

INFORMATIONS POSOLOGIQUES

Pr Chlorhydrate de chlorpromazine Injection USP 25 mg/ml

Antipsychotique/antiémétique stérile

Bioniche Pharma (Canada) Ltd.

40 Holly Street, Suite 801

Toronto, Ontario

M4S 3CE

Date de révision : 25 novembre 2011

Numéro de contrôle : 151022

Chlorhydrate de chlorpromazine Injection USP 25 mg/ml

Stérile

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antipsychotique/antiémétique

PHARMACOLOGIE

Les principaux effets pharmacologiques de la chlorpromazine sont similaires à ceux d'autres dérivés propylaminés de la phénothiazine. La chlorpromazine présente des effets secondaires anticholinergiques et sédatifs prononcés, ainsi que des effets secondaires extrapyramidaux modérés. La chlorpromazine exerce un fort effet antiémétique et antiadrénergique, ainsi qu'une faible action ganglioplégique, antihistaminique et antisérotonine.

PHARMACOCINÉTIQUE

La chlorpromazine est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée par voie parentérale (sites d'injection). La chlorpromazine est fortement métabolisée au niveau du foie et éliminée par excrétion urinaire et biliaire, sous forme de nombreux métabolites actifs et inactifs ; des signes de recyclage entéro-hépatique ont été identifiés. En raison de l'effet de premier passage, les concentrations plasmatiques observées après administration orale sont nettement inférieures à celles relevées après administration intramusculaire. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques de chlorpromazine et de ses métabolites présentent une très forte variabilité interindividuelle, tout comme leurs effets thérapeutiques. Bien que la demi-vie plasmatique de la chlorpromazine ne soit que de quelques heures, selon les études menées jusqu'à lors, l'élimination des métabolites peut s'avérer très longue.

La chlorpromazine est très largement liée aux protéines plasmatiques. Elle est largement distribuée dans l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique pour atteindre des concentrations plus élevées dans le cerveau que dans le plasma. La chlorpromazine et ses métabolites traversent également la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait.

INDICATIONS

Le chlorhydrate de chlorpromazine pour injection USP et d'une concentration de 25 mg/ml est utilisé dans le traitement symptomatique des troubles psychotiques. Ce médicament est utilisé pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements, le soulagement de l'agitation et de l'appréhension avant une intervention chirurgicale et le traitement symptomatique des phases maniaques du trouble bipolaire.

CONTRE-INDICATIONS

États comateux ou dépressifs dus à des médicaments dépresseurs du SNC, à une dyscrasie sanguine, à une dépression médullaire osseuse ou à une lésion hépatique. Possible survenue d'une hypersensibilité à la chlorpromazine et d'une sensibilité croisée à d'autres phénothiazines. À éviter chez l'enfant ou l'adolescent présentant des signes ou des symptômes suggestifs du syndrome de Reye. Son effet antiémétique est susceptible d'en masquer les signes et son effet sur le SNC risque d'être confondu avec les signes du syndrome de Reye ou autres encéphalopathies.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les phénothiazines doivent être utilisées avec précaution chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire. La chlorpromazine est un alphabloquant ; une augmentation du pouls et de l'hypotension transitoire aurait été observée chez des patients prenant ce type de médicament.

L'hypotension, généralement orthostatique, peut survenir surtout chez les personnes âgées et les patients alcooliques. Cet effet peut s'ajouter à d'autres agents provoquant une baisse de la pression artérielle. Si la chlorpromazine provoque une hypotension grave, la plupart des patients répond à expansion volémique avec un soluté de chlorure de sodium, si elle n'est pas trop brutale. En cas de besoin de vasoconstricteurs, il est fortement recommandé d'opter pour des agonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, tels que la phényléphrine ou la méthoxamine.

