

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Dantrium® Intraveineux

dantrolène sodique pour injection, USP

20 mg/vial

DÉCONTRACTANT DU MUSCLE STRIÉ

JHP Pharmaceuticals, LLC
1 Upper Pond Road, Building D, 3rd Floor
Parsippany, NJ 07054, USA

Distribué par: Methapharm Inc.
Brantford, Ontario, N3S 7X6

N° de contrôle : 123399

Date de préparation:
le 22 janvier 2009

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
Dantrium® Intraveineux

dantrolène sodique pour injection

USP

20 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTHERMIE MALIGNNE

JHP Pharmaceuticals, LLC
Parsippany, NJ 07054, USA

Distribué par: Methapharm Inc.
Brantford, Ontario, N3S 7X6

Date de révision : le 22 janvier 2009

ACTION : Le dantrolène sodique est un décontractant musculaire qui agit spécifiquement sur les muscles striés. Lors d'études *in vitro* sur les muscles, on a trouvé que le dantrolène sodique dissocie le couple excitation-contraction des muscles striés car il entrave tout probablement la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique. Les données signalent que les cas d'hyperthermie maligne provoqués par un anesthésique, se rapportent à une anomalie intrinsèque et prédisposante du tissu musculaire. Certains prétendent que chez les humains atteints, des "agents de déclenchement" provoquent une hausse soudaine de calcium dans le plasma musculaire, soit en empêchant le réticulum sarcoplasmique d'accumuler le calcium de façon adéquate, soit en accélérant la libération de calcium. Cette hausse en calcium myoplasmique entraîne des processus cataboliques aigus, qui caractérisent les crises d'hyperthermie maligne.

Il se peut que le dantrolène sodique prévienne la hausse du taux de calcium dans le plasma musculaire ainsi que le catabolisme aigu à l'intérieur des cellules musculaires, en faisant obstacle à la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique au caillot rétractile du myoplasme. Donc, les modifications physiologiques, métaboliques et biochimiques qui caractérisent la crise d'hyperthermie maligne, peuvent être renversées ou atténuées.

D'après des analyses de sang entier et de plasma, on retrouve des quantités légèrement plus élevées de dantrolène sodique dans les globules rouges du sang comparativement au plasma. Une quantité importante de dantrolène est liée aux protéines du plasma, surtout l'albumine. Cette liaison est facilement réversible et ne subit aucune modification importante provoquée par le diazépam, la diphénylhydantoïne ou la phénylbutazone. La liaison aux protéines du plasma est réduite par la warfarine et le clofibrate et augmentée par le tolbutamide.

Chez les humains, le dantrolène est métabolisé rapidement par voie des enzymes microsomaux hépatiques. Les principaux métabolites dans les liquides corporels sont un 5-hydroxy-analogue et un acétamino-analogue. Le dantrolène subit également une voie métabolique banale de l'hydrolyse et l'oxydation subséquentes pour créer l'acide nitrophénylfuroïque. L'excrétion urinaire de dantrolène et de ses métabolites se produit en une première étape rapide ($t_{1/2}$, 2,5 à 3 heures) suivie d'une étape plus lente qui s'étend sur une période de 24 heures. Le dantrolène sodique est également éliminé par l'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.

D'après des renseignements restreints, obtenus de l'étude de malades souffrant d'hyperthermie maligne, on estime que le niveau d'efficacité thérapeutique du médicament est atteint à une concentration sérique de dantrolène sodique d'environ 1 $\mu\text{g/mL}$. Des doses de dantrolène sodique s'élevant jusqu'à 10 mg/kg, avec des concentrations sériques de 13,79 $\mu\text{g/mL}$, n'ont provoqué aucune réaction toxique chez des sujets atteints d'hyperthermie maligne.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE : Le Dantrium (dantrolène sodique) intraveineux est indiqué pour le traitement d'une crise d'hyperthermie maligne. 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), on doit prendre des mesures appropriées pour faire baisser la température du malade et on doit administrer le Dantrium intraveineux. De plus, on doit supprimer l'administration de tout agent anesthésique. Il est également important d'adopter une thérapeutique d'appoint pour le

traitement des anomalies physiologiques et métaboliques. Lorsqu'on administre le Dantrium intraveineux dans les premiers stades d'une crise d'hyperthermie maligne, il produit les effets suivants : il baisse rapidement la température du corps, corrige l'acidose respiratoire et/ou métabolique, diminue la fréquence cardiaque, stabilise la tension artérielle et élimine la rigidité et/ou les fasciculations. D'après les mesures de la créatinine phosphokinase dans le sérum, on note que les malades qui reçoivent le Dantrium intraveineux au cours de la crise manifestent moins de destruction musculaire que les malades traités par d'autres moyens.

