

INFORMATION POSOLOGIQUE

CHLORHYDRATE DE PROMÉTHAZINE INJECTION USP

Antihistaminique

Sandoz Canada Inc.
145, rue Jules-Léger
Boucherville (Québec) Canada
J4B 7K8

Date de préparation : avril 1991
Date de révision : 8 mars 2010

Numéro de contrôle : 133264

CHLORHYDRATE DE PROMÉTHAZINE INJECTION USP

Mises en garde et précautions

Dépression respiratoire – Enfants

Le chlorhydrate de prométhazine ne doit pas être utilisé chez des enfants pédiatriques de moins de deux ans étant donné la possibilité de dépression respiratoire mortelle. Des cas de dépression respiratoire post-commercialisation, y compris des décès, ont été signalés en lien avec l'utilisation de la prométhazine chez des enfants de moins de deux ans. On doit faire preuve de prudence en administrant du chlorhydrate de prométhazine aux enfants de deux ans ou plus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système respiratoire, Dépression respiratoire).

Blessure grave aux tissus, y compris la gangrène

Le chlorhydrate de prométhazine peut causer une irritation chimique et un dommage grave aux tissus sans égard à la voie d'administration. L'irritation et le dommage peuvent résulter d'une extravasation périsvasculaire, d'une injection intra-artérielle accidentelle et d'une infiltration intraneuronale ou périneuronale. Parmi les réactions indésirables, on retrouve la brûlure, la douleur, la thrombophlébite, la nécrose des tissus et la gangrène. Dans certains cas, on a dû avoir recours à une intervention chirurgicale, y compris la fasciotomie, la greffe de peau et (ou) l'amputation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau, Blessure grave aux tissus, y compris la gangrène).

En raison des risques liés à l'injection intraveineuse, la voie d'administration de choix du chlorhydrate de prométhazine est l'injection intramusculaire profonde. L'injection sous-cutanée est contre-indiquée. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour des remarques importantes sur l'administration.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le chlorhydrate de prométhazine injection USP est indiqué pour les affections suivantes :

- l'amélioration des réactions allergiques au sang ou au plasma;
- en présence d'anaphylaxie, en tant qu'adjuvant à l'épinéphrine et à d'autres mesures habituelles une fois que les symptômes aigus sont maîtrisés;
- pour d'autres conditions allergiques non compliquées de type immédiat si le traitement oral est impossible ou contre-indiqué;
- pour la sédation et le soulagement de l'appréhension, et pour produire un sommeil léger duquel le patient peut être facilement réveillé;
- le traitement actif du mal des transports;
- la prévention et le contrôle des nausées et des vomissements associés à certains types d'anesthésie et de chirurgie;
- en tant qu'adjuvant aux analgésiques pour maîtriser la douleur postopératoire;
- la sédation préopératoire, postopératoire et obstétrique (pendant le travail);
- par voie intraveineuse lors de situations chirurgicales spéciales, comme de multiples

bronchoscopies, une chirurgie ophtalmique et une intervention auprès de patients à faible risque, avec des quantités réduites de mépéridine ou d'autres analgésiques narcotiques en tant qu'adjuvant à l'anesthésie et l'analgésie.

CONTRE-INDICATIONS

Enfants de moins de deux ans : Le chlorhydrate de prométhazine est contre-indiqué chez les enfants de moins de deux ans en raison du risque de dépression respiratoire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système respiratoire, Dépression respiratoire).

État comateux : Le chlorhydrate de prométhazine est contre-indiqué chez des patients comateux.

Injection intra-artérielle : Le chlorhydrate de prométhazine ne doit jamais être administré par injection intra-artérielle étant donné la probabilité d'un artériospasme grave et la possibilité d'une gangrène résultante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau, Blessure grave aux tissus, y compris la gangrène).

Injection sous-cutanée : Le chlorhydrate de prométhazine ne doit pas être administré par voie sous-cutanée étant donné l'irritation chimique et les lésions nécrotiques observées en lien à l'injection sous-cutanée. La voie d'administration parentérale de choix est l'injection intramusculaire profonde.

Réaction idiosyncrasique ou hypersensibilité : Le chlorhydrate de prométhazine est contre-indiqué chez les patients ayant présenté une réaction idiosyncrasique ou une hypersensibilité à la prométhazine ou à d'autres phénothiazines.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de glaucome par fermeture de l'angle, d'hypertrophie prostatique, d'ulcère gastroduodéal sténosant, d'obstruction pyloro-duodéal et d'obstruction du col vésical.