Une prolongation de l'intervalle QT, un aplatissement, voire une inversion de l'onde T et l'apparition d'une onde provisoirement identifiée comme onde T bifide ou onde U ont été observées chez certains patients sous phénothiazines. Ces changements semblent réversibles et liés à des troubles de la repolarisation. Administrez les phénothiazines avec prudence à vos patients présentant des troubles cardiaques.

La plupart des cas signalés de l'agranulocytose associée à l'administration de dérivés de la phénothiazine se sont produits entre la quatrième et la dixième semaine de traitement. Par conséquent, observez attentivement les patients suivant un traitement prolongé pour détecter l'apparition éventuelle de maux de gorge, d'un état fébrile et d'une faiblesse générale. Si ces symptômes apparaissent, interrompez le traitement et déterminez la formule leucocytaire du patient.

En cas de bilirubinémie, de bilirubinurie ou d'ictère, cessez le traitement et contrôlez la fonction hépatique du patient.

Les phénothiazines ont été associées à la rétinopathie. Interrompez la prise de chlorpromazine en cas de changements rétinien.

Utilisez la chlorpromazine avec précaution chez les patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie, car ce médicament a tendance à diminuer le seuil épileptogène.

L'action anticholinergique de la chlorpromazine peut être impliquée dans certains cas de pseudo-obstruction intestinale.

La chlorpromazine peut masquer les symptômes de surdosage de médicaments toxiques et occulter des maladies telles que l'obstruction intestinale et les tumeurs cérébrales.

Des dermatites de contact ont été observées chez le personnel soignant. Il est donc recommandé d'utiliser des gants lors de l'administration de chlorpromazine liquide ou injectable.

Les médicaments neuroleptiques augmentent les taux de prolactine et cette élévation persiste en cas d'administration chronique. Bien que des troubles, tels que la galactorrhée, l'aménorrhée, la gynécomastie et l'impuissance aient été signalés, la signification clinique des taux de prolactine sérique élevés reste inconnue pour la plupart des patients.

La chlorpromazine peut diminuer la sensibilité et la capacité d'adaptation aux variations de température, à tel point que l'hyperthermie et les maladies cardiaques létales sont citées parmi les complications possibles.

Sevrage brusque : En général, les phénothiazines ne provoquent pas de psycho-dépendance. Cependant, des cas de gastrite, nausées et vomissements, vertiges et tremblements ont été signalés après l'interruption brusque d'un traitement à fortes doses. Certains rapports suggèrent que ces symptômes peuvent être réduits si la prise concomitante d'agents antiparkinsoniens est poursuivie pendant plusieurs semaines après le sevrage de la phénothiazine.

Risques professionnels : Lorsque les patients exercent une activité qui leur demande d'être vigilants, comme conduire ou travailler sur une machine, administrez la phénothiazine avec précaution, prévenez le patient et augmentez la dose peu à peu.

Il arrive que des cas de photosensibilité surviennent. Il est recommandé aux patients d'utiliser de l'écran solaire en cas d'exposition prolongée au soleil.

Fonction endocrine et métabolisme

Hyperglycémie : quelques cas d'acidocétose diabétique (DKA) ont été observés chez des patients sans antécédents d'hyperglycémie. Les patients doivent être soumis à un suivi de référence et périodique de leur glycémie sanguine et de leur poids corporel.

Hyperprolactinémie : Associée à l'hypogonadisme, l'hyperprolactinémie de longue durée peut provoquer une baisse de la densité minérale osseuse chez les sujets féminins et masculins.

Fonction génito-urinaire

Quelques très rares cas de priapisme ont été signalés suite à la prise de médicaments antipsychotiques, tels que la chlorpromazine. Cet effet indésirable, également associé à d'autres médicaments psychotropes, ne semble pas dépendre de la dose et ne semble pas être corrélé à la durée de traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes

Effets tératogènes

L'utilisation sans risque des phénothiazines pendant la grossesse n'a pas été établie. La plupart des études indiquent que ces agents ne sont pas tératogènes, mais des malformations ont été observées chez des nourrissons exposés à ces médicaments au cours du premier trimestre. Les effets toxiques observés après un traitement à fortes doses à proximité du terme de la grossesse incluent notamment l'hypotonie, la léthargie, des réflexes dépressifs, l'iléus paralytique, l'ictère et le syndrome extrapyramidal persistant. Ces médicaments doivent donc être administrés avec prudence aux femmes en âge de procréer, particulièrement au cours du premier trimestre, et aux femmes enceintes, à proximité du terme de la grossesse.

