

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr Dantrolène sodique pour injection, USP

Dantrolène sodique pour injection

Poudre pour solution, 20 mg / fiole, Intraveineux

Relaxant des muscles striés

Hikma Canada Limited
5995 rue Avebury, Suite 804,
Mississauga, Ontario
L5R 3P9, Canada

Date d'approbation initiale :
19 août 2022

Date de révision :
30 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation :
282102

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique	08/2024
--	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Enfants.....	8
7.1.3 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
9.3 Interactions médicament-comportement	10
9.4 Interactions médicament-médicament	10

9.5	Interactions médicament-aliment.....	10
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	11
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	11
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
10.1	Mode d'action	11
10.2	Pharmacodynamie	11
10.3	Pharmacocinétique	11
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	12
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	12
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	13
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	13
14	ESSAIS CLINIQUES	13
15	MICROBIOLOGIE	13
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	13
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	14
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	15

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP (dantrolène sodique pour injection) est indiqué pour:

- la prise en charge de crises d'hyperthermie maligne.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : d'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : l'utilisation au sein de la population gériatrique pourrait être associée à des différences en matière d'innocuité et d'efficacité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

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 la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Préopératoire** : si après une évaluation appropriée du patient, incluant les antécédents familiaux relatifs à l'hyperthermie maligne, il est conclu qu'une crise d'hyperthermie maligne puisse survenir pendant l'anesthésie ou l'opération, le dantrolène sodique oral peut être utilisé en prophylaxie, 1 ou 2 jours précédant la chirurgie (voir la monographie de produit des capsules de dantrolène sodique pour de plus amples renseignements). DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP peut aussi être utilisé en préopératoire à une dose initiale de 2,5 mg/kg, environ 75 minutes avant l'anesthésie prévue, et perfusé pendant environ 1 heure. Cette dose devrait prévenir ou atténuer l'apparition de signes cliniques et biochimiques d'hyperthermie maligne, à condition que les précautions habituelles, tel l'évitement des agents déclencheurs de l'hyperthermie maligne établis, soient suivies.
- **Traitement suite à une crise hyperthermique** : le dantrolène sodique oral doit également être utilisé pendant une durée d'un à trois jours afin d'éviter une récurrence suite à une crise d'hyperthermie maligne (voir la monographie de produit des capsules de dantrolène sodique pour de plus amples renseignements).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Durant la crise : le DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP doit être administré par voie intraveineuse de façon rapide et continue, en commençant par une dose minimale de 1 mg/kg et en poursuivant le traitement jusqu'à la fin des symptômes ou que la dose cumulative maximale de 10 mg/kg soit atteinte. Si les anomalies physiologiques et métaboliques surviennent de nouveau, le traitement peut être répété. Il est important de noter qu'il faut administrer le DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP sans interruption jusqu'à la fin des symptômes. La dose efficace pour renverser la crise dépend directement du degré de susceptibilité de la personne à l'hyperthermie maligne, de la quantité et de la durée d'exposition à l'agent déclencheur ainsi que du temps écoulé entre les premiers signes de la crise et le début du traitement.

Enfants (< 18 ans) : l'expérience clinique à ce jour indique que la dose pour enfants est la même que pour les adultes.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

- Chaque fiole de DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP doit être reconstituée en ajoutant 60 mL d'eau stérile pour injection USP (sans agent bactériostatique) et la fiole doit être agitée jusqu'à ce que la solution soit claire. **Conserver la solution reconstituée entre 15°C et 30°C, à l'abri de la lumière. La solution reconstituée doit être utilisée dans les 6 heures qui suivent la reconstitution** (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

4.4 Administration

Dès qu'une crise d'hyperthermie maligne est identifiée (c.-à-d., tachycardie, tachypnée, désaturation veineuse centrale, hypercarbie veineuse centrale, acidose métabolique, fièvre, rigidité musculosquelettique ou cyanose et peau couperosée), l'administration de l'agent anesthésique doit être interrompue, ensuite des mesures appropriées pour faire baisser la température du patient doivent être entreprises et DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP doit être administré de façon rapide et continue. Il est également important d'adopter des mesures d'appoint nécessaires pour le traitement des anomalies physiologiques et métaboliques.

DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP est disponible uniquement dans les hôpitaux ou dans les cliniques de soins dentaires qui sont équipés pour administrer les mesures d'appoint nécessaires utilisées pour traiter les crises d'hyperthermie maligne.

5 SURDOSAGE

Aucun regroupement de symptômes liés à un surdosage aigu n'est connu. La somnolence et une faiblesse musculaire généralisée ont été signalées suite à l'administration de doses élevées de dantrolène sodique oral et seraient attendues comme symptômes majeurs de surdosage. D'autres symptômes, qui peuvent survenir dans le cas de surdosage comprennent, mais n'y sont pas limités, des modifications de l'état de conscience (p. ex., léthargie, coma), le vomissement, la diarrhée et la cristallurie.

Dans les cas de surdosage aigu, des mesures d'appoint générales doivent être administrées.

Une quantité élevée de fluides doit être administrée par voie intraveineuse afin d'éviter la cristallurie. Les voies respiratoires doivent être libres et un appareil de réanimation doit être accessible. En outre, une surveillance électrocardiographique doit être mise en place et le patient doit être gardé sous observation. Aucune expérience avec un traitement par dialyse n'a été signalé, donc son utilité en cas de surdosage par DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP n'est pas connue.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection 20 mg / vial	Hydroxide de sodium, mannitol

DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP est disponible en fioles de 100 mL muni d'un bouchon de bromobutyle (FM257/2), le bouchon de la fiole n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel, qui renferment un mélange lyophilisé stérile de 20 mg de dantrolène sodique, 3 000 mg de mannitol et une quantité suffisante d'hydroxide de sodium pour atteindre un pH d'environ 9,5 lorsque reconstitué. Ce ne sont des flacons à dose unique. Disponible en boîtes de 6 fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation de DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP dans la prise en charge de crises d'hyperthermie maligne n'est pas un substitut pour des mesures d'appoint.

Comme l'effet de la condition et d'autres médicaments sur la faiblesse des muscles squelettiques induite par le dantrolène sodique, y compris la dépression respiratoire possible, ne peuvent pas être prédits, les signes vitaux des patients qui reçoivent du dantrolène sodique intraveineux avant une intervention chirurgicale doivent être surveillés.

La prudence est de mise lors des repas pris le jour même de l'administration, car des difficultés à avaler et des étouffements ont été rapportés.

En raison du pH élevé de la formulation du DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP et le potentiel de nécrose des tissus, des précautions doivent être prises afin de prévenir l'extravasation de la solution dans les tissus adjacents.

Lorsque le mannitol est utilisé pour la prévention ou le traitement de complications rénales de l'hyperthermie maligne, les 3 g de mannitol contenu dans chaque fiole de 20 mg de dantrolène sodique intraveineux doivent être pris en considération.

Cancérogenèse et mutagenèse

Des études de toxicité chez les animaux ont mis en évidence une activité cancérigène de faible intensité du dantrolène sodique chez le rat (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#)). Compte tenu des résultats obtenus chez les animaux, la possibilité d'une activité cancérigène chez l'humain ne peut être écartée. 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 bienfaits obtenus après une période d'essai par DANTRÔLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP, tel que recommandé. 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 de DANTRÔLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP n'a pas encore été établie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'administration de DANTRÔLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP, des symptômes de faiblesse musculaire sont attendus en post-opératoire (c.-à-d., une diminution de la force de saisie et une faiblesse des muscles des jambes, surtout en descendant des escaliers). En plus, des symptômes tels que des vertiges, des étourdissements et/ou de la somnolence peuvent être notés. Comme certains de ces symptômes peuvent persister jusqu'à 48 heures, les patients ne doivent pas conduire une automobile ni exécuter toute autre activité dangereuse durant cette période. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'alcool et/ou d'agents tranquillisants (tels les médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Un dysfonctionnement hépatique, comprenant une insuffisance hépatique fatale, peut survenir lors de l'utilisation de dantrolène sodique et est liée à la dose et à la durée du traitement. Des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés suite à l'utilisation de produits à base de dantrolène intraveineux. Une élévation des enzymes hépatiques est survenue des heures, voire des jours, après l'utilisation de dantrolène intraveineux, bien que bon nombre de ces cas aient été observés chez des patients présentant des comorbidités (p. ex., une maladie grave). Le dantrolène sodique doit être utilisé en association avec une surveillance appropriée et individualisée de la fonction hépatique, tel que jugée médicalement nécessaire après l'intervention chirurgicale, pour détecter les symptômes d'hépatotoxicité et la détermination du SGOT ou du SGPT.