CONTRE-INDICATIONS : Aucune contre-indication connue lorsque le Dantrium (dantrolène sodique) intraveineux est utilisé au cours d'une crise aiguë d'hyperthermie maligne.

MISES EN GARDE : Général : L'administration de dantrolène sodique intraveineux dans le traitement d'une crise d'hyperthermie maligne n'est pas un substitut pour des mesures de soutien déjà connues. Ces mesures doivent être individualisées mais il sera habituellement nécessaire de discontinuer les agents suspects de déclenchement, s'occuper des besoins accrus d'oxygène, contrôler l'acidose métabolique, instituer le refroidissement au besoin, surveiller le débit urinaire et surveiller le déséquilibre des électrolytes.

Comme l'effet de l'état de la maladie et d'autres médicaments sur la faiblesse des muscles squelettiques reliée au 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.

Si le dantrolène sodique intraveineux ou oral est administré aux patients jugés sensibles à l'hyperthermie maligne avant une intervention chirurgicale, la préparation anesthésique doit encore suivre un régime standard susceptible d'hyperthermie maligne, y compris l'évitement des agents de déclenchement connus. La surveillance des signes précoces cliniques et métaboliques 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.

Vu le pH élevé du Dantrium (dantrolène sodique) intraveineux et le potentiel pour nécrose des tissus, on doit procéder de façon à éviter 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 nécessaires pour dissoudre chaque fiole de 20 mg de dantrolène sodique intraveineux doivent être pris en considération.

Information pour les patients : D'après les données chez des volontaires humains, il sera parfois approprié de dire aux patients qui reçoivent le dantrolène sodique intraveineux que la diminution de la force de saisie et la faiblesse des muscles des jambes, surtout en descendant des escaliers, peuvent être prévues après l'intervention chirurgicale. En plus, des symptômes tels que l'étourdissement 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 ce temps. La prudence est aussi indiquée aux repas le jour de l'administration car la difficulté d'avaler et l'étouffement ont été signalés. La prudence s'impose dans l'administration concomitante d'agents tranquillisants.

Hépatique : Le dysfonctionnement hépatique, comprenant l'insuffisance hépatique fatale, peut se manifester avec l'utilisation de dantrolène, et a un rapport avec la posologie et la durée de thérapie.

Hépatotoxicité aperçue avec les capsules de dantrolène sodique : Le dantrolène sodique a le potentiel d'hépatotoxicité et ne devrait pas être utilisé dans des conditions autres que celles recommandées. Une hépatite symptomatique (mortelle et non mortelle) a été rapportée à différents niveaux posologiques du médicament. L'incidence rapportée chez des patients qui prennent jusqu'à 400 mg/jour est beaucoup moindre que chez ceux qui prennent des doses de 800 mg ou plus par jour. Même des recours sporadiques à ces niveaux de doses plus élevées dans un régime de traitement ont augmenté de façon

marquée le risque de lésion hépatique grave. La dysfonction hépatique telle que prouvée par les anomalies chimiques du sang seulement (élevations d'enzymes hépatiques) a été observée chez des patients exposés au dantrolène sodique pendant diverses périodes. L'hépatite manifeste est survenue à différents intervalles après l'initiation de la thérapie, mais elle a été plus fréquemment observée entre les deuxième et douzième mois de thérapie. Le risque de lésion hépatique semble être plus grand chez les femmes, chez les patients de plus de 30 ans, et chez les patients qui prennent d'autres médicaments en plus du dantrolène sodique. Le dantrolène sodique ne doit être utilisé que conjointement avec la surveillance appropriée de la fonction hépatique y compris la détermination fréquente de SGOT ou SGPT.

