa coordination ne soient pas altérés au cours de la première semaine de traitement au Dantrium.

Hépatiques / Biliaires / Pancréatiques

Des hépatites mortelles et non mortelles se sont produites à certaines doses. On a rapporté beaucoup moins de cas chez les patients prenant jusqu'à 400 mg par jour que chez ceux à 800 mg et plus par jour. Même l'administration des plus fortes doses par courtes intermittences augmentait d'une façon marquée le risque de lésion hépatique grave. L'hépatite vraie se manifestait plus fréquemment après deux mois de traitement. Des rapports spontanés suggèrent aussi une proportion plus élevée de manifestations hépatiques avec résultat mortel chez les patients âgés.

On a observé des troubles hépatiques, comme l'ont démontré les taux élevés d'enzymes hépatiques dans le sérum sanguin chez un certain nombre de patients qui avaient été traités au Dantrium pendant moins de 60 jours.

On doit indiquer aux patients de contacter leur médecin si des signes ou symptômes d'hépatotoxicité (par exemple, fèces décolorées, prurit généralisé, jaunisse, anorexie, nausée, vomissement) surviennent durant le traitement. Si la surveillance révèle une fonction anormale du foie ou en cas de signes ou symptômes d'hépatotoxicité au cours du traitement, l'administration de dantrolène doit être interrompue.

Si une décision est prise de recommencer le traitement après le rétablissement suite à une dysfonction hépatique, la fonction du foie doit être surveillée et le traitement doit être interrompu si des valeurs anormales sont observées.

Voir **Mises en garde et précautions importantes**.

Musculo-squelettiques

Bien que la faiblesse subjective attribuable au Dantrium soit habituellement temporaire, certains patients se sentent excessivement faibles tant que dure le traitement au Dantrium. Il se peut alors que ces patients ne puissent manipuler les dispositifs de rééducation tels que fauteuils roulants,

béquilles, orthèses, déambulateurs ou cannes. Il faut surveiller avec soin les patients qui utilisent ces dispositifs. Le traitement au Dantrium devrait être interrompu si la faiblesse persiste et gêne le recours à un dispositif de rééducation.

Respiratoires

Utiliser le Dantrium avec prudence chez les patients dont les fonctions respiratoires sont dérégulées.

Sensations spéciales

La possibilité d'un croisement de sensibilité existe avec les composés dont la structure chimique est similaire; cependant, lors des nombreux essais cliniques, de telles réactions ne furent pas relevées.

Cutanées

Bien qu'au cours des essais cliniques du Dantrium la photosensibilisation n'ait pas constitué un problème, il se peut que chez certains patients, le médicament provoque une réaction phototoxique.

Populations particulières

Utilisation au cours de la grossesse : La sécurité du Dantrium chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir n'a pas été établie; chez ces patientes, on ne doit l'utiliser qu'après avoir bien évalué ses avantages potentiels et les risques éventuels pour la mère et l'enfant. Le dantrolène traverse le placenta.

Utilisation au cours de l'allaitement : Dantrium ne devrait pas être utilisé chez les mères qui allaitent. Le dantrolène a été détecté dans le lait maternel.

Utilisation chez l'enfant : Compte tenu des **Mises en garde et précautions importantes**, il est particulièrement important d'évaluer les risques avant d'utiliser le Dantrium chez les enfants. L'expérience acquise quant à son utilisation chez les jeunes enfants (de moins de 5 ans) étant insuffisante, le médicament n'est habituellement pas recommandé pour ce groupe d'âge.

Tests en laboratoire et de contrôle

Les tests de fonctions hépatiques doivent être effectués avant et pendant le traitement et à intervalles réguliers. (Voir **Mises en garde et précautions importantes**)

Dans les traitements à long terme, des évaluations tant cliniques qu'en laboratoire des systèmes organiques, y compris des études hématopoïétiques et rénales, devraient être effectuées de temps en temps.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires les plus fréquents sont : somnolence, faiblesse, étourdissement, malaise, fatigue et diarrhée. Ces effets secondaires étaient habituellement passagers et peuvent être évités en recourant à de faibles doses de départ et en augmentant graduellement jusqu'aux doses maximales. La diarrhée peut être suffisamment grave pour justifier la suppression temporaire ou éventuellement permanente du médicament.

Les réactions les moins fréquentes sont classées par systèmes :

Cardio-vasculaire : tachycardie, tension artérielle erratique, phlébite, exacerbation d'insuffisance cardiaque.

Gastro-intestinal : constipation, progressant rarement aux signes d'occlusion intestinale, douleur abdominale, anorexie, irritation et saignements gastriques, crampes abdominales, déglutition difficile et nausée, avec ou sans vomissement.

Hépto-biliaire : perturbations des tests de la fonction hépatique, hépatotoxicité et troubles hépatiques (voir **Mises en garde et précautions**).

Respiratoire : dépression respiratoire.

SNC : troubles de la parole et de la vue, crise d'épilepsie, mal de tête, vertige, altérations du goût, dépression mentale, confusion, nervosité, diplopie et insomnie.