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés exposés aux médicaments antipsychotiques (notamment, la chlorpromazine) pendant le troisième trimestre de la grossesse risquent de présenter des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de troubles alimentaires ont été observés chez ces nouveau-nés. La gravité de ces complications varie : même si, dans certains cas, les symptômes étaient limités, dans d'autres cas, les nouveau-nés ont dû bénéficier des soins intensifs et d'une hospitalisation prolongée.

La chlorpromazine ne doit pas être prise pendant la grossesse, à moins que les bénéfices attendus chez la mère ne soient beaucoup plus importants que les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement : Les phénothiazines sont distribuées dans le lait. Soyez très précautionneux pendant les périodes d'allaitement en raison des éventuels effets sédatifs et anticholinergiques chez le nourrisson.

Gériatrie : Utilisez des doses réduites. La chlorpromazine peut avoir un effet néfaste sur de nombreux états de santé survenant généralement chez les patients âgés, particulièrement les troubles cardiovasculaires.

Pédiatrie : L'absence de risques et l'efficacité de la chlorpromazine chez les bébés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. En général, il est préférable de ne pas administrer le médicament à ces enfants, à moins que l'état de santé à soigner ne soit susceptible d'entraîner la mort. La chlorpromazine ne doit pas être utilisée pour traiter des états de santé pour lesquels aucune dose pédiatrique n'a été établie.

Les phénothiazines sont susceptibles d'accroître les effets des agents anesthésiques, des opiacés, des barbituriques, de l'alcool et d'autres dépresseurs du SNC courants, ainsi que de l'atropine et des insecticides phosphorés. Les phénothiazines peuvent inverser l'action de l'adrénaline et entraîner ainsi une baisse accrue de la pression artérielle. Des réactions d'allergénicité croisée à d'autres phénothiazines peuvent survenir.

EFFETS INDÉSIRABLES

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable présumé associé à la prise de médicaments au Programme Canada Vigilance, comme suit :

- **En ligne à l'adresse : www.healthcanada.gc.ca/medeffect**
- **Par téléphone, au numéro sans frais : 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire du Programme Canada Vigilance :**

- Par fax au numéro sans frais : 1-866-678-6789

**- Par courriel à l'adresse : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Localisateur postal 0701D
Ottawa, Ontario
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire du Programme Canada Vigilance et les instructions de signalement des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à l'adresse : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre médecin. Le Programme Canada Vigilance ne dispense aucun conseil médical.

Il a, généralement, été observé que les phénothiazines avec groupe diméthylaminopropyle ont des effets sédatifs prononcés et présentent des risques réels de provoquer un syndrome parkinsonien, une hépatite cholestatique avec un ictère obstructif intrahépatique, ainsi qu'une accélération des réactions dermatologiques.

Effets sur le comportement : Hypersédation, détérioration psychomotrice, effets paradoxaux, tels qu'agitation, excitation, insomnie, rêves inhabituels, aggravation des symptômes psychotiques et états confusionnels toxiques.

SNC : Réactions extrapyramidales, notamment syndrome parkinsonien (avec retard moteur, rigidité, visage inexpressif, geste d'émiettement et autres tremblements, bave, démarche traînante, etc.), réactions dystoniques (notamment contractures péri-orales et trismus, tics, torticolis, crise oculogyre, protrusion de la langue, déglutition difficile, spasme carpopédal et opisthotonos) et acathésie. Une dyskinésie persistante résistant au traitement a été signalée, en particulier chez les personnes âgées

présentant des lésions cérébrales. Par ailleurs, un ralentissement du rythme de l'EEG, des troubles de la température du corps et un abaissement du seuil convulsif ont été observés. Des vertiges ont été signalés.