On doit faire preuve de prudence en utilisant le chlorhydrate de prométhazine chez les personnes présentant une maladie cardiovasculaire ou une atteinte de la fonction hépatique.

Carcinogenèse et mutagenèse

Dépression de la moelle osseuse : On doit faire preuve de prudence en utilisant le chlorhydrate de prométhazine chez des patients présentant une dépression de la moelle osseuse. On a signalé des cas de leucopénie et d'agranulocytose, habituellement liés à l'utilisation du chlorhydrate de prométhazine en association avec d'autres agents de toxicité médullaire.

Systèmes hépatique/biliaire/pancréatique

Jaunisse cholestatique : Des cas de jaunisse cholestatique ont été signalés en lien avec l'administration de la prométhazine.

Systeme neurologique

Dépression du SNC : Le chlorhydrate de prométhazine peut compromettre les capacités mentales et (ou) physiques nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses, comme conduire une voiture ou opérer une machine. Cet effet peut être intensifié par l'utilisation concomitante d'autres déprimeurs du système nerveux central comme l'alcool, les sédatifs/hypnotiques (y compris les barbituriques), l'anesthésie générale, les narcotiques, les analgésiques narcotiques, les antidépresseurs tricycliques et les tranquillisants. Par conséquent, de tels agents doivent être éliminés ou administrés en doses réduites en présence de chlorhydrate de prométhazine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Information pour les patients et Interactions médicamenteuses).

Seuil épileptogène inférieur : Le chlorhydrate de prométhazine peut diminuer le seuil épileptogène et on doit faire preuve de prudence lors de son utilisation chez des personnes atteintes de troubles convulsifs ou prenant des médicaments concomitants, comme les narcotiques ou les produits d'anesthésie locale, qui peuvent également influencer sur le seuil épileptogène.

Syndrome neuroleptique malin : Un complexe potentiellement mortel de symptômes, parfois désigné sous le nom de syndrome neuroleptique malin (SNM), a été signalé en association avec le chlorhydrate de prométhazine seul ou en combinaison avec des médicaments antipsychotiques. Les manifestations cliniques du SNM sont l'hyperpyrexie, la rigidité musculaire, l'altération de l'état mental et des signes d'instabilité autonome (irrégularité du pouls ou de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et dysrythmies cardiaques).

L'évaluation diagnostique de patients présentant ce syndrome est compliquée. Dans l'établissement d'un diagnostic, il importe d'identifier les cas dont le tableau clinique comprend une maladie médicale grave (p. ex. pneumonie, infection systémique, etc.) aussi bien que des signes et symptômes extrapyramidaux non traités (EPS) ou traités d'une manière inadéquate. Les autres facteurs importants dans le diagnostic différentiel comprennent la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et la pathologie du système nerveux central (SNC) primaire.

La prise en charge du SNM doit comprendre 1) la cessation immédiate du chlorhydrate de prométhazine, des antipsychotiques, s'il y a lieu, et d'autres médicaments non essentiels à un traitement concomitant, 2) le traitement symptomatique intensif et la surveillance médicale, et 3) le traitement de tout problème médical grave concomitant pour lequel des traitements spécifiques sont disponibles. Il n'y a aucun consensus sur des schémas particuliers de traitement pharmacologique pour le SNM sans complication.

Comme des récurrences du SNM ont été signalées en lien avec les phénothiazines, on doit bien étudier la réintroduction du chlorhydrate de prométhazine.

Systeme respiratoire

Dépression respiratoire : Enfants : Le chlorhydrate de prométhazine ne doit pas être utilisé chez des enfants de moins de deux ans étant donné la possibilité de dépression respiratoire mortelle. Des cas de dépression respiratoire post-commercialisation, y compris des décès, ont été signalés en lien avec l'utilisation de la prométhazine chez des enfants de moins de deux ans. Une grande étendue de doses de chlorhydrate de prométhazine déterminées en fonction du poids ont entraîné une dépression respiratoire chez ces patients.

On doit faire preuve de prudence en administrant du chlorhydrate de prométhazine aux enfants de deux ans ou plus. La dose efficace la plus faible de chlorhydrate de prométhazine est recommandée chez les enfants de deux ans et plus. Évitez l'administration concomitante d'autres médicaments entraînant une dépression respiratoire en raison de l'association à la dépression respiratoire, voire le décès, chez les enfants.