Les patients doivent être avisés de contacter leur médecin si des signes ou symptômes d'hépatotoxicité (p. ex. : fèces décolorées, prurit généralisé, jaunisse, anorexie, nausée, vomissement) surviennent après le traitement.

Surveillance et tests de laboratoire

Le dantrolène sodique doit être utilisé en association avec une surveillance appropriée et individualisée de la fonction hépatique, tel que jugée médicalement nécessaire après

l'intervention chirurgicale, pour détecter les symptômes d'hépatotoxicité et la détermination du SGOT ou du SGPT.

Considérations péri-opératoires

Si le dantrolène sodique intraveineux est administré aux patients jugés susceptibles à l'hyperthermie maligne avant une intervention chirurgicale, la préparation anesthésique doit quand même suivre un régime standard pour prévenir l'hyperthermie maligne, y compris l'évitement des agents de déclenchement connus (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). La surveillance des signes cliniques et métaboliques précoces d'hyperthermie maligne est indiquée, car l'atténuation de l'hyperthermie maligne plutôt que la prévention est possible. Ces signes demandent habituellement l'administration de dantrolène sodique intraveineux additionnel.

Sensibilité

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Grossesse et allaitement : l'innocuité du DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP n'a pas été établie chez les femmes qui sont enceintes ou qui peuvent le devenir. Il ne faut donc l'administrer que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour la mère et l'enfant. Le dantrolène traverse le placenta.

Allaitement

De basses concentrations de dantrolène sodique ont été détectées dans le lait maternel (moins de 2 microgrammes par millilitre) durant l'administration intraveineuse répétitive sur 3 jours. DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP ne doit être administré aux mères qui allaitent que si le bienfait escompté l'emporte sur le risque possible pour le nourrisson.

7.1.2 Enfants

Enfants (<18 ans) : l'expérience clinique à ce jour indique que la dose pour enfants est la même que pour les adultes.

7.1.3 Personnes âgées

Personnes âgées (≥65 ans) : l'utilisation au sein de la population gériatrique pourrait être associée à des différences en matière d'innocuité et d'efficacité

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des cas occasionnels de mortalité suite à une crise d'hyperthermie maligne malgré un traitement avec dantrolène sodique intraveineux ont été rapportés. La plupart de ces décès peuvent être expliqués par une détection tardive, un traitement retardé, une posologie inadéquate, un manque de thérapie de soutien, une maladie intercurrente et/ou le développement de complications tardives telles qu'une insuffisance rénale ou une coagulopathie intravasculaire disséminée. Dans certains cas, les données sont insuffisantes pour éliminer complètement l'échec thérapeutique du dantrolène sodique.

De rares cas de décès dans des crises d'hyperthermie maligne ont été signalés, malgré une réponse initiale au dantrolène sodique intraveineux satisfaisante. Ces cas incluent des patients qui n'ont pas pu être sevrés du dantrolène sodique après le traitement initial.

Les réactions graves suivantes ont été signalées lors de l'utilisation, pendant 60 jours ou plus, du dantrolène sodique par voie orale: hépatite, convulsions et épanchement pleural avec péricardite. Pour obtenir une liste des effets indésirables signalés lors de l'utilisation des capsules de dantrolène sodique, veuillez consulter la monographie de produit appropriée.

L'administration intraveineuse du dantrolène sodique à des volontaires humains est associée à une perte de la force de saisie et à une faiblesse dans les jambes, de même qu'à des plaintes subjectives liées au système nerveux central.