Uro-génital : fréquence urinaire accrue, cristallurie, érection difficile, incontinence urinaire et/ou incontinence nocturne, miction difficile et/ou rétention urinaire.

Musculo-squelettique : myalgie, mal de dos.

Tégumentaire : éruption semblable à l'acné, prurit, urticaire, éruption d'eczéma, hyperactivité du système pileux, transpiration, éruptions cutanées.

Hypersensibilité : épanchement pleural accompagné d'une péricardite ou avec éosinophilie associée.

Autres : frissons, fièvre, larmoiement excessif, sensation de suffocation.

Résultats hématologiques et de biochimie clinique anormaux

On a observé des modifications de la fonction hépatique attribuables au Dantrium. Il est donc recommandé de faire des tests de la fonction hépatique avant et durant le traitement (voir **Mises en garde et précautions**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

L'effet des relaxants musculaires non-dépolarisants peut être rendu possible chez les patients auxquels le dantrolène a été administré.

Bien que les effets pharmacologiques premiers du Dantrium s'exercent directement sur le muscle squelettique, un effet apparent temporaire sur le SNC peut également se manifester. Ainsi, il faut être vigilant dans l'administration concomitante d'agents tranquillisants.

L'hyperkaliémie et la dépression myocardique ont été observées chez les patients, susceptibles de souffrir d'hyperthermie maligne paraesthésique, qui reçoivent le dantrolène par moyen intraveineux et des inhibiteurs de canaux de calcium concomitants.

Interactions médicament-phytothérapie

Aucune interaction avec des produits phytothérapeutiques n'a été décelée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations pour la prise du médicament

- Afin d'obtenir un résultat optimal, il est important de bien calculer et d'individualiser les doses. On doit viser à trouver la dose la plus faible pouvant obtenir le maximum de résultats. On devrait mettre fin au traitement avec Dantrium si les effets bienfaisants ne se font pas sentir en moins de 45 jours en raison de la possibilité de lésions hépatiques suite à un emploi prolongé (voir **Mises en garde et précautions importantes**).
- Avant de recourir au Dantrium, il faut tenir compte de la réaction potentielle au traitement. Le but thérapeutique d'un traitement au Dantrium devrait être de réduire suffisamment la spasticité pour permettre une activité quotidienne qui ne pourrait être obtenue autrement. Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE pour les zones possibles de réactions.
- Il est important de se fixer un **but thérapeutique** (retrouver et maintenir une fonction spécifique telle que : programme d'exercices thérapeutiques, utilisation d'orthèses, déplacements, etc.) avant de débiter un traitement au Dantrium. Augmenter les doses jusqu'à atteindre l'amélioration maximale de fonctionnement espérée, dépendamment de sa cause. Il n'est pas indiqué d'augmenter au-delà de cette dose.

Posologie recommandée et adaptation posologique

Adultes : La dose de départ devrait être de 25 mg une fois par jour; augmenter à 25 mg deux, trois ou quatre fois par jour, puis par augmentations de 25 mg jusqu'à 100 mg deux, trois ou quatre fois par jour, si nécessaire. Il est très rare que les doses plus élevées soient nécessaires

puisque pour la plupart des patients, une dose de 400 mg par jour ou moins suffit. Chaque niveau de dosage devrait être maintenu pendant 4 à 7 jours, suivant la tolérance du patient, et ne devrait être augmenté que si le but thérapeutique n'est pas atteint.

Il ne faut pas dépasser la dose à laquelle le patient obtenait le maximum de bénéfice sans effets indésirables. On peut même avoir à la ramener à ce niveau-là.

Enfants : L'approche devrait être semblable, la dose de départ étant de 0,5 mg/kg de poids corporel, deux fois par jour; on augmente ensuite à 0,5 mg/kg trois ou quatre fois par jour, puis par hausses de 0,5 mg/kg jusqu'à 3,0 mg/kg deux, trois ou quatre fois par jour, si nécessaire. On ne devrait jamais utiliser des doses de plus de 100 mg quatre fois par jour chez les enfants. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Oubli d'une prise

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose de Dantrium, celle-ci doit être administrée dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de l'administration suivante, sautez la prise oubliée et revenez au programme d'administration régulier. Ne pas prendre de double dose.

SURDOSAGE

Symptômes et Signes

On ne connaît pas un groupe de symptômes avec un surdosage prononcé. Les symptômes qui peuvent survenir comprennent une faiblesse musculaire, des modifications dans l'état de sensibilisation (par exemple léthargie, coma), le vomissement et la diarrhée, mais ne sont pas limités à ces cas.

On a signalé le cas d'un seul patient souffrant depuis 18 ans de sclérose en plaques et qui a absorbé 1600 mg de Dantrium par jour, pendant 13 jours (soit un total de 20 800 mg). Sauf une légère impression de faiblesse et de mollesse, le patient ne semblait souffrir d'aucune manifestation clinique de surdosage. L'indice de fonctionnement du foie s'éleva temporairement bien que le patient ne souffrît pas de la jaunisse.