Sensibilité/résistance

Sensibilité aux sulfites : Le chlorhydrate de prométhazine injection USP contient du métabisulfite de sodium, un sulfite qui peut causer des réactions de type allergique, dont des symptômes anaphylactiques et des épisodes asthmatiques potentiellement mortels ou moins graves, chez certaines personnes susceptibles. La prévalence globale de la sensibilité aux sulfites dans la population générale n'est pas connue et est probablement faible. La sensibilité aux sulfites est plus fréquente chez les personnes asthmatiques que non asthmatiques.

Peau

Blessure grave aux tissus, y compris la gangrène : Le chlorhydrate de prométhazine peut causer une irritation chimique et un dommage grave aux tissus sans égard à la voie d'administration. L'irritation et le dommage peuvent résulter d'une extravasation périvasculaire, d'une injection intra-artérielle accidentelle et d'une infiltration intraneuronale ou périneuronale. Parmi les événements indésirables signalés, on retrouve la brûlure, la douleur, l'érythème, l'enflure, la perte sensorielle, les paralysies, les spasmes graves des vaisseaux distaux, la thrombophlébite, la thrombose veineuse, la phlébite, les abcès, la nécrose des tissus et la gangrène. Dans certains cas, on a dû avoir recours à l'intervention chirurgicale, comme la fasciotomie, la greffe de peau et (ou) l'amputation.

En raison des risques liés à l'injection intraveineuse, la voie d'administration de choix du chlorhydrate de prométhazine est l'injection intramusculaire profonde (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'injection sous-cutanée est contre-indiquée. En raison de la proximité immédiate des artères et des veines dans les régions les plus souvent utilisées pour l'injection intraveineuse, on doit faire preuve d'une très grande prudence pour éviter l'extravasation périvasculaire ou l'injection intra-artérielle accidentelle étant donné que la douleur, l'irritation chimique grave, les spasmes graves des vaisseaux distaux et la gangrène résultante nécessitant une amputation sont probables en présence de telles conditions. L'aspiration de sang foncé n'empêche pas la mise en place d'une aiguille intra-artérielle puisque le chlorhydrate de prométhazine entraîne une décoloration du sang au contact. L'utilisation de seringues munies de pistons rigides ou d'aiguilles de petit calibre pourrait gêner le refoulement artériel typique s'il s'agit de la seule méthode utilisée. Si un patient se plaint de douleur pendant l'injection intraveineuse de chlorhydrate de prométhazine, on doit interrompre immédiatement l'injection pour déterminer s'il y a eu injection artérielle ou extravasation périvasculaire.

Aucune manière ne s'est avérée efficace pour maîtriser l'injection intra-artérielle ou l'extravasation périvasculaire accidentelle. On a eu recours au bloc sympathique et à l'héparinisation pendant la prise en charge aiguë de l'injection intra-artérielle accidentelle étant donné les résultats d'études chez les animaux portant sur d'autres irritants artériolaire.

Autres

Étant donné le risque de dépression respiratoire pouvant s'avérer mortelle, on doit éviter l'utilisation

du chlorhydrate de prométhazine chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise ou présentant un risque d'insuffisance respiratoire (p. ex. MPOC, apnée du sommeil).

Renseignements pour les patients : Les patients recevant de la prométhazine doivent recevoir les instructions suivantes de la part de leur médecin :

- On doit aviser les patients du risque de dépression respiratoire, y compris la dépression respiratoire pouvant s'avérer mortelle chez les enfants de moins de deux ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système respiratoire, Dépression respiratoire).
- On doit aviser les patients du risque de blessure grave aux tissus, y compris la gangrène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau, Blessure grave aux tissus, y compris la gangrène). On doit aviser les patients de signaler immédiatement la douleur qui persiste ou qui s'aggrave ou un sentiment de brûlure au site d'injection.
- On doit aviser les patients que le chlorhydrate de prométhazine peut causer une somnolence marquée ou compromettre les capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches dangereuses, comme conduire un véhicule ou opérer une machine. On doit aviser les patients que les enfants doivent être supervisés pour éviter qu'ils se blessent en vélo ou lors d'autres activités dangereuses. On doit aviser les patients que l'utilisation concomitante d'alcool, de sédatifs/d'hypnotiques (y compris les barbituriques), de produits d'anesthésie générale, de narcotiques, d'analgésiques narcotiques, d'antidépresseurs tricycliques et de tranquillisants peut intensifier cet effet (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système neurologique, Dépression du SNC et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- On doit aviser les patients de signaler tout mouvement musculaire involontaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions paradoxales).
- On doit aviser les patients d'éviter l'exposition prolongée au soleil (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Système dermatologique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Dépression respiratoire