Les troubles hépatiques mortels et non mortels de type idiosyncrasique ou d'hypersensibilité peuvent survenir avec le traitement au dantrolène sodique.

PRÉCAUTIONS : Grossesse et allaitement : L'innocuité du Dantrium (dantrolène sodique) intraveineux n'a pas été établie chez les femmes qui sont enceintes ou qui peuvent le devenir ; le dantrolène traverse le placenta. Il ne faut donc l'administrer que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles pour la mère et l'enfant. De basses concentrations de dantrolène ont été détectées dans le lait maternel (moins de 2 microgrammes par millilitre) pendant l'administration intraveineuse répétitive sur 3 jours. Le Dantrium (dantrolène sodique) intraveineux ne doit être administré à la mère qui allaite que si le bienfait escompté l'emporte sur le risque possible pour l'enfant.

Données animales : Chez les lapins recevant 45 mg/kg/jour pendant la période d'organogénèse, il y a eu une augmentation statistiquement significative avec la fréquence de côtes pelviennes. Chez les rats recevant 20 mg/kg/jour il y a eu une augmentation dans la fréquence des côtes pelviennes, et chez les rats recevant 60 mg/kg/jour il y a eu un affaiblissement du poids fœtal.

Effets sur la conduite et l'utilisation des machines : Le dantrolène cause des étourdissements, de la somnolence et de la faiblesse. Il faudrait recommander aux patients de ne pas conduire un véhicule automobile ou faire un emploi dangereux après avoir reçu du dantrolène. **Interactions médicamenteuses :** Le dantrolène sodique est métabolisé par le foie, et il est théoriquement possible que son métabolisme puisse être

rehaussé par des médicaments connus pour provoquer des enzymes hépatiques microsomiques. Toutefois, ni le phénobarbital ni le diazépam semblent affecter le métabolisme du dantrolène sodique. La fixation à la protéine plasmatique n'est pas modifiée de façon significative par le diazépam, le phénytoïne, ou la phénylbutazone. La fixation aux protéines plasmatiques est réduite par la warfarin et le clofibrate et elle est augmentée par le tolbutamide.

L'administration concomitante du dantrolène sodique intraveineux et de vérapamil chez le porc anesthésié au α -chloralose/halothane a résulté en une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire en relation avec une hyperkaliémie grave.

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 concomitants. On recommande de ne pas administrer simultanément le dantrolène sodique intraveineux et les antagonistes des canaux calciques, comme le vérapamil, pendant le revirement d'une crise d'hyperthermie maligne.

L'administration de dantrolène peut rendre possible le blocage neuromusculaire provoqué par le vécuronium.

EFFETS INDÉSIRABLES : Les effets les plus graves relatés suite à l'usage répété du Dantrium (dantrolène sodique) oral administré en tant que relaxant musculaire sont : hépatite, attaques brusques et épanchement pleural avec péricardite. On a signalé des cas mortels d'hépatite chez des patients traités au Dantrium pendant 60 jours ou plus. Certains patients recevant le Dantrium en tant que relaxant musculaire ont accusé une hépatite symptomatique et des dérangements hépatiques lors de tests en laboratoire. On a également signalé des cas inférieurs de réactions cutanées acnéiformes. Se reporter à la monographie du produit (Dantrium – usage en tant que relaxant musculaire) pour une liste complète des effets secondaires rapportés lorsque le Dantrium est utilisé comme relaxant musculaire. Aucun de ces effets n'a été rapporté au cours d'essais cliniques chez des patients recevant un traitement à court terme pour l'hyperthermie maligne, avec le dantrolène sodique intraveineux.

Des rapports occasionnels de mortalité ont suivi une crise d'hyperthermie maligne même avec un traitement de dantrolène sodique intraveineux; les chiffres réels ne sont pas disponibles (le taux de mortalité due à une crise d'hyperthermie maligne avant le traitement de dantrolène était d'environ 50 %). La plupart de ces mortalités peuvent être attribuées à une détection tardive, un traitement retardé, une posologie inadéquate, un manque de thérapie de soutien, une maladie intercourante et/ou le développement de complications différées telles que l'insuffisance rénale ou la coagulopathie intravasculaire disséminée. Dans certains cas, il existe des données insuffisantes pour éliminer complètement l'échec thérapeutique du dantrolène sodique.