Prise en charge recommandée

En cas de surdosage massif, on doit recourir à des mesures générales de soutien ainsi qu'à un lavage gastrique immédiat. Des liquides en assez grande quantité devraient être administrés par voie intraveineuse afin d'éviter la cristallurie. Il faut maintenir les voies respiratoires dégagées et avoir à sa disposition un appareil de réanimation artificielle. On doit procéder à une surveillance électrocardiographique et garder le patient sous observation. Aucun traitement par dialyse n'a été signalé, aussi sa valeur en cas de surdosage au Dantrium n'est-elle pas connue.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Des relevés de la tension musculaire et de l'activité électrique, tant chez l'homme que chez l'animal, semblent indiquer que le Dantrium (dantrolène sodique) a un effet inhibitoire direct sur

le développement de la tension contractile. Des patients atteints de spasticité et traités au Dantrium ont accusé, sans modification de l'E.M.G., une diminution de 40 à 70 % de la tension des muscles striés, provoquée par une stimulation électrique directe du nerf moteur. Cette diminution de la tension contractile peut être attribuée à l'action du Dantrium au-delà de la jonction myoneurale. Il ne s'ensuit pas de paralysie totale, puisque le changement provoqué par le Dantrium dans la contractilité du muscle n'a qu'une portée limitée. La diminution de l'activité contractile témoigne de l'aptitude du Dantrium à diminuer la spasticité due à des états pathologiques, accompagnés d'un réflexe myotatique hyperactif.

Le Dantrium produit aussi des effets sur le système nerveux central qui entraînent somnolence, étourdissement et faiblesse généralisée.

Pharmacocinétique

L'absorption du Dantrium est lente; sa concentration maximale dans le sang (proportionnelle à la dose absorbée) est obtenue de 4 à 6 heures après l'absorption d'une dose orale unique. Son effet maximal se fait généralement sentir après 1½ à 3 heures, à des concentrations de 50 à 75 % de sa concentration maximale dans le plasma. D'après des analyses de sang entier et de plasma, des quantités de dantrolène légèrement plus élevées sont associées aux globules rouges plutôt qu'à la fraction plasmatique du sang. Le métabolisme est rapide et s'effectue par voie des enzymes hépatiques des microsomes. Les principaux métabolites chez l'homme sont un 5-hydroxy-analogue et un acétamino-analogue. L'excrétion par voie urinaire du Dantrium et des métabolites se fait en une phase rapide ($t_{1/2}$, de 2½ à 3 heures), suivie d'une phase plus lente s'étendant sur une période de 24 heures. Le Dantrium est aussi éliminé par excrétion biliaire.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à température ambiante (15°C – 30°C).

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Dantrium se présente sous forme de capsules de 25 mg opaques orange et marron (coiffe opaque orange et corps opaque variant de beige à marron), avec une ligne noire et la mention DANTRIUM 25 mg 0149 0030, en flacons de 100, ou de capsules de 100 mg opaques orange et marron (coiffe opaque orange et corps opaque variant de beige à marron), avec trois lignes noires et la mention DANTRIUM 100 mg 0149 0033, en flacons de 100.

Chaque capsule contient les composants inactifs suivants : encre noire comestible, gélatine, lactose, stéarate de magnésium, amidon, talc, dioxyde de titane, rouge d'oxyde de fer, jaune d'oxyde de fer.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

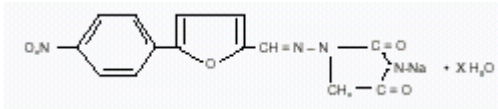
Dénomination commune : dantrolène sodique

Dénomination chimique : 1-[5-(p-nitrophényl)-furfurylidène] aminohydantoïne d'hydroxyde de sodium

Formule moléculaire : $C_{14}H_9N_4NaO_5 \cdot 3\frac{1}{2} H_2O$

Poids moléculaire : 399,29 (hydraté)
336,23 (non-hydraté)

Formule développée :



Propriétés physiques : poudre orange, légèrement soluble dans l'eau, mais à cause de sa nature légèrement acide, la solubilité augmente un peu dans une solution alcaline.

ESSAIS CLINIQUES

Dantrium a été étudié dans le traitement de patients sélectionnés touchés par une spasticité du muscle squelettique modérée à sévère résultant d'un accident vasculaire cérébral, d'un traumatisme médullaire, d'une paralysie cérébrale, de sclérose en plaques, et d'autres neuropathies. Il semble agir directement sur le muscle squelettique et s'est avéré utile quand les manifestations de spasticité telles que résistance musculaire accrue à l'étirement, clonus, gesticulation exagérée des réflexes interfèrent avec des programmes d'exercice thérapeutiques, l'utilisation d'appareillage orthodontique, les manœuvres de transfert, l'équilibration, l'ambulation, et les activités de la vie quotidienne.