Le chlorhydrate de prométhazine est contre-indiqué chez les enfants de moins de deux ans étant donné la possibilité de dépression respiratoire mortelle. On doit faire preuve de prudence en administrant du chlorhydrate de prométhazine aux enfants de deux ans ou plus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système respiratoire, Dépression respiratoire).

Blessure grave aux tissus, y compris la gangrène

Le chlorhydrate de prométhazine peut causer une irritation chimique et un dommage grave aux tissus sans égard à la voie d'administration. L'irritation et le dommage peuvent résulter d'une extravasation périvasculaire, d'une injection intra-artérielle accidentelle et d'une infiltration intraneuronale ou périneuronale. Parmi les réactions indésirables signalées, on retrouve la brûlure, la douleur, l'érythème, l'enflure, la perte sensorielle, les paralysies, les spasmes graves des vaisseaux distaux, la thrombophlébite, la thrombose veineuse, la phlébite, les abcès, la nécrose des tissus et la gangrène. Dans certains cas, on a dû avoir recours à une intervention chirurgicale, y compris la fasciotomie, la greffe de peau et (ou) l'amputation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau, Blessure grave aux tissus, y compris la gangrène et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Système nerveux central

La somnolence est l'effet le plus marquant sur le SNC. Parmi les effets, on retrouve aussi la sédation, la somnolence, la vision trouble, les étourdissements, la confusion, la désorientation et les symptômes extrapyramidaux comme la crise oculogyrique, le torticolis et la protrusion de la langue; la lassitude, l'acouphène, le manque de coordination, la fatigue, l'euphorie, la nervosité, la diplopie, l'insomnie, les tremblements, les crises convulsives, l'excitation, les états catatoniques et l'hystérie. On a également signalé des hallucinations.

Système cardiovasculaire

Augmentation ou diminution de la tension artérielle, tachycardie, bradycardie, sensation de perte de conscience.

Système dermatologique

Dermatite, photosensibilité, urticaire.

Système hématologique

Leucopénie, thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, agranulocytose.

Système gastro-intestinal

Bouche sèche, nausées, vomissements, jaunisse.

Système respiratoire

Asthme, congestion nasale, dépression respiratoire (pouvant s'avérer mortelle) et apnée (pouvant s'avérer mortelle). (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système respiratoire, Dépression respiratoire.)

Autres

(Édème angioneurotique. On a aussi signalé des cas de syndrome neuroleptique malin (pouvant s'avérer mortel). (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système neurologique, Syndrome neuroleptique malin.)

Réactions paradoxales

On a signalé de l'hyperexcitabilité et des mouvements anormaux chez des patients ayant reçu une dose unique de chlorhydrate de prométhazine. On doit considérer l'interruption du chlorhydrate de prométhazine et l'utilisation d'autres médicaments si ces réactions surviennent. On a également signalé la dépression respiratoire, les cauchemars, le délire et le comportement agité chez certains de ces patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Dépresseurs du SNC : Le chlorhydrate de prométhazine peut augmenter, prolonger ou intensifier l'action sédatrice des dépresseurs du système nerveux central, comme l'alcool, les sédatifs/hypnotiques (y compris les barbituriques), les produits d'anesthésie générale, les narcotiques, les analgésiques narcotiques, les antidépresseurs tricycliques et les tranquillisants. On

doit donc éviter d'administrer ces agents aux personnes recevant du chlorhydrate de prométhazine ou les administrer en doses réduites. Lors d'une administration concomitante avec le chlorhydrate de prométhazine, la dose de barbituriques doit être réduite d'au moins la moitié, et la dose de narcotiques doit être réduite d'un quart à la moitié. La posologie doit être personnalisée. Les quantités excessives de chlorhydrate de prométhazine relatives à un narcotique peuvent mener à une agitation et à une hyperactivité motrice chez le patient présentant une douleur; ces symptômes se résorbent habituellement lorsque la douleur est maîtrisée.

