

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DANTRIUM IV, 20 mg poudre pour solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 20 mg de dantrolène sodique (lyophilisé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable, destinée à une administration intraveineuse rapide.

Poudre lyophilisée jaunâtre.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Dantrium IV est indiqué dans le traitement de l'hyperthermie maligne chez l'adulte et l'enfant, en association avec les mesures générales de prise en charge.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Dantrium IV doit être administré par une injection intraveineuse rapide d'au moins 2,5 mg/kg de poids (8-10 flacons chez l'adulte). Tant que les principaux symptômes cliniques: tachycardie, hypoventilation, hyperacidité prolongée (monitoring du pH et pCO<sub>2</sub> requis) et hyperthermie persistent, des injections bolus doivent être répétées. Dans la plupart des cas, une dose totale de 10 mg/kg de masse corporelle par 24h est suffisante. Cette dose (10 mg/kg) peut être supérieure dans des cas particuliers. Une utilisation sûre jusqu'à 40 mg/kg a été décrite. Basée sur cette expérience, des doses supérieures peuvent être administrées dans des cas isolés si nécessaire.

##### Population pédiatrique

Pas d'ajustement nécessaire.

##### Mode d'administration:

Voie intraveineuse.

Chaque ampoule doit être préparée en ajoutant 60 ml d'eau stérile pour injection et le flacon doit être secoué jusqu'à ce que la solution soit dissoute.

La solution reconstituée doit être filtrée avec le filtre à usage unique fourni.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la filtration du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au dantrolène sodique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne, l'utilisation du Dantrium IV ne dispense pas de l'application des mesures générales de prise en charge de la crise. Elles doivent être poursuivies sous leur différentes formes.

Dantrium IV doit être uniquement injecté par voie intraveineuse. A cause du pH élevé de la solution (pH 9,5), les injections/infusions extravasculaires doivent être évitées car elles peuvent aboutir à une nécrose des tissus. A cause du risque d'occlusion vasculaire, l'injection intra-artérielle doit être évitée. Une fuite de liquide sur la peau doit être évitée. Si la solution entre en contact avec la peau, elle doit être retirée avec suffisamment d'eau.

De plus, à cause de l'apparition de potentiels cristaux/particules non dissous dans la solution reconstituée et des risques ultérieurs potentiels d'exacerbation de réactions/nécroses des tissus au site d'injection dû aux cristaux dans les flacons affectés, l'utilisation du filtre lors de l'élaboration de la solution est requis à chaque fois.

Chaque flacon de Dantrium IV contient 3 g de mannitol (pour l'ajustement isotonique de la solution). Cette quantité doit être prise en compte si le mannitol est utilisé pour prévenir et traiter les complications rénales liées à l'hyperthermie maligne.

La prudence est de mise si des symptômes d'hyperkaliémie apparaissent (paralysie musculaire, changements dans l'ECG, arythmie bradycardique) ou dans les cas d'hyperkaliémie préexistante (insuffisance rénale, intoxication aux digitaliques etc.), car une augmentation du potassium sérique a été démontrée chez l'animal à la suite de la prise de dantrolène.

Des lésions du foie peuvent se produire durant le traitement par dantrolène. Cela est dépendant de la dose et de la durée du traitement et peut conduire à une évolution léthale.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Des cas isolés et des études chez l'animal montrent une interaction entre le dantrolène et les inhibiteurs des canaux calciques, comme le vérapamil et le diltiazem, sous forme d'insuffisance cardiaque. Il est recommandé de ne pas utiliser en même temps Dantrium IV et les inhibiteurs des canaux calciques.

L'utilisation concomitante de Dantrium IV avec les myorelaxants non dépolarisants comme le vécuronium peuvent augmenter leurs effets.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées concernant l'utilisation de dantrolène chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le dantrolène traverse le placenta et doit être utilisé durant la grossesse seulement si les bénéfices potentiels dépassent les risques pour la mère et l'enfant.

##### Allaitement

Aucune information n'est disponible sur l'utilisation du dantrolène pendant l'allaitement. D'après son profil de sécurité, un risque pour un nourrisson allaité ne peut être exclu car le dantrolène est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant l'administration de Dantrium IV. Sur la base de la demi-vie d'élimination du dantrolène, l'allaitement peut être repris 60 heures après la dernière dose.