Il existe de rares rapports de mortalité d'une crise d'hyperthermie maligne, en dépit d'une réponse initiale satisfaisante au dantrolène sodique intraveineux, qui implique des patients qui ne pouvaient pas être sevrés du dantrolène sodique après le traitement initial.

L'administration du dantrolène sodique intraveineux chez des volontaires humains est associée avec la perte de la force de saisie et la faiblesse dans les jambes, de même que des plaintes du système nerveux central subjectif (voir Information pour les patients sous **MISES EN GARDE**).

Il y a eu des rapports concernant les effets indiqués ci-dessous par systèmes à la suite de l'administration du dantrolène sodique intraveineux.

Système cardio-vasculaire : thrombophlébite, réactions au lieu d'injection

Système digestif : étouffement, difficulté d'avaler

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

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

Système nerveux : étourdissement

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE : Il n'y a pas de constellation connue des symptômes liés à un surdosage aigu. La somnolence et une faiblesse musculaire généralisée ont été signalées suite à l'administration de doses élevées de dantrolène sodique oral et seraient prévus comme étant les symptômes majeurs de surdosage. D'autres symptômes, qui peuvent survenir dans le cas de surdosage comprennent des modifications de l'état de conscience (par exemple léthargie, coma), le vomissement, la diarrhée et la cristallurie, et ne sont pas limités à ces cas. Par conséquent, ces symptômes signaleraient également une dose excessive de Dantrium intraveineux.

Dans les cas de surdosage aigu, on doit adopter des mesures d'appoint générales. Administrer des quantités élevées de liquides par voie intraveineuse afin d'éviter le risque de cristallurie. Les voies respiratoires doivent être libres et on doit avoir à sa disposition un appareil de réanimation. En outre, procéder au contrôle électrocardiographique et observer attentivement le malade. Puisqu'on n'a rapporté aucune expérience avec la dialyse; on ignore ses effets thérapeutiques dans les cas de surdosage avec le Dantrium.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : En cas de crise : Dès que l'on reconnaît une crise d'hyperthermie maligne, on doit supprimer tout agent anesthésique. Administrer par voie intraveineuse de façon rapide et continue le Dantrium intraveineux, en commençant par une dose minimale de 1 mg/kg et en poursuivant le traitement jusqu'à ce que les symptômes se soient atténués 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 faut absolument administrer le Dantrium intraveineux sans interruption jusqu'à ce que les symptômes se soient apaisés. La dose efficace pour renverser les manifestations de la crise dépend directement du degré de susceptibilité de la personne à l'hyperthermie maligne, du temps pendant lequel le malade fut exposé à l'agent de déclenchement, de la quantité administrée et du temps écoulé depuis les premiers signes de la crise jusqu'au début du traitement.

Posologie pour enfants : D'après l'expérience clinique que l'on possède à ce jour, la dose pour enfants est la même que pour les adultes.

Avant l'opération : Si après avoir examiné de façon adéquate le patient, y compris les antécédents médicaux de sa famille relativement à l'hyperthermie maligne, on conclut qu'il est possible qu'une crise d'hyperthermie maligne survienne pendant l'anesthésie ou l'opération, on peut employer le dantrolène sodique oral comme moyen prophylactique, 1 ou 2 jours précédant la chirurgie. On doit faire prendre une dose de Dantrium (dantrolène sodique) en capsules à raison de 1 à 2 mg/kg, quatre fois par jour et ce, jusqu'à 3 à 5 heures avant la chirurgie.

On peut se servir des critères suivants comme guide général pour déterminer les genres de patients les plus prédisposés à subir une crise d'hyperthermie maligne au cours de l'anesthésie ou de l'opération :

1. Les patients qui ont survécu à une crise d'hyperthermie maligne ou dont le prélèvement biopsique du tissu musculaire est positif.
2. Un proche parent d'une personne ayant une susceptibilité connue à l'hyperthermie maligne ou qui a eu une biopsie positive du tissu musculaire.
3. Un membre d'une famille susceptible qui a cliniquement démontré une anomalie musculaire.
4. Un membre d'une famille susceptible qui a manifesté un taux élevé de CPK plasmatique dans une ou plusieurs des analyses (test répété au moins à trois reprises).