Épinéphrine : Étant donné qu'il est possible que le chlorhydrate de prométhazine renverse l'effet vasopresseur de l'épinéphrine, cette dernière ne doit PAS être utilisée pour traiter l'hypotension associée à la surdose de chlorhydrate de prométhazine.

Anticholinergiques : On doit faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'autres agents ayant des propriétés anticholinergiques.

Inhibiteurs de monoamine oxydase (MAO) : On a signalé des interactions médicamenteuses, y compris une augmentation de l'incidence des effets extrapyramidaux, en présence d'une utilisation concomitante de certains inhibiteurs de MAO et de phénothiazines. On doit considérer cette possibilité avec du chlorhydrate de prométhazine.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Le traitement par le chlorhydrate de prométhazine peut influencer sur les résultats des examens de laboratoire suivants :

- Tests de grossesse

Les tests de grossesse diagnostiques se fondant sur des réactions immunologiques entre l'HCG et l'anti-HCG peuvent résulter en des interprétations fausses-négatives ou fausses-positives.

- Épreuve de glycémie provoquée

On a signalé une augmentation de la glycémie chez des patients recevant du chlorhydrate de prométhazine.

Carcinogène, mutagène et atteinte de la fertilité : Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez les animaux pour évaluer le potentiel cancérigène du chlorhydrate de prométhazine. Il n'existe aucune autre donnée sur les animaux ou les humains relative à la carcinogénèse, à la mutagénèse et à l'atteinte de la fertilité. Le chlorhydrate de prométhazine s'est avéré être non mutagène lors du test de la salmonelle Ames.

Grossesse :

- Effets tératogènes - Grossesse de catégorie C

Des études sur des rats nourris n'ont révélé aucun effet tératogène à des doses de 6,25 et 12,5 mg/kg (environ 2,1 et 4,2 fois la dose humaine quotidienne maximale recommandée) de chlorhydrate de prométhazine. Des doses quotidiennes de 25 mg/kg par voie intrapéritonéale se sont avérées mortelles chez des fœtus de rats.

Aucune étude adéquate et contrôlée portant sur le chlorhydrate de prométhazine n'a été menée chez les femmes enceintes. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne prédisent pas

toujours fidèlement la réponse humaine, le chlorhydrate de prométhazine doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si les bienfaits potentiels pour la mère justifient le risque potentiel pour le fœtus.

Aucune étude adéquate visant à déterminer l'action du médicament sur la parturition, la lactation et le développement des nouveaux-nés animaux n'a été menée.

•Effets non tératogènes

Le chlorhydrate de prométhazine administré à une femme enceinte dans un délai de deux semaines de l'accouchement peut inhiber l'agrégation plaquettaire chez le nouveau-né.

Travail et accouchement : On peut utiliser le chlorhydrate de prométhazine seul ou comme adjuvant aux analgésiques narcotiques pendant le travail (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Selon des données limitées, le recours au chlorhydrate de prométhazine pendant le travail et l'accouchement n'a qu'un effet minime sur la durée du travail et de l'accouchement et n'augmente pas le risque du besoin d'intervention chez le nouveau-né. L'effet sur la croissance et le développement ultérieurs du nouveau-né n'est pas connu. (Voir aussi Grossesse - Effets non tératogènes)

Femmes qui allaitent : On ignore si le chlorhydrate de prométhazine est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et compte tenu du potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons associés au chlorhydrate de prométhazine, il faut soit cesser l'allaitement soit cesser de prendre le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Pédiatrie : Le chlorhydrate de prométhazine est contre-indiqué chez les enfants de moins de deux ans étant donné la possibilité de dépression respiratoire mortelle. On doit faire preuve de prudence en administrant du chlorhydrate de prométhazine aux enfants de deux ans ou plus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système respiratoire, Dépression respiratoire).

Les anti-émétiques ne sont pas recommandés pour le traitement des vomissements non compliqués chez les enfants, et leur utilisation doit se limiter aux vomissements prolongés d'étiologie connue. On peut confondre les symptômes extrapyramidaux pouvant découler de l'administration du chlorhydrate de prométhazine avec les signes de maladie primaire du SNC non diagnostiquée (p. ex. l'encéphalopathie ou le syndrome de Reye). On doit éviter le recours au chlorhydrate de prométhazine chez des patients pédiatriques dont les signes et les symptômes pourraient suggérer le syndrome de Reye ou d'autres maladies hépatiques.