##### Fertilité

Les données concernant les effets du dantrolène sur la fertilité humaine ne sont pas disponibles.

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Dantrium IV a une influence majeure sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines, car il peut entraîner une faiblesse, des vertiges et un étourdissement. Cela s'applique en particulier en association avec l'alcool ou d'autres médicaments déprimeur du système nerveux central.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Liste tabulée des effets indésirables

Des effets indésirables associées à l'usage de dantrolène sodique sont mentionnés ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies comme suit:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Très rare ( $< 1/10.000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affection du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Hyperkaliémie
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Somnolence, vertiges, faiblesse générale, convulsions, trouble du langage, céphalée
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque, brachycardie, tachycardie
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Cedème pulmonaire, épanchement pleural, insuffisance respiratoire, dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Douleur/crampe abdominale, nausées, vomissements, saignement gastro-intestinal, diarrhée
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Ictère, hépatite, disfonctionnement hépatique incluant insuffisance hépatique fatale, maladie du foie idiosyncratique ou hypertension portale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Urticaire, érythème, hyperhidrose
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire, fatigue musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Crystallurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée	Hypotonie utérine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Fatigue, réaction au site d'injection

##### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

**Belgique:**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Luxembourg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### 4.9. Surdosage

Il n'existe pas de schéma bien précis des symptômes. Cependant, on peut observer les symptômes suivants (liste non exhaustive): faiblesse musculaire, modifications de l'état de conscience (léthargie, coma), vomissements, diarrhée et crystallurie. En cas de surdosage, le traitement est symptomatique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: myorelaxant à action directe, code ATC: M03C A01

Le dantrolène découple l'excitation nerveuse et la contraction des muscles squelettiques, probablement en interférant avec la libération de calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique. Son action est sélective et n'a pas d'influence sur la transmission neuromusculaire ni aucun effet mesurable sur l'excitation membranaire.

Dans l'hyperthermie maligne induite par les anesthésiques, des signaux montrent une relation avec une anomalie génétique des cellules musculaires. On présume que les agents déclenchants causent une augmentation soudaine du calcium myoplasmique, en augmentant sa libération et empêchant le stockage dans le réticulum sarcoplasmique. L'augmentation consécutive de calcium myoplasmique conduit à un hypermétabolisme, qui cause l'hyperthermie, l'acidose métabolique et les autres symptômes de l'hyperthermie maligne.

Le dantrolène prévient le catabolisme aigu dans la cellule musculaire en inhibant la libération du calcium du réticulum sarcoplasmique dans le myoplasme. Donc, les changements physiologiques, métaboliques et biochimiques associés à la crise peuvent être annulés ou atténués. Cependant, le traitement par dantrolène ne peut fonctionner que si le calcium n'a pas été entièrement vidé du réticulum sarcoplasmique, c'est-à-dire que le dantrolène doit être utilisé aussi vite que possible, sous réserve que la perfusion du muscle est toujours correctement assurée.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Distribution

Le dantrolène est lié de manière réversible à l'albumine plasmatique; la valeur de la constante de liaison in vitro a été établie à  $4,3 \times 10^4 M^{-1}$ . Pour le passage transplacentaire du dantrolène, un facteur de 0,4 a été mesuré.

#### Métabolisme

Le métabolisme dans le foie se fait par une enzyme microsomale par 5-hydroxylation au niveau du cycle hydantoïne ainsi que par réduction du groupe nitro en groupe amine suivie d'une acétylation. Le 5-

hydroxydantrolène a la même activité que la substance mère, alors que l'acétamino-dantrolène n'a pas d'effet myorelaxant.

### **Élimination**

L'excrétion est principalement rénale et biliaire, selon laquelle l'excrétion rénale, même dans l'utilisation longue durée, a un ratio de 79 % de 5-hydroxy-dantrolène, 17 % d'acétylamino-dantrolène et 1 à 4 % de dantrolène inchangé. La clairance rénale (5-OH-dantrolène) est de 1,8 à 7,8 L/h.