Les effets, énumérés par systèmes ci-dessous, ont été signalés après l'administration de dantrolène sodique intraveineux :

Système cardiovasculaire : thrombophlébite, réactions au lieu d'injection

Système digestif : étouffement, difficulté à avaler

Système hépatobiliaire : hépatotoxicité (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#))

Système musculosquelettique : perte de la force de saisie, faiblesse musculaire

Système nerveux : vertige

Système respiratoire : œdème pulmonaire (rare) (le volume du diluant et le mannitol nécessaire pour administrer le dantrolène intraveineux peuvent contribuer à l'événement)

Système tégumentaire : érythème (rare), urticaire (rare)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Le dantrolène sodique cause des étourdissements, de la somnolence et de la faiblesse; l'alcool et autres médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC) peuvent intensifier cet effet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le dantrolène sodique est métabolisé par le foie et il est théoriquement possible que son métabolisme puisse être augmenté par des médicaments connus pour activer des enzymes hépatiques microsomiques. Toutefois, ni le phénobarbital ni le diazépam ne semblent affecter le métabolisme du dantrolène sodique. La fixation à la protéine plasmatique n'est pas modifiée de façon significative par le diazépam, la diphénylhydantoïne ou la phénylbutazone. La fixation aux protéines plasmatiques est réduite par la warfarine et le clofibrate et elle est augmentée par le tolbutamide.

L'administration concomitante de doses thérapeutiques du dantrolène sodique intraveineux et du vérapamil chez le porc anesthésié au α -chloralose/halothane a résulté en une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire en association avec une hyperkaliémie marquée. L'hyperkaliémie et la dépression myocardique ont été observées chez les patients susceptibles de souffrir d'hyperthermie maligne recevant du dantrolène intraveineux et des inhibiteurs calciques de façon concomitante. Il est recommandé de ne pas administrer simultanément le dantrolène sodique intraveineux et les antagonistes des canaux calciques, comme le vérapamil, pendant la prise en charge d'une crise d'hyperthermie maligne.

L'administration de dantrolène peut potentialiser le blocage neuromusculaire induit par le vécuronium.

La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'alcool et d'agents tranquillisants (tels que les médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC)).

L'effet des relaxants musculaires non-dépolarisants peut être potentialisé chez les patients auxquels le dantrolène sodique a été administré. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante avec des agents tranquillisants.

L'administration concomitante de dantrolène et de thérapies comprenant des œstrogènes ou d'autres substances potentiellement hépatotoxiques peut augmenter le risque de développer une hépatotoxicité (dommage au foie). Bien qu'une interaction médicamenteuse avec le dantrolène et les œstrogènes n'ait pas été clairement établie, la prudence doit être observée si les deux médicaments doivent être administrés conjointement. L'hépatotoxicité est survenue plus souvent chez les femmes de plus de 35 ans recevant une thérapie concomitante par œstrogènes.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plante médicinale n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le dantrolène sodique est un relaxant musculaire qui agit spécifiquement sur les muscles striés.

Le dantrolène sodique pourrait prévenir la hausse du taux de calcium myoplasmique dans le plasma musculaire ainsi que le catabolisme aigu à l'intérieur des cellules musculaires, associé au syndrome d'hyperthermie maligne provoquée par l'anesthésie, en faisant obstacle à la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique vers le myoplasme. Donc, les modifications physiologiques, métaboliques et biochimiques qui caractérisent la crise d'hyperthermie maligne, peuvent être renversées ou atténuées.

10.2 Pharmacodynamie

D'après les renseignements limités obtenus lors de l'étude de patients souffrant d'hyperthermie maligne, il est estimé que le niveau d'efficacité thérapeutique du médicament est atteint à une concentration sérique de dantrolène sodique d'environ 1 mcg / mL.

Chez des animaux de laboratoire, le dantrolène sodique apporte une relaxation du muscle strié marquée en fonction de la dose administrée et sur une longue durée d'action. Le profil pharmacologique du dantrolène sodique sur les animaux est différent de celui des agents bloquants neuromusculaires dans le sens où une paralysie musculaire et/ou une dépression respiratoire ne se produit pas.