Une réduction frappante voire une cessation des mouvements involontaires spontanés a été observée chez de nombreux patients à qui on a prescrit le Dantrium. Le taux de soulagement de Dantrium sur la spasticité et les activités de la vie quotidienne peut être évalué en arrêtant le traitement pendant 2 à 4 jours et en observant si l'état du patient s'aggrave.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le Dantrium apporte une relaxation du muscle strié marquée, en fonction de la dose administrée et sur une longue durée d'action à des animaux de laboratoire. Le profil pharmacologique du

Dantrium sur les animaux n'est pas similaire à celui des agents bloquants neuromusculaires dans le sens où une paralysie du muscle totale et/ou une dépression respiratoire n'apparaissent pas.

Avec le Dantrium, l'écart entre les doses provoquant la décontraction musculaire et celles provoquant l'incoordination motrice est plus grand que celui des myorésolutifs agissant sur le système nerveux central. La décontraction des muscles striés n'est pas reliée à une action anesthésique ou analgésique. Aucun dérèglement des réflexes de la cornée ou du pavillon de l'oreille n'a été signalé chez les animaux traités au Dantrium.

Diverses études tant **in vivo** qu'**in vitro** ont démontré l'action apparemment sélective du Dantrium sur les muscles striés. Dans plusieurs études sur les muscles lisses, on releva des effets dépressifs non spécifiques et des effets minimes sur le muscle cardiaque, lors de l'administration de doses provoquant la décontraction des muscles striés. Dans plusieurs études chez les animaux, on constata que le Dantrium n'avait pas agi sur la transmission nerveuse.

Il a été démontré que le Dantrium n'a pas d'effet sur le potentiel d'action transmissible enregistré sur la membrane musculaire et que la résistance de capacité totale de la membrane n'est pas diminuée par le médicament, ce qui indique qu'il ne dérègle pas le fonctionnement du système tubulaire transverse et qu'il agit en un point au-delà de la membrane de surface qui est électriquement excitable. Des résultats obtenus **in vitro** sur des préparations musculaires exposées à la caféine, reconnue pour être la cause de contractions musculaires en libérant les réserves de Ca^{++} contenues dans le muscle, laissent croire que le Dantrium agit sur les muscles striés en modifiant les mécanismes de libération du Ca^{++} . Une telle action expliquerait la sélectivité apparente du Dantrium sur les muscles striés.

Des études chez des animaux ont indiqué que le métabolisme du Dantrium se fait par l'hydrolyse, l'hydroxylation, la nitro-réduction et l'acétylation de l'amine qui en découle.

On a identifié quatre métabolites correspondants qui ne contribuent probablement pas de façon significative à l'activité du Dantrium. La concentration maximale dans le sang est atteinte environ une heure après une administration orale. Chez le chien, environ 40 % de la dose intraveineuse de Dantrium est excrété dans la bile sous forme de métabolite hydroxylé alors que chez le rat, seulement 1 % est éliminé de cette façon. On a aussi constaté de fortes concentrations biliaires de ce métabolite chez le singe rhésus. L'excrétion totale dans l'urine des métabolites connus est estimée à environ 3 % chez le chien et à 10 % chez le rat.

TOXICOLOGIE

Le DL50 du dantrolène sodique par voie orale chez des rats Sprague-Dawley nouveau-nés était de 2902 mg/kg. Aucun jeune rat adulte ne mourut à la suite de doses atteignant jusqu'à 18 000 mg/kg. Les signes cliniques pertinents furent l'inactivité, la léthargie, la faiblesse, le halètement, la diarrhée, le jaunissement de la peau, la diminution du taux de croissance ou la perte de poids et la mort. Au niveau des reins, il y eut dégénérescence tubulaire et nécrose, abcès corticaux et nécrose pelvienne. Il n'y eut aucun décès dans les 48 heures chez les lapins et souris adultes

absorbant des doses orales allant jusqu'à 8 ou 9 g/kg respectivement. On retrouva des cristaux dans la vessie et la vésicule biliaire des lapins.

Trois études de toxicité subaiguë furent menées chez des rats absorbant des doses orales s'élevant jusqu'à 500 mg de dantrolène sodique par kg pendant 28 jours et jusqu'à 86 mg/kg pendant 88 jours. À des doses de 43,8 mg/kg, il y eut une diminution importante du gain de poids. On constata des gains relatifs du poids des reins et du foie à des doses de 15,5 mg/kg et des gains du poids absolu du foie à des doses de 86 mg/kg durant 88 jours. À des doses de 62,5 mg/kg, on constata un accroissement de la phosphatase alcaline sérique et de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT). Chez les rats, des doses de 500 mg/kg pendant 28 jours avaient accru la phosphatase alcaline sérique, la SGOT, le glucose d'un plasma qui en était déficient, l'azote uréique du plasma, la créatinine sérique, et avaient abaissé le poids spécifique de l'urine. Les tubules rénaux furent obstrués par des cristaux du médicament, causant ainsi la dilatation, la dégénérescence, la nécrose et l'hématurie des tubules.