Traitement suite à une crise hyperthermique : Pour éviter la récurrence suite à une crise d'hyperthermie maligne, il est également nécessaire d'administrer 4 à 8 mg/kg par jour de Dantrium en capsules, en quatre doses fractionnées, pendant une durée de un à trois jours.

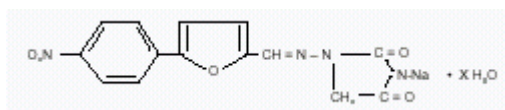
Reconstitution : Chaque fiole de Dantrium intraveineux doit être reconstituée en ajoutant 60 mL d'eau stérile pour injection USP (sans agent bactériostatique) et il faut agiter la fiole jusqu'à ce que la solution soit claire. **Protéger** le contenu de la fiole **de la lumière et utiliser dans les six heures qui suivent la reconstitution. Conservez la solution reconstituée entre 15 et 30 °C. Les flacons non reconstitués de Dantrium intraveineux doivent être conservés à une température ambiante contrôlée (entre 20 et 25 °C), à l'abri de la lumière.**

PRÉSENTATION: Le Dantrium intraveineux est présenté en fioles de 70 mL, qui renferment une solution lyophilisée stérile de 20 mg de dantrolène sodique, 3000 mg de mannitol et une quantité suffisante d'hydrate de sodium pour fournir un pH d'environ 9,5 lorsque la solution est reconstituée. Ce ne sont pas des fioles multidoses. Disponible en boîtes de 6 fioles.

Le Dantrium intraveineux 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.

Le Dantrium intraveineux est une drogue de l'Annexe F (disponible uniquement sur ordonnance médicale).

PHARMACOLOGIE : Le dantrolène sodique, hydrate de sodium de 1- {[5(p-nitrophényl)-furfuryl-idène]amino}-hydantoïne possède la formule structurale suivante :



Chez les animaux de laboratoire, le Dantrium provoque une décontraction marquée et prolongée des muscles striés qui est proportionnelle à la dose. Le profil pharmacologique du Dantrium chez les animaux diffère de celui des agents bloquants neuromusculaires, puisque le Dantrium n'entraîne pas la paralysie totale ni la dépression respiratoire.

Diverses études, *in vivo* et *in vitro*, ont démontré la sélectivité apparente de l'action du Dantrium sur les muscles striés. On a noté certains effets sédatifs non spécifiques lors d'études sur les muscles lisses, ainsi que des effets minimes sur le muscle cardiaque suite à l'administration de doses provoquant la décontraction des muscles striés. Au

cours de plusieurs études effectuées auprès d'animaux, le Dantrium n'a aucunement entravé la transmission des impulsions nerveuses.

Le dantrolène sodique intraveineux n'exerce aucun effet important sur le système cardio-vasculaire ni sur le système respiratoire. À doses élevées, on note parfois un effet passager et irrégulier sur les muscles lisses.

Il a été démontré que le Dantrium n'exerce aucun effet sur la propagation du potentiel d'action enregistré sur la membrane musculaire et que la capacitance totale de la membrane ne subit aucune réduction provoquée par le médicament. Par conséquent, le Dantrium ne déränge pas le fonctionnement du système tubulaire transverse et agit à un point au-delà de la membrane musculaire. Des données obtenues *in vitro* avec des préparations musculaires exposées à la caféine, agent qui provoque des contractions musculaires en libérant des réserves internes de Ca^{++} dans les muscles, suggèrent que le Dantrium agit sur le muscle strié en modifiant les mécanismes de libération du Ca^{++} . Cette action pourrait expliquer la spécificité apparente du Dantrium sur le muscle strié.

Chez les chiens, environ 40 % d'une dose intraveineuse de Dantrium est excrété sous forme du métabolite hydroxylé dans la bile, tandis que chez le rat, seulement 1 % de la dose est excrété de cette façon. On retrouve également des concentrations biliaires élevées de ce métabolite chez le singe rhésus. L'excrétion totale de métabolites connus dans les urines est d'environ 3 % chez le chien et d'environ 10 % chez le rat.