Des doses excessives d'antihistaminiques, y compris le chlorhydrate de prométhazine, chez des enfants peuvent causer un décès soudain (voir SURDOSE). Des enfants recevant des doses thérapeutiques ou des surdoses de chlorhydrate de prométhazine ont présenté des hallucinations et des convulsions. On a observé une plus grande susceptibilité aux dystonies chez les enfants souffrant d'une maladie aigüe associée à la déshydratation qui prennent du chlorhydrate de prométhazine.

Gériatrie (≥ 60 ans) : Comme les exigences thérapeutiques pour les médicaments sédatifs ont tendance à être inférieures chez les personnes âgées, on doit réduire la dose chez ces patients.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le chlorhydrate de prométhazine injection USP peut causer une irritation chimique et **un dommage grave aux tissus sans égard à la voie d'administration**. L'irritation et le dommage peuvent résulter d'une extravasation périvasculaire, d'une injection intra-artérielle accidentelle et d'une infiltration intraneuronale ou péri-neuronale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau, Blessure grave aux tissus, y compris la gangrène).

- **La voie d'administration parentérale de choix pour le chlorhydrate de prométhazine injection USP est l'injection intramusculaire profonde.**
- Le chlorhydrate de prométhazine injection USP ne doit jamais être administré par injection intra-artérielle étant donné la probabilité d'un artériospasme grave et la possibilité d'une gangrène résultante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau, Blessure grave aux tissus, y compris la gangrène).
- L'injection sous-cutanée est contre-indiquée étant donné qu'elle peut entraîner une nécrose des tissus.
- **La concentration du chlorhydrate de prométhazine injection USP administrée par voie intraveineuse doit être égale ou supérieure à 25 mg par mL et à une fréquence ne dépassant pas 25 mg par minute.** Il est préférable d'injecter le médicament à l'aide du tube d'un ensemble pour perfusion intraveineuse qui fonctionne bien.
- Si le patient se plaint de douleur pendant l'injection intraveineuse de chlorhydrate de prométhazine injection USP, on doit interrompre l'injection immédiatement pour dépister la présence possible d'une injection artérielle ou d'une extravasation périvasculaire.

Avant l'administration de tout médicament parentéral, il faut l'examiner visuellement pour déceler la présence de particules ou d'altérations de la couleur, si la solution et le contenant s'y prêtent.

N'utilisez pas le chlorhydrate de prométhazine injection USP si la solution est colorée ou contient un précipité.

Afin d'éviter la possibilité d'incompatibilité physique et (ou) chimique, consultez des documents spécialisés avant de diluer ou de combiner le produit avec d'autres solutions ou médicaments. N'utilisez pas en présence de précipité ou d'un signe quelconque d'incompatibilité.

Posologie recommandée et modification posologique

Conditions allergiques : La dose adulte moyenne est de 25 mg. On peut répéter cette dose dans un délai de deux heures, au besoin, mais le traitement continu, si indiqué, doit être administré par voie orale dès que la situation le permet. Une fois le traitement entamé, la dose doit être ajustée à la plus petite dose pouvant soulager les symptômes. La dose adulte moyenne pour l'amélioration des réactions allergiques au sang ou au plasma est de 25 mg.

Sédation : Chez les patients adultes hospitalisés, on peut atteindre une sédation nocturne avec une dose de 25 à 50 mg de chlorhydrate de prométhazine injection USP.

Nausées et vomissements : Pour contrôler les nausées et les vomissements, la dose adulte habituelle

est de 12,5 à 25 mg, laquelle ne doit pas être répétée plus d'une fois aux quatre heures. Si le produit est utilisé pour maîtriser les nausées et les vomissements, la dose des analgésiques et des barbituriques doit être réduite en conséquence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les anti-émétiques ne doivent pas être utilisés en présence de vomissements d'étiologie inconnue chez les enfants et les adolescents (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Pédiatrie).

Utilisation préopératoire et postopératoire : En tant qu'adjuvant aux médicaments préopératoires ou postopératoires, une dose de 25 à 50 mg de chlorhydrate de prométhazine injection USP chez les adultes peut être combinée aux doses d'analgésiques ou de médicaments semblables à l'atropine réduites adéquatement, comme on le souhaite. La dose de médicaments analgésiques ou hypnotiques doit être réduite en conséquence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le chlorhydrate de prométhazine injection USP est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de deux ans.