Une dyskinésie tardive se manifeste chez certains patients suivant un traitement antipsychotique à long terme ou après interruption du traitement. Le risque semble accru chez les patients âgés sous traitement à fortes doses, en particulier chez les femmes. Les symptômes sont persistants et, parfois, irréversibles. Le syndrome est caractérisé par des mouvements rythmiques involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire (par ex. une protrusion de la langue, un gonflement des joues, un pincement des lèvres, des mouvements de mastication). Il arrive parfois que ce syndrome soit accompagné de mouvements involontaires de l'extrémité des membres. Il n'existe aucun traitement efficace connu de la dyskinésie tardive ; les agents antiparkinsoniens n'ont pas pour habitude de soulager les symptômes de ce syndrome. Tous les agents antipsychotiques doivent être interrompus si ces symptômes se manifestent. S'il s'avère nécessaire de rétablir le traitement, d'augmenter le dosage de l'agent ou de passer à un autre agent antipsychotique, il est possible que le syndrome soit masqué. Le médecin peut réduire le risque de développement de ce syndrome en minimisant l'usage inutile des neuroleptiques, en réduisant le dosage ou en interrompant le traitement lorsque, dans la mesure du possible, les manifestations de ce syndrome sont reconnues, en particulier chez les patients de plus de 50 ans. De petits mouvements vermiculaires peuvent s'avérer un signe précoce du syndrome. Si le traitement est interrompu à ce stade, il est possible que le syndrome ne se développe pas. Dans de très rares cas, un syndrome malin des neuroleptiques peut être observé. On distingue, parmi les symptômes, un pouls et une pression artérielle irréguliers, une forte fièvre et un coma.

Système nerveux autonome : Bouche sèche, pertes de connaissance, obstruction nasale, photophobie, vision floue, myose. Une tolérance se développe chez la plupart des patients. Du bethanéchol doit être administré aux patients très atteints.

Troubles : Rétention urinaire, incontinence, priapisme.

Appareil digestif : Anorexie, augmentation de l'appétit, irritation gastrique, nausées, vomissements, constipation, iléus paralytique.

Système endocrinien : Libido altérée, cycles menstruels irréguliers, lactation, tests de grossesse faux positifs, éjaculation inhibée, gynécomastie et prise de poids.

Peau : Prurit, rash, hypertrophie des papilles linguales, œdème de Quincke, érythème, purpura allergique, dermatite exfoliative, dermatite de contact, photosensibilité.

Effets cardiovasculaires : Hypotension, tachycardie, variations de l'ECG.

Dyscrasie sanguine : Agranulocytose, leucopénie, granulocytopénie, éosinophilie, thrombocytopénie, anémie, anémie aplasique, pancytopenie. L'agranulocytose ne survient pas chez plus d'un (1) patient sur 10 000 sous chlorpromazine.

Réactions allergiques : Fièvre, œdème du larynx, œdème de Quincke, asthme.

Réactions hépatiques : Jaunisse, stase biliaire.

Pigmentation anormale : Un type particulier de syndrome oculo-cutané a été identifié parmi les effets désirables consécutifs à un traitement aux phénothiazines à long terme. Cette réaction est caractérisée par une pigmentation progressive des zones cutanées, une conjonctivite et/ou une décoloration de la sclérotique et de la cornée exposées. Une opacité du cristallin et de la cornée, décrite comme irrégulière ou stellaire, a également été signalée. Les patients recevant des doses plus fortes de phénothiazines pendant des périodes prolongées doivent être soumis régulièrement à des examens oculaires complets.