Après l'administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination du dantrolène est variable, généralement entre 4 et 8 heures, pour un patient atteint d'hyperthermie maligne, elle est de 12 heures. Les études de pharmacocinétique chez l'enfant ont montré une demi-vie élimination moyenne d'approximativement 7,4 à 12,6 heures.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### **Toxicité aiguë**

Les données non cliniques sur l'administration intraveineuse ne sont pas disponibles. À la suite d'une administration intrapéritonéale, la DL50 est d'environ 800 mg/kg de masse corporelle chez le rat (dose équivalente humaine 129 mg/kg) et à la suite d'une administration orale, la DL50 est d'environ 3 g/kg chez les rats nouveau-nés (dose équivalente humaine 484 mg/kg). Aucune valeur de DL50 n'a pu être déterminée à la suite d'une administration orale chez des animaux adultes, pour cause de mortalité insuffisante.

Avec une administration intraveineuse subaiguë de dantrolène à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour, les seules observations ont été un moindre gain de masse corporelle chez le rat (dose équivalente humaine 3,2 mg/kg) et des modifications hépatiques chez le chien (dose équivalente humaine 11,1 mg/kg).

### **Toxicité chronique**

Lors des études de toxicité chroniques chez le rat, le chien et le singe, l'administration orale de plus de 30 mg/kg/jour (dose équivalente humaine 4,8 mg/kg, 16,2 mg/kg et 9,6 mg/kg respectivement) pendant 12 mois a entraîné une réduction de la croissance ou du gain de masse corporelle. Des effets hépatotoxiques et potentiellement une obstruction rénale ont été observés, ceux-ci étaient réversibles.

### **Mutagénicité**

Le dantrolène a produit des résultats positifs au test d'Ames avec *S. typhimurium* en présence et en l'absence d'activateur hépatique.

### **Carcinogénicité**

Des doses de dantrolène sodique jusqu'à 60 mg/kg/jour (dose équivalente humaine 9,6 mg/kg) pendant 18 mois ont conduit à une augmentation des néoplasmes hépatiques lymphatiques bénins, une augmentation des lymphangiomes hépatiques et des angiosarcomes hépatiques, et chez les femelles uniquement, une augmentation des tumeurs mammaires.

La pertinence de ces données en lien avec la pratique clinique n'est pas connue.

### **Toxicité reproductive**

Chez les rats adultes mâles et femelles, le dantrolène administré par voie orale jusqu'à 45 mg/kg/jour (dose équivalente humaine 7,3 mg/kg/jour) n'a pas eu d'effets négatifs sur la fertilité ou la capacité générale de reproduction. L'administration de dantrolène à des lapines gravides (45 mg/kg/jour; dose équivalente humaine 14,5 mg/kg/jour) a entraîné une augmentation de la formation unilatérale ou bilatérale de côtes surnuméraires chez les petits.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Par flacon:

mannitol 3000 mg (quantité nominale) (E421)

quantité suffisante d'hydroxyde de sodium (E524) (pour, après la dissolution dans 60 ml d'eau pour préparations injectables, assurer un pH d'environ 9,5)

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans

La solution préparée: 6 heures

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

Flacons:

Les flacons doivent être conservés à l'abri de la lumière, de préférence dans l'emballage d'origine. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

La solution préparée:

Conservez la solution de Dantrium IV à l'abri de la lumière et à des températures entre 15°C-25°C; les solutions doivent être utilisées dans les 6 heures.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en verre de 70 ml avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et un opercule en aluminium avec un disque flip-off en polypropylène. Boîte de 12 ou 36 flacons. Chaque flacon est fourni avec un dispositif de filtration à usage unique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Reconstituer le flacon avec 60 ml d'eau pour préparations injectables et agiter jusqu'à dissolution de la poudre.

Filtrer le produit reconstitué lors de l'aspiration de la solution dans la seringue avec le dispositif de filtration à usage unique fourni. La solution reconstituée doit être utilisée dans les 6 heures, mais doit être filtrée immédiatement avant utilisation.

Retirer le dispositif de filtration de la seringue avant de la relier à un cathéter ou à un set de perfusion.

Jeter le dispositif de filtration et le flacon de produit dans un collecteur autorisé pour les objets pointus ou tranchants.

Utiliser un nouveau dispositif de filtration pour chaque flacon de Dantrium IV.

Administrer Dantrium IV immédiatement après filtration.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Utiliser uniquement le dispositif de filtration fourni.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Norgine SA  
Philipssite 5 bus 1,  
3001 Heverlee

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE115324

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 01/12/1974  
Date de dernier renouvellement : 02/2009

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 01/2025