Des études effectuées auprès de porcs susceptibles à l'hyperthermie maligne, ont démontré que dans les cas du syndrome d'hyperthermie maligne provoqué par l'halothane ou la succinylcholine, le dantrolène sodique a entraîné :

1. une perte rapide de la rigidité musculaire, qui commence environ 5 minutes après l'administration du médicament et qui se complète en moins de 20 minutes;
2. une cessation immédiate de la hausse de température des muscles profonds, suivie d'une diminution rapide;

3. une cessation de l'acidose progressive et inexorable du syndrome, ce qui permet de tamponner facilement l'acidose qui s'est développée avant l'administration du dantrolène sodique.

Les taux de survie avec le dantrolène sodique étaient de 100 % comparativement à 40 % avec la procaïne. Sans l'administration d'un traitement approprié, le syndrome possède un taux de mortalité de 100 %. L'administration de la procaïne s'associe à des effets cardio-vasculaires profonds tandis que le dantrolène sodique ne produit aucun effet sur le myocarde, facteur qui permet l'usage du médicament jusqu'aux limites d'efficacité thérapeutique. Des doses moyennes de 7 mg/kg de dantrolène sodique ont été utilisées afin de traiter ces animaux.

TOXICOLOGIE : 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 n'a produit aucune toxicité 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 douteuse.

Des études de toxicité chez les animaux ont établi que le Dantrium entraîne une faible activité cancérogène chez le rat.

Se reporter à la monographie pour capsules de Dantrium (usage en tant que relaxant musculaire) pour un rapport complet sur les résultats des études de toxicité à long terme chez les animaux.

Mutagenèse : 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.

Toxicité pour le système reproducteur : Le dantrolène sodique administré aux rats mâles et femelles en doses jusqu'à 45 mg/kg/jour n'a montré aucun effet nocif sur la fertilité ni la performance reproductrice générale chez les animaux adultes.

RÉFÉRENCES :

1. Herman, R., Mayer, N., and Mecomber, S.A.: Clinical pharmaco-physiology of dantrolene sodium. *Amer. J. Phys. Med.* 51:296-311 (1972).
2. Broman, H., Ladd, H., and Perersen, I.: A quantitative electromyographic study of the effects of dantrolene sodium on skeletal muscle in normal subjects. *Acta Neurol. Scand.* 50:382-390 (1974).
3. Bergami, L., Bregnolo, F., and Fra, L.: Further clinical observations on muscle-relaxing action of Dantrium. *Europ. Med. Phys.* 10: 71-80 (April-June) (1974).
4. Ellis, K.O., and Carpenter, J.F.: Studies on the mechanism of action of dantrolene sodium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 275:83-94 (1972).
5. Hainaut, K., and Desmedt, J. R.: Effects of dantrolene on calcium movements in single muscle fibers. *Nature* 252:728-730 (1974).
6. Brocklehurst, L.: Dantrolene sodium and "Skinned" Muscle Fibers. *Nature* 254:364 (1975).
7. Sagar, K.B., Ford, G.D., Tucker, S.C., and Horgan, J.H.: Effects of dantrolene sodium on excitation-contraction elements in striated muscle. *Clin. Res.* 23:223A (1975).
8. Van Winkle, W.B.: Calcium release from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum: Site of action of dantrolene sodium? *Science* 193:1130-1131 (1976).
9. Satnick, J.H.: Hyperthermia Under Anesthesia with Muscle Flaccidity. *Anesthesiology.* 30:472 (1969).
10. Kalow, W., Brftt, B.A., Terreau, M.E., and Haist, C.: Metabolic Error of Muscle Metabolism after Recovery from Malignant Hyperthermia. *Lancet* 2:895 (1970).
11. Nelson, T.E., and Denborough, M.A.: Studies on normal skeletal muscle in relation to the pathopharmacology of malignant hyperpyrexia. *Clin. Exp. Pharmac. Physiol.* 4:315-22,1977.
12. Austin, K.L., and Denborough, M.A.: Drug treatment of malignant hyperpyrexia. *Anaesth. Intens. Care* 5: 207(1977).
13. Leitman, P.S., Haslam, R.A.A., and Walcher, J.R.: Pharmacology of dantrolene sodium in children. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 55: 388-392 (Aug) (1974).
14. Vallner, J.J., Sternson, L.A., and Parsons, D.L.: Interaction of Dantrolene Sodium with Human Serum Albumin. *J. Pharm. Sci.* 65:873-877 (June) (1976).
15. Eilis, K.O., Castellion, A.W., Honkomp, L.J., Wessels, F.L. Carpenter, J.F., and Halliday, R.P.: Dantrolene, A Direct Acting Skeletal Muscle Relaxant. *J. Pharm. Sci.* 62 (#6):948-951 (June) (1973).
16. Butterfield, J.L., and Ellis, K.O.: Effects of Dantrolene Sodium, A Skeletal Muscle Relaxant, on the Contractility of Cardiac and Smooth Muscle. *Fed. Proc.* 32 (Part I): 772 (March) (1973).
17. Ellis, K.O., Butterfield, J.L., Wessels, F.L., and Carpenter, J.F.: A Comparison of Skeletal, Cardiac, and Smooth Muscle Actions of Dantrolene Sodium - A Skeletal Muscle Relaxant. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 224:118-132 (Nov.) (1976).
18. Ellis, R.H., Simpson, P., Tatham, P., Leighton, M., and Williams, J.: The Cardiovascular Effects of Dantrolene Sodium in Dogs. *Anaesthesia* 30:318-322 (May) (1975).
19. Ellis, K.O., Wessels, F.L., and Carpenter, J.F.: Effects of Intravenous Dantrolene Sodium on Respiratory and Cardiovascular Functions. *J. Pharm. Sci.* 65:1359-1364 (Sept.) (1976).