Des expériences sur la toxicité chronique furent poursuivies pendant 1 an chez des chiens Beagle. Des doses orales de 15 mg/kg/jour ne produisirent aucun effet perceptible. À 30 mg/kg/jour, il y eut arrêt du gain de poids et augmentations sporadiques de la rétention de la BSP. Un régime de doses croissantes (90 mg/kg pendant les 206 premiers jours, puis 180 mg/kg pendant 14 jours et 360 mg/kg pendant 82 jours) provoqua une perte sensible de poids, une augmentation de l'activité de la SGOT, de la rétention de la BSP, une anémie orthochrome normocytaire, des cristaux urinaires anisotropes et, chez un chien autopsié le 270^e jour, une cholestase intra-hépatique. La guérison survint après suppression du médicament.

Une étude d'un an sur la toxicité lors d'administration orale chez les singes rhésus fut également effectuée. Les doses de départ furent de 0, 15, 30 et 60 mg/kg. Étant donné l'absence de toxicité clinique au cours des 6 premiers mois, on doubla les doses au terme de cette période. Au 9^e mois, le dosage pour le groupe à forte dose fut encore doublé et ces animaux continuèrent à recevoir 240 mg/kg/jour jusqu'à la fin de l'étude. Au 12^e mois, on nota une diminution du gain de poids proportionnelle à la dose. Des cristaux urinaires furent trouvés chez un sujet du groupe au dosage moyen (60 mg/kg/jour), vers le 11½^e ou le 12^e mois. Des analyses d'urine au 6^e et au 12^e mois indiquèrent également un accroissement des éléments sanguins liés au médicament. Au cours des 6 derniers mois, le rapport albumine/globuline était généralement inférieur quel que soit le dosage, et on nota une légère diminution du niveau de cholestérol, apparemment proportionnelle au dosage, une phosphatase alcaline sérique plus marquée, un taux élevé de la SGOT dans les deux groupes à fortes doses, et des niveaux de créatinine sérique relativement plus bas chez les groupes à dosage élevé. Lors d'autopsies, on constata une cholangite hépatique chronique chez certains animaux recevant des doses moyennes et élevées.

Du dantrolène sodique fut ajouté pendant 18 mois au régime de rats Sprague-Dawley adultes, en quantités de 15, 30 et 60 mg/kg/jour. Chez les rats ainsi traités, le gain de poids fut inférieur, comparativement aux témoins, et le foie fut endommagé. Les adénofibromes mammaires chez les femelles furent plus fréquents. Les autres changements liés au médicament (constatés au niveau des doses quotidiennes de 30 et 60 mg/kg seulement) furent une fréquence accrue de cystadénomes du canal biliaire et des symptômes plus nombreux de tumeurs mammaires

malignes chez les femelles. Pour un dosage quotidien de 60 mg/kg, le nombre d'adénocancers mammaires métastatiques chez les rats femelles augmente sensiblement; on trouva des cristaux urinaires anisotropes tant chez le groupe mâle que chez le groupe femelle.

À cause de ces résultats, des études furent menées sur l'origine des tumeurs chez des rats Sprague-Dawley et Fischer 344 durant leur vie entière. On ajouta au régime des rats Sprague-Dawley du dantrolène sodique à raison de 15, 30 et 60 mg/kg pendant 18 mois, et à celui des rats Fischer 344 les mêmes doses pendant 20 mois. Les animaux furent ensuite soumis à un régime régulier jusqu'à ce que 90 % de chaque groupe soit décédé de façon naturelle. Chez les femelles Sprague-Dawley, le Dantrium provoqua une augmentation, directement proportionnelle à la dose, du nombre de rates atteintes de néoplasmes malins et un début plus précoce des néoplasmes mammaires. Il y eut également une augmentation de la fréquence de tumeurs hépatiques bénignes, notamment des lymphangiomes et des cystadénomes du canal biliaire, et des angiosarcomes. Chez les rats Fischer, le début des tumeurs mammaires et testiculaires fut sensiblement plus précoce, proportionnellement aux doses.

Une étude de deux ans sur l'origine des tumeurs fut fait chez des souris suisses (CD^(R)-1 HaM/ICR). Du dantrolène sodique fut administré aux souris en doses de 15, 30 et 60 mg/kg/jour pendant 15 mois, puis les souris furent soumises à un régime régulier pendant encore 9 mois. Il y eut une fréquence accrue de néoplasmes angiomeux bénins.

Effets sur la reproduction : Dans le cadre d'études classiques sur la reproduction et la tératogénie, des doses de 0, 15 ou 45 mg de dantrolène sodique/kg ont été ajoutées au régime de rats et de lapins. Aucun effet nocif important ne fut observé. Sur une portée de 14 ratons dont la mère fut traitée avec 45 mg de dantrolène sodique/kg entre le 6^e et le 15^e jour de la gestation, 6 ratons sont nés malformés. Ces malformations comprenaient des queues vrillées, une mâchoire supérieure raccourcie et une agénésie rénale. Deux ratons d'une autre portée souffraient de microphthalmie unilatérale. On douta de la relation de ce phénomène avec le traitement.