Diverses études tant *in vivo* qu'*in vitro* ont démontré l'action apparemment sélective du dantrolène sodique sur les muscles striés. Dans plusieurs études sur les muscles lisses, des effets dépressifs non spécifiques et des effets minimes sur le muscle cardiaque ont été observés lors de l'administration de doses provoquant la relaxation des muscles striés. Dans plusieurs études chez les animaux, le dantrolène sodique n'a pas eu d'effet sur la transmission nerveuse.

Le dantrolène sodique intraveineux n'exerce aucun effet important sur le système cardiovasculaire ni sur le système respiratoire. À doses élevées, un effet passager et irrégulier sur les muscles lisses a été observé.

10.3 Pharmacocinétique

Distribution : d'après des analyses de sang entier et de plasma, des quantités de dantrolène sodique légèrement plus élevées sont associées aux globules rouges plutôt qu'à la fraction plasmatique du sang. Une quantité significative de dantrolène est liée aux protéines

plasmatiques, surtout l'albumine, et cette liaison est facilement réversible.

Métabolisme : chez les humains, le métabolisme du dantrolène est rapide et s'effectue via les enzymes microsomaux hépatiques. Les principaux métabolites dans les fluides corporels sont le 5-hydroxy-analogue et l'acétamino-analogue. Le dantrolène sodique subit également une voie métabolique mineure d'hydrolyse et d'oxydation ultérieure pour former l'acide nitrophénylfuroïque.

Élimination : l'excrétion par voie urinaire du dantrolène sodique et de ses 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 dantrolène sodique est aussi éliminé par excrétion biliaire ainsi que dans les fèces. La moyenne de la demi-vie biologique du dantrolène sodique après l'administration intraveineuse est d'environ 5 heures.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Fioles non reconstituées: conserver à une température ambiante contrôlée (entre 15°C et 30°C), à l'abri de la lumière.

Fioles reconstituées: conserver la solution reconstituée entre 15°C et 30°C, à l'abri de la lumière. La solution reconstituée doit être utilisée dans les 6 heures qui suivent la reconstitution.

Élimination : jeter toute partie de la solution reconstituée qui n'aurait pas été utilisée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : dantrolène sodique

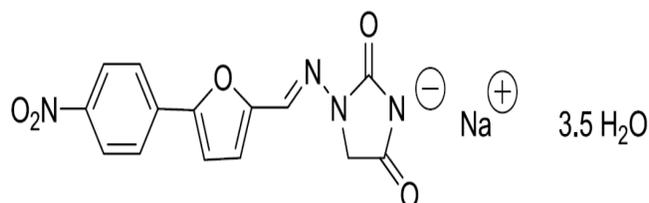
Nom chimique : hydrate de sodium de 1-[5-(p-nitrophényl)-furfurylidène] aminohydantoïne

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₄H₉N₄NaO₅ · 3½ H₂O

399,29 (hydraté)

336,23 (anhydre)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : poudre orange, légèrement soluble dans l'eau, mais en raison de sa nature légèrement acide, la solubilité augmente un peu en solution alcaline.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données de l'essai clinique sur lequel l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

À cause de la faible concentration du médicament (0,5 mg/mL) qui nécessite l'administration de quantités élevées de liquide, la toxicité aiguë du dantrolène sodique intraveineux n'a pas pu être déterminée. Lors d'études (subaiguës) qui se sont prolongées pendant 14 jours, le dantrolène sodique administré à des doses de 10 à 20 mg/kg/jour a été relativement non toxique chez les rats. L'administration de 10 mg/kg/jour chez les chiens pendant 14 jours n'a produit qu'une faible toxicité, et celle de 20 mg/kg/jour pendant 14 jours a entraîné des modifications hépatiques d'une importance biologique incertaine.