20. Graves, S., Dretchen, K.L., and Kruger, G.O.: Dantrolene Sodium: Effects on Smooth Muscle. *Europ. J. Pharmacol.* 47:29-35 (Jan.) (1978).
21. Harrison, G.G.: Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br. J. Anaesth.* 47:62,(1975).
22. Gronert, G.A., Milde, J. H., and Theye, R.A.: Dantrolene in porcine malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 44:488, (1976).
23. Harrison, G.G.: Anesthetic induced malignant hyperpyrexia: A suggested method of treatment. *Brit. Med. J.* 3:454,(1971).
24. Anderson, I.L., and Jones, E.W.: Porcine malignant hyperthermia: Effect of dantrolene sodium on *In vitro* halothane-induced contraction of susceptible muscle. *Anesthesiology* 44:57-61, (1976).
25. Jardon, O. M., Kerr, D., Cochran, R., and Wingard, D.W: Malignant hyperthermia - A disease of importance to orthopaedics (Study of dantrolene in porcine malignant hyperthermia). *J. Bone Joint Surg. (Amer.)* 53: 738,(1976).
26. Harrison, G.G.: The prophylaxis of malignant hyperthermia by oral dantrolene sodium in swine. *Brit. J. Anesthesia.* 49:315-17,(1977).
27. Hall, G.M., Lucke, J.N., and Lister, D.: Treatment of porcine malignant hyperpyrexia: The successful use of dantrolene sodium in the Pietrain pig. *Anesthesia* 32:472-474, (1977).
28. DeBoer, C and Gaete, H.P. The neuroleptic malignant syndrome and diabetic ketoacidosis. *British J. Psychiatry.* 161:856-858, (1992)
29. Utili, R. et al. Dantrolene-associated hepatic injury: incidence and character. *Gastroenterol.* 72:610-616, (1977).
30. Chan, C.H. Dantrolene sodium and hepatic injury. *Neurol.* 40:1427-1432, (1990).
31. Dukes, M.N.G. *Meyler's Side Effects of Drugs.* Elsevier, Amsterdam. 12ed. 1992, p 282.
32. Shime J, Gare D, Andrews J, Britt B. Dantrolene in pregnancy: lack of adverse effects on the fetus and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(4):831-4.
33. Morison DH. Placental transfer of dantrolene [letter]. *Anesthesiology* 1983;59(3):265.
34. 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 Oct;89(4):1023-5.