RÉFÉRENCES

1. Snyder HR, Davis CS, Bickerton RK, et al. 1-[5-(Arylfurfurylidene)amino] hydantoins. A new class of muscle relaxants. *J Med Chem* 1967;10:807-10.
2. Hollifield RD, Conklin JD. A spectrophotofluorometric procedure for the determination of dantrolene in blood and urine. *Arch Inc Pharmacodyn Ther* 1968;174:333-41.
3. Cox PL, Heotis JP, Poulin D, et al. Quantitative determination of dantrolene sodium and its metabolites by differential pulse polarography. *J Pharm Sci* 1969;58:987-9.
4. Honkomp LJ, Halliday RP, Wessels FL. Dantrolene, 1-[5-(p-nitrophenyl) furfurylidene] amino hydantoin, a unique skeletal muscle relaxant. *Pharmacologist* 1970;12:301.
5. Chyatte SB, Birdsong JH, Bergman BA. The effect of dantrolene sodium on spasticity and motor performance in hemiplegia. *Southern Med J* 1971;64:180-5.
6. Ellis KO, Carpenter JF. The effects of dantrolene sodium (F-440) on skeletal muscle. *Fed Proc* 1971;30:670.
7. Heald DE, Matsumoto Y. Inhibition of contraction and frog skeletal muscle by dantrolene sodium. *Fed Proc* 1971;30:378.
8. Zorychta R, Esplin DW, Capek ER, et al. The actions of dantrolene on extrafusal and intrafusal striated muscle. *Fed Proc* 1971;30:669.
9. Chyatte SB, Birdsong JH. The use of dantrolene sodium in disorders of the central nervous system. *Southern Med J* 1971;64:830-4.
10. Heald DE, Matsumoto Y. The effect of dantrolene sodium on striated muscle. *Pharmacologist* 1971;13:264.
11. Chipman M, Kaul S. The efficacy of dantrolene sodium in the treatment of spasticity. *Neurology* 1972;22:401.
12. Masock AJ, Barnes CJ. Dantrolene reduces spasticity. *Amer Family Physician* 1972;5:159.
13. Ellis KO, Bryant SH. Excitation-contraction uncoupling in skeletal muscle by dantrolene sodium. *Nauyn-Schmied, Arch Pharmacol* 1972;274:107-9.
14. Herman R, Monster AW, Gronner A. Neuromotor control systems. A study of physiological and theoretical concepts leading to therapeutic application. Department of Rehabilitation Medicine, Temple University, School of Medicine, Philadelphia, PA, 1971;(Dec.) p. 1-134.

15. Ellis KO, Carpenter JF. Studies on the mechanism of action of dantrolene sodium. *Naunyn-Schmied. Arch Pharmacol* 1972;275:83-94.
16. Herman R, Mayer N, Mecomber SA. Clinical pharmacophysiology of dantrolene sodium. *Amer J Phys Med* 1972;51:296-311.
17. Mayer N, Mecomber SA, Herman R. Treatment of spasticity with dantrolene sodium. *Amer J Phys Med* 1973;52:18-29.
18. Hollifield RD, Conklin JD. Determination of dantrolene in biological specimens containing drug-related metabolites. *J Pharm Sci* 1973;62:271-4.
19. Ellis KO, Carpenter JF. A method of assessing skeletal muscle relaxant drug efficacy. *Fed Proc* 1973;32:772.
20. Butterfield JL, Ellis KO. Effects of dantrolene sodium, a skeletal muscle relaxant, on the contractility of cardiac and smooth muscle. *Fed Proc* 1973;32:772.
21. Putney JW, Bianchi CP. Effect of dantrolene on E-C coupling in skeletal muscle. *Fed Proc* 1973;32:772.
22. Basmajian JV, Super GA. Dantrolene sodium in the treatment of spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1973;54:60-4.
23. Basmajian JV. A new antispasticity drug. *J Rehab* 1973;39:7.
24. Ellis KO, Castellion AW, Honkomp LJ, et al. Dantrolene, a direct acting skeletal muscle relaxant. *J Pharm Sci* 1973;62:948-51.
25. Conklin JD, Sobers RJ. Qualitative method for dantrolene and a related metabolite in urine. *J Pharm Sci* 1973;62:1024-5.
26. Chyatte SB, Basmajian JV. Dantrolene sodium: Long-term effects in severe spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*; 1973;54:311-5.
27. Monster AW, Herman R, Meeks S, et al. Cooperative study for assessing the effects of a pharmacological agent on spasticity. *Am J Phys Med* 1973;52:163-88.
28. Ladd HW, Gingras G, Boucher J, et al. L'effet atténuant d'un nouvel agent pharmacologique (dantrolène sodique) sur la spasticité. *L'Uniofl Medicale du Canada* 1973;102:1087-1092.
29. Chyatte SB, Birdsong JH, Roberson DL. Dantrolene sodium in athetoid cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 1973;54:365-8.