Syndrome malin des neuroleptiques : Comme pour d'autres neuroleptiques, un symptôme complexe, parfois appelé « syndrome malin des neuroleptiques » (SMN), a été signalé. Les fonctions cardinales du SMN sont l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, l'altération de l'état mental (dont les signes catatoniques) et la preuve d'une instabilité du système nerveux autonome (pouls ou pression artérielle irréguliers). D'autres symptômes peuvent inclure une CPK élevée, une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Le SMN est potentiellement mortel, requiert un traitement symptomatique intensif et une interruption immédiate du traitement neuroleptique.

La neutropénie, la granulocytopénie et l'agranulocytose sont des troubles qui ont été observés pendant le traitement antipsychotique. Par conséquent, il est recommandé de tester la formule sanguine des patients avant d'initier le traitement à la chlorpromazine et de la tester régulièrement au cours du traitement.

Divers : Les patients doivent être informés des risques de constipation grave pendant le traitement à la chlorpromazine et du fait qu'ils doivent communiquer avec leur médecin en cas de constipation ou d'aggravation de cette dernière, afin de se voir prescrire des laxatifs.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage de médicament présumé, veuillez contacter votre centre antipoison local.

Symptômes : Syndrome parkinsonien, dystonies aiguës, somnolence, crises d'épilepsie, bouche sèche, troubles de la vue, rétention urinaire, tachycardie, arythmie cardiaque, hypotension, hypothermie ou hyperthermie.

Traitement : Soutien des fonctions respiratoire et cardiaque, au besoin. Maintien de l'équilibre des fluides et électrolytes. Traitement de l'hypotension artérielle en administrant des liquides par voie intraveineuse et en plaçant les patients en état de choc. Dans les cas réfractaires, la dopamine peut s'avérer nécessaire. Il est possible de traiter les crises d'épilepsie avec du diazépam, administré par voie intraveineuse. Les réactions dystoniques aiguës peuvent être traitées par diphenhydramine, benzotropine ou trihexyphénidyle, en intraveineuse. L'hémodialyse est inefficace. L'hémoperfusion peut s'avérer efficace dans les cas graves.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administration : Le chlorhydrate de chlorpromazine Injection USP 25 mg/ml peut être administré par injection intramusculaire pratiquée en profondeur ou par injection intraveineuse directe ou encore par perfusion intraveineuse. L'injection intraveineuse directe est uniquement destinée à une utilisation en cas d'intervention chirurgicale, pour contrôler les nausées et les vomissements. La thérapie parentérale doit être réservée aux patients couchés. Cependant, si des précautions sont prises pour éviter l'hypotension orthostatique (par exemple, le patient reste couché pendant au moins 30 minutes après l'injection), les patients ambulatoires souffrant d'agitation aiguë peuvent recevoir le médicament par voie intramusculaire.

Pour l'administration intramusculaire, l'injection doit se faire lentement, en profondeur dans une grosse masse musculaire telle que le quadrant externe supérieur du grand fessier. Si une irritation de la zone d'injection intramusculaire se développe, le médicament peut être dilué avec 0,9 % de chlorure de sodium ou de 2 % d'hydrochlorure de procaine. Pour une injection intraveineuse directe, le chlorhydrate de chlorpromazine Injection UPS 25 mg/ml devrait être dilué avec 0,9 % de chlorure de sodium pour une concentration ne pouvant excéder 1 mg/ml et administré à une vitesse de 1 mg/minute chez les adultes et de 0,5 mg/minute chez l'enfant. Pour la perfusion intraveineuse, du chlorhydrate de chlorpromazine Injection UPS 25 mg/ml devrait être ajouté à 500-1000 ml de 0,9 % de l'injection de chlorure de sodium et administré lentement.