Cancérogénicité :

Des études furent menées sur l'origine des tumeurs chez des rats Sprague-Dawley et Fischer

344 durant leur vie entière. Les rats Sprague-Dawley traités ont reçu du dantrolène sodique dans leur alimentation à raison de 15, 30 et 60 mg/kg par jour pendant 18 mois les rats Fischer 344 ont reçu les mêmes doses, pendant 20 mois. Les animaux furent ensuite soumis à une diète régulière jusqu'à ce que 90 % de chaque groupe décède de façon naturelle. Chez les femelles Sprague-Dawley, le dantrolène sodique a provoqué une augmentation linéaire, directement proportionnelle à la dose, du nombre de rates atteintes de néoplasmes malins et un début plus précoce des néoplasmes mammaires. Une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques bénignes, incluant des lymphangiomes et des cystadénomes du canal biliaire, et des angiosarcomes, a également été observée. Chez les rats Fischer, une réduction significative, liée à la dose, a été observée quant au délai d'apparition des tumeurs mammaires et testiculaires.

Une étude de deux ans sur l'origine des tumeurs a été réalisée chez des souris suisses (CD[®]-1 HaM/ICR). Du dantrolène sodique a été administré aux souris en doses de 15, 30 et 60 mg/kg/jour pendant 15 mois, puis les souris ont été soumises à une diète régulière pendant encore 9 mois. Une incidence accrue de néoplasmes angiomateux bénins a été observée.

Génotoxicité :

Le dantrolène sodique a donné des résultats positifs au test d'Ames en présence et en l'absence d'un système d'activation du foie.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Le dantrolène sodique administré à des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour n'a montré aucun effet nocif sur la fertilité ou sur les performances reproductives générales des animaux adultes.

Chez les lapins recevant 45 mg/kg/jour pendant la période d'organogénèse, il y a eu une augmentation statistiquement significative de la fréquence de côtes pelviennes. Chez les rats recevant 20 mg/kg/jour, il y a eu une augmentation de la fréquence des côtes pelviennes, et chez les rats recevant 60 mg/kg/jour, il y a eu une diminution du poids foetal.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr}Dantrium[®] intraveineuse (Dantrolène sodique pour injection, USP, Poudre pour solution, 20 mg / fiole, Intraveineux), numéro de contrôle de la présentation 282340, Monographie de produit, Endo Par Innovation Company, LLC (16 mai 2024).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrDANTRIUM® INTRAVEINEUX

dantrolène sodique pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP**.

Pour quoi DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP est-il utilisé?

DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP est utilisé chez les adultes et les enfants pour la prise en charge de l'hyperthermie maligne (HM).

L'HM est une condition grave pouvant survenir suite à l'administration de certains médicaments anesthésiques et cela peut mettre la vie en danger. Les symptômes peuvent inclure, entre autres choses, des contractions musculaires sévères, une température corporelle dangereusement élevée et un rythme cardiaque rapide. Votre risque d'HM augmente si vous avez certaines mutations génétiques.

Comment DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP agit-il?

DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP appartient à un groupe de médicaments appelés relaxants des muscles striés. Celui-ci aide à réduire les contractions musculaires excessives.

Quels sont les ingrédients dans DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP?

Ingrédient médicamenteux : dantrolène sodique.

Ingrédients non médicamenteux : hydroxide de sodium et mannitol.

DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Poudre pour solution : 20 mg / fiole de dantrolène sodique.

Ne prenez pas DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP si :

- vous êtes allergique au dantrolène sodique ou à tout autre ingrédient de DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- avez des antécédents de problèmes de foie.
- êtes allergique à d'autres médicaments de la famille des hydantoïdes, y compris la phénytoïne, la fosphénytoïne, la nitrofurantoïne ou le nilutamide.

- êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte.
- allaitez ou envisagez d'allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

Faiblesse musculaire : le dantrolène sodique, l'ingrédient actif de DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP, peut entraîner une diminution dans la force de saisie et une faiblesse des muscles des jambes, surtout en descendant des escaliers. La prudence est également de mise lors des repas le jour de l'administration car des difficultés à avaler et des étouffements ont été signalés.

Grossesse : le dantrolène sodique, l'ingrédient actif de DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP, peut traverser le placenta. On ne sait pas s'il peut nuire à un bébé à naître. DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP ne doit pas être pris durant la grossesse à moins que votre professionnel de la santé n'ait déterminé que les bénéfices attendus l'emportent sur les risques possibles pour votre santé et celle de votre bébé.