30. Gelenberg AJ, Poskanzer DC. The effect of dantrolene sodium on spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* 1973;23:1313-5.
31. Driessen JJ, Wuis EW, Gielen MJ. Prolonged vecuronium neuromuscular blockade in a patient receiving orally administered dantrolene. *Anesthesiology* 1985;62(4):523-4. Accession No.161450.
32. Tuman KJ, Spiess BD. Sufentanil-midazolam anesthesia in malignant hyperthermia. *Anesthesia Analgesia* 1988;67(4):405-8. Accession No.162209.
33. Rubin AS, Zablocki AD. Hyperkalemia, verapamil, and dantrolene. *Anesthesiology* 1987;66(2):246-9. Accession No.161916.
34. Yoganathan T, Casthely PA, Lamprou M. Dantrolene-induced hyperkalemia in a patient treated with diltiazem and metoprolol. *J Cardiothorac Anesthesia* 1988;2(3):363-4. Accession No. 162438.
35. Sprung J, Deboer G, Zanettin G, et al. Intraoperative hyperkalemia as a triggering mechanism or presenting sign of malignant hyperthermia in two patients with chronic renal failure. *Anesthesiology* 1995;82(6):1581-2. Accession No.163520.
36. Shime J, Gare D, Andrews J, et al. Dantrolene in pregnancy: lack of adverse effects on the fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(4):831-4.
37. Morison DH. Placental transfer of dantrolene [letter]. *Anesthesiology* 1983;59(3):265. Accession No. 161124.
38. Fricker RM, Hoerauf KH, Drewe J, Kress HG. Secretion of dantrolene into breast milk after acute therapy of a suspected malignant hyperthermia crisis during cesarean section. *Anesthesiology* 1998;89(4):1023-5. Accession No. 163933.
39. Shaivitz SA. Dantrolene (letter). *JAMA* 1974;229:1282-3.
40. Goodman CR, Beckman I, Carlson R. Death associated with dantrolene sodium. *NY State J Med* 1977;Sept:1759-61.
41. Petusevsky ML, et al. Pleuropericardial reaction to treatment with dantrolene. *JAMA* 1979;242(25):2772-4.
42. Miller DH, Haas LF. Pneumonitis, pleural effusion and pericarditis following treatment with dantrolene. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1984;47(5):553-4.
43. Mahoney JM, Bachtel MD. Pleural effusion associated with chronic dantrolene administration. *Ann Pharmacother* 1994;28:587-9.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Capsules de Dantrium®

Capsules de dantrolène sodique, Norme-fabricant

Ce feuillet constitue la partie III de la « Monographie du produit » en trois parties publié lorsque Dantrium a reçu une autorisation de mise sur le marché au Canada et a été conçu spécifiquement à destination des consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne vous dira pas tout au sujet du Dantrium. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas de questions au sujet du médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Soulagement de la spasticité chronique (spasmes et raideurs) du muscle strié dans les conditions suivantes : lésions de la moelle épinière, paralysie cérébrale, sclérose en plaques et accident vasculaire cérébral.
- Prise en charge pré-opératoire des patients en chirurgie qui pourraient développer une hyperthermie maligne (SM [Santé Mentale]; une condition musculaire génétique prédisposant à des contractions des muscles soutenues et/ou un danger de mort peuvent toucher des individus fragiles avec certains anesthésiants. Dans de très rares cas, des réactions SM peuvent apparaître sans anesthésique).
- Une prise en charge suivie des patients traités au dantrolène par intraveineuse.

Les effets de ce médicament :

Dantrium soulage les contractions musculaires excessives.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Dantrium n'est pas adapté à tout le monde. Il ne doit pas être utilisé si :

- Vous êtes allergique au Dantrium (dantrolène sodique) ou à tout autre ingrédient de sa formulation (Voir Quels sont les ingrédients non médicamenteux importants)
- Si une tension du muscle est nécessaire pour maintenir une posture (par ex., se maintenir droit et rester en équilibre)
- Si vous avez des problèmes respiratoires (par ex., une maladie respiratoire obstructive)
- Si vous avez une maladie hépatique active (par ex., une hépatite, une cirrhose)

L'utilisation de Dantrium pour soulager les spasmes musculaires dus aux rhumatismes n'est pas recommandée.

L'ingrédient médicamenteux est :

Dantrolène sodique

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

encre noire comestible, gélatine, rouge d'oxyde de fer, jaune d'oxyde de fer, lactose, stéarate de magnésium, amidon, talc, dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

- Dantrium 25 mg est une capsule orange et marron foncé codifiée avec 1 barre noire et portant la mention DANTRIUM 25 mg 0149 0030.
- Dantrium 100 mg est une capsule orange et marron foncé codifiée avec 3 barres noires et portant la mention DANTRIUM 100 mg 0149 0033.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- Dantrium peut causer une maladie hépatique, parfois fatale. Pour les symptômes de maladie hépatique, voir **Effets indésirables et que faire dans un tel cas.**
- Les populations à haut risque incluent les femmes, les patients âgés de plus de 30 ans, les patients prenant d'autres médicaments ou suivant un autre traitement pouvant causer des troubles hépatiques.
- Dantrium s'est avéré causer le cancer chez les rats. Le risque de cancer chez les humains ne peut donc pas être exclu. Parlez-en à votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Dantrium si :

- Vous avez une maladie hépatique
- Vous avez une maladie du cœur
- Vous avez une maladie respiratoire
- Vous utilisez des appareils de rééducation tels que chaise roulante, béquilles, appareils orthodontiques, déambulateurs ou cannes
- Vous êtes allergique aux médicaments dont la composition chimique est proche de celle du Dantrium
- Vous êtes enceinte ou vous pouvez devenir enceinte
- Vous allaitez
- Le patient est un enfant de moins de 5 ans. Dantrium n'est généralement pas recommandé pour cette tranche d'âge.