Posologie : Troubles psychotiques et anxiété excessive, tension et agitation

Pour la prise en charge symptomatique des troubles psychotiques chez les patients hospitalisés souffrant d'agitation aiguë, de troubles maniaques ou de troubles généraux, la dose initiale habituelle de chlorpromazine chez l'adulte est de 25 mg. Des doses supplémentaires de 25 à 50 mg peuvent être administrées par voie intramusculaire en l'espace d'une heure, si nécessaire. La dose intramusculaire subséquente doit être augmentée progressivement, pendant plusieurs jours, pour atteindre un maximum de 400 mg toutes les 4 à 6 heures jusqu'au contrôle des symptômes. En général, les patients deviennent calmes et coopératifs dans les 24 à 48 heures suivant le début du traitement. Le traitement oral doit remplacer le traitement parentéral et le dosage doit être augmenté jusqu'à ce que le patient soit calme.

La dose intramusculaire initiale habituelle de chlorpromazine pour la prise en charge des troubles psychotiques et des problèmes comportementaux chez les enfants de 6 mois ou plus est de 0,55 mg/kg toutes les 6 à 8 heures, si nécessaire. La dose subséquente peut être augmentée petit à petit, si nécessaire. Des dosages supérieurs (de 50 à 100 mg au quotidien) peuvent s'avérer nécessaires chez les enfants présentant de graves troubles du comportement ou maladies psychotiques. Les enfants plus âgés peuvent avoir besoin de 200 mg par jour. Rien ne laisse penser que l'amélioration du comportement des enfants souffrant de graves retards mentaux est accentuée par la prise de doses orales quotidiennes supérieures à 500 mg. Le dosage intramusculaire maximal de chlorpromazine chez les enfants de moins de 5 ans et chez les enfants de moins de 22,7 kg est de 40 mg/jour. Le dosage intramusculaire maximal chez les enfants de 5 à 12 ans et de 22,7 à 45,5 kg ne doit pas excéder 75 mg/jour, sauf chez les patients impossibles à prendre en charge.

Nausées et vomissements

La dose intramusculaire initiale habituelle de chlorpromazine chez les adultes, utilisée pour le contrôle des nausées et des vomissements, est de 25 mg. En l'absence d'hypotension, des doses intramusculaires supplémentaires de 25 à 50 mg peuvent être administrées toutes les 3 à 4 heures jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Le traitement oral doit alors remplacer le traitement parentéral, si nécessaire.

Chez les enfants de 6 mois ou plus, la dose intramusculaire initiale habituelle de chlorpromazine, utilisée pour le contrôle des nausées et des vomissements, est de 0,55 mg/kg toutes les 6 à 8 heures, si nécessaire. Le dosage subséquent doit être soigneusement ajusté en fonction de la gravité des symptômes et de la réponse du patient. Le dosage intramusculaire maximal de chlorpromazine chez les enfants de moins de 5 ans et chez les enfants de moins de 22,7 kg est de 40 mg par jour. Le dosage intramusculaire maximal chez les enfants de 5 à 12 ans et de 22,7 à 45,5 kg ne doit pas excéder 75 mg/jour, sauf dans les cas graves.

DESCRIPTION

Le chlorhydrate de chlorpromazine Injection USP 25 mg/ml est un agent anti-psychique de la phénothiazine.

La solution présente un pH de 3 à 5 et ne doit pas être mélangée à un milieu alcalin, tel que l'atropine ou le thiopental. Sa stabilité maximale est observée à pH 6.

Le sel de chlorhydrate de chlorpromazine noircit lors d'une exposition prolongée à la lumière. La solution ne peut être utilisée si elle est trop nettement décolorée ou en présence d'un précipité.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le chlorhydrate de chlorpromazine Injection USP 25 mg/ml est une solution stérile de l'hydrochlorure de chlorpromazine dans l'eau pour injection.

Composition :

Chaque ml de solution stérile pour administration intramusculaire ou intraveineuse contient : 25 mg de chlorhydrate de chlorpromazine, 2 mg d'acide ascorbique, 1 mg de bisulfite de sodium, 1 mg de sulfite de sodium, 6 mg de chlorure de sodium, de l'eau pour préparations injectables.

Conditionnement :

Ampoules ambrées de 2 ml, boîtes de 10.