Allaitement : le dantrolène sodique, l'ingrédient actif de DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP, peut passer dans le lait maternel. On ne sait pas s'il peut nuire à un bébé allaité. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP peut causer des étourdissements, des vertiges, de la somnolence et de la faiblesse. L'alcool et les médicaments qui affectent le système nerveux central (SNC) peuvent augmenter cet effet. Vous ne devez **pas** conduire ou effectuer des activités qui requièrent une attention particulière jusqu'à 48h après l'administration.

Contrôles et tests : vous pourriez avoir des visites régulières avec votre professionnel de la santé avant et pendant votre traitement. Votre professionnel de la santé pourrait faire des tests pour surveiller la santé de vos reins et de votre foie ainsi que le profil de votre sang.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP :

- autres relaxants musculaires utilisés pour traiter les spasmes musculaires et la douleur au dos (tel le vécuronium).
- agents tranquillisants utilisés pour traiter l'anxiété, la panique et les troubles du sommeil.
- agents anesthésiques utilisés pendant la chirurgie et autre procédure.
- alcool.
- inhibiteurs calciques utilisés pour abaisser la tension artérielle et soulager les douleurs thoraciques (tel le vérapamil).
- agents anticoagulants utilisés pour traiter et prévenir les caillots sanguins (telle la warfarine).
- agents hypolipémiants utilisés pour contrôler le taux élevé de cholestérol et de triacylglycérides dans le sang (tel le clofibrate).

- médicaments utilisés pour aider à diminuer le niveau de sucre dans le sang (tel le tolbutamide).
- thérapies contenant des œstrogènes utilisées pour la contraception et le remplacement hormonal.

Comment prendre DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP :

- Votre professionnel de la santé préparera et administrera, à vous ou votre enfant, du DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP dans un hôpital ou un milieu médical.
- Vous ou votre enfant recevrez DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP par vos veines (c.-à-d., « par voie intraveineuse » ou « IV »).
- Suivez toutes les instructions qui vous seront données par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose appropriée qui vous conviendra ou qui conviendra à votre enfant. Cela peut dépendre de votre état de santé actuel ou de celui de votre enfant, de votre poids, de la prise éventuelle d'autres médicaments et de la réaction au DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP.

Surdosage :

Les signes d'une surdose par DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP peuvent inclure :

- faiblesse musculaire,
- somnolence,
- état de conscience altéré (p. ex., manque d'énergie ou coma),
- vomissement,
- diarrhée,
- cristaux dans l'urine (cristallurie).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- étouffement,
- difficulté à avaler,
- perte de la force de saisie,
- faiblesse musculaire
- réactions au site d'injection,
- rougeur de la peau,

- urticaire,
- vertige.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Œdème pulmonaire (fluide excessif dans les poumons) : toux sanglante ou crachats mousseux, difficulté à respirer, souffle court, respiration sifflante, bruyante ou rapide, respiration superficielle.			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes de foie : jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée inhabituelle, selles de couleur claire, perte d'appétit, nausées, vomissements, douleur ou gonflement de l'abdomen, fatigue inhabituelle, désorientation mentale, confusion, somnolence, coma ou démangeaisons.			√
Thrombophlébite (veine enflammée ou gonflée à cause d'un caillot sanguin) : gonflement et douleur dans la partie du corps affectée ou rougeur de la peau, chaleur et sensibilité au niveau de la veine.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Votre professionnel de la santé entreposera DANTRIUM INTRAVENOUS à votre place. La fiole non reconstituée de DANTROLÈNE SODIQUE POUR INJECTION, USP sera conservée entre 15°C et 30°C et la solution reconstituée sera conservée entre 15°C et 30°C, à l'abri de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de DANTRIUM INTRAVENOUS :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); le site Web du distributeur <https://www.hikma.com/>, ou en téléphonant au 1-888-656-0793.

Ce feuillet a été rédigé par Hikma Canada Limited

Dernière révision: 30 août 2024