Si vous prenez ce médicament pendant une longue période, vous devrez régulièrement faire des prises de

sang et subir des examens du foie et des reins.

Le médicament peut rendre votre peau plus sensible aux rayons du soleil. Il est important d'utiliser un écran solaire quand vous sortez et d'éviter l'utilisation de lampes solaires.

Il est déconseillé de conduire, utiliser des appareils de manutention ou d'effectuer des activités qui requièrent une attention et une coordination particulières pendant la première semaine de traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

S'il est administré avec d'autres traitements médicamenteux, les effets du Dantrium ou les effets des autres traitements peuvent être modifiés. Veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre d'autres traitements médicamenteux avec le Dantrium.

Les substances qui peuvent entrer en interaction avec le Dantrium sont : alcool, certains myorelaxants, agents tranquillisants, antihistaminiques, sédatifs, tranquillisants, analgésiques, médicaments contre les crises d'épilepsie, inhibiteurs calciques ou anesthésiques.

Il est important d'informer votre médecin des autres médicaments que vous prenez, même s'ils n'ont pas été prescrits (notamment les compléments à base de plantes médicinales ou vitaminiques).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La posologie de Dantrium sera adaptée en fonction des besoins de chaque patient.

Adultes : La dose initiale est de 25 mg une fois par jour et peut être augmentée, tant qu'elle est nécessaire et bien tolérée, à un maximum de 100 mg quatre fois par jour.

Enfants : La dose est déterminée en fonction du poids corporel. La dose initiale habituelle est de 0,5 mg/kg de masse corporelle deux fois par jour et peut être augmentée, tant qu'elle est nécessaire et bien tolérée, à un maximum de 3 mg/kg quatre fois par jour.

Ce médicament vous a été prescrit par votre médecin. Ne pas l'administrer à une autre personne.

Suivre les instructions de votre médecin concernant la posologie du médicament. Votre médecin peut adapter votre dose pour obtenir un meilleur effet. Parlez à votre

médecin si vous avez des inquiétudes en ce qui concerne la posologie.

Si vous devez vous occuper d'un enfant à qui on a prescrit du Dantrium, suivez attentivement les instructions du médecin.

Surdose :

Si vous avez pris plus que le nombre de comprimés recommandé, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien ou rendez-vous dans le service des urgences le plus proche.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une prise du traitement médicamenteux, elle doit être administrée dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de l'administration suivante, sautez la prise oubliée et reprenez la posologie normale. NE doublez PAS votre posologie pour compenser la prise oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme avec tout autre médicament, des effets indésirables peuvent apparaître avec l'utilisation du Dantrium. Les effets indésirables les plus communs sont : diarrhées, somnolence, faiblesse, vertiges, sensation de mal être et fatigue.

D'autres effets habituellement remarqués incluent : perte d'appétit, douleurs abdominales, nausées, vomissements, éruptions cutanées, fièvre et frissons, maux de tête.

Des effets plus rares incluent : constipation, problèmes de déglutition, sudation, augmentation de la pollakiurie.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Commun (plus d'un cas sur 100)			
Symptômes de maladie hépatique incluant : Selles claires, peau ou yeux jaunes, prurit et éruption cutanées, perte d'appétit, nausées et vomissements			√
Douleurs thoraciques, palpitations/battements rapides du cœur, difficultés à respirer			√
Crises épileptiques, troubles de la parole et de la vision			√
Rares (moins d'un cas sur 100)			
Dépression ou confusion mentale		√	
Aggravation des troubles cardiaques			√

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets indésirables. En cas d'effet indésirable inattendu lors de la prise de Dantrium, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Dantrium doit être conservé à température ambiante (15°C – 30°C).

La date d'expiration de ce médicament est imprimée sur l'étiquette. Ne pas utiliser ce médicament après cette date.

Ce médicament est pour vous ou pour l'enfant dont vous avez la charge. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne jamais l'administrer à une autre personne, cela pourrait lui être néfaste.

Tenir hors de portée des enfants.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone sans frais : (866) 234-2345
 Télécopieur sans frais : (866) 678-6789
 Par courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

Par courrier courant :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, sont disponibles en prenant contact avec le distribué Methapharm Inc. au : 1-800-287-7687

Ce feuillet a été préparé par La Compagnie pharmaceutique JHP LLC.

Dernière révision : le 18 mars 2009