Obstétrique : Le chlorhydrate de prométhazine injection USP en doses de 50 mg fournit une sédation et un soulagement de l'appréhension lors des premières étapes du travail. Une fois que le travail s'installe de manière définitive, une dose de 25 à 75 mg (une moyenne de 50 mg) de chlorhydrate de prométhazine injection USP peut être administrée avec une dose de narcotique au choix réduite adéquatement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Au besoin, une dose de chlorhydrate de prométhazine injection USP et une dose réduite d'analgésique peuvent être répétées une fois ou deux à des intervalles de quatre heures pendant un travail normal. Une dose totale maximale de 100 mg de chlorhydrate de prométhazine injection USP peut être administrée pendant une période de 24 heures aux patientes pendant le travail.

Pédiatrie : Le chlorhydrate de prométhazine injection USP est contre-indiqué chez les enfants de moins de deux ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système respiratoire, Dépression respiratoire). On doit faire preuve de prudence en administrant du chlorhydrate de prométhazine aux enfants de deux ans ou plus. On recommande d'avoir recours à la dose efficace de chlorhydrate de prométhazine la plus faible chez les enfants de deux ans ou plus. On doit éviter l'administration concomitante d'autres drogues ayant des effets de dépression respiratoire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système respiratoire, Dépression respiratoire).

Chez les enfants de deux ans ou plus, la dose ne doit pas dépasser la moitié de la dose adulte suggérée. En tant qu'adjuvant aux pré-médicaments, la dose suggérée est de 1,1 mg par kg de poids corporel en combinaison avec une dose adéquatement réduite de narcotique ou de barbiturique et la dose appropriée de médicaments semblables à l'atropine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On ne doit pas avoir recours aux anti-émétiques en présence de vomissements d'étiologie inconnue chez des enfants.

SURDOSAGE

Les signes et les symptômes d'une surdose peuvent varier d'une dépression légère du système nerveux central et du système cardiovasculaire à l'hypotension profonde, la dépression respiratoire,

l'inconscience et la mort soudaine. Parmi les autres réactions signalées, on retrouve la surréflectivité, l'hypertonie, l'ataxie, l'athétose et les réflexes d'extension plantaire (signe de Babinski).

La stimulation peut être évidente, notamment chez les patients pédiatriques et gériatriques. Les convulsions peuvent survenir, bien que cela soit rare. On a signalé une réaction de type paradoxal chez des patients pédiatriques recevant des doses uniques de 75 mg à 125 mg par voie orale, caractérisée par une hyperexcitabilité et des cauchemars.

Des signes et des symptômes semblables à ceux liés à l'atropine, comme la bouche sèche, les pupilles fixes et dilatées, les bouffées vasomotrices, etc., ainsi que des symptômes gastro-intestinaux peuvent survenir.

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

Traitement

Le traitement d'une surdose est essentiellement symptomatique et de soutien. On doit surveiller les signes vitaux, y compris la respiration, le pouls, la tension artérielle, la température et l'ECG, uniquement en présence de surdose extrême ou de sensibilité individuelle. Il importe particulièrement de rétablir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et en instaurant une ventilation assistée ou contrôlée. On peut avoir recours au diazépam pour maîtriser les convulsions. L'acidose et les pertes électrolytiques doivent être corrigées. Notez que les effets dépresseurs du chlorhydrate de prométhazine ne sont pas renversés par le naloxone.

Évitez les analeptiques, lesquels peuvent causer des convulsions. Le traitement de choix pour l'hypotension résultante est l'administration de liquides par voie intraveineuse, accompagnée d'un repositionnement, si indiqué. Si on considère le recours aux vasopresseurs pour la maîtrise de l'hypotension grave ne répondant pas à l'administration de liquides par voie intraveineuse ni au repositionnement, on doit considérer l'administration de la norépinéphrine ou de la phényléphrine. **ON NE DOIT PAS AVOIR RECOURS À L'ÉPINÉPHRINE** étant donné que son utilisation chez un patient présentant une obstruction adrénergique partielle peut faire baisser davantage la tension artérielle. On peut traiter les réactions extrapyramidales à l'aide d'agents anticholinergiques, d'agents antiparkinsoniens, de diphenhydramine ou de barbituriques. On peut aussi administrer de l'oxygène. Selon des expériences limitées avec la dialyse, cette dernière n'est pas utile.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de prométhazine est un dérivé de la phénothiazine ayant des effets antihistaminiques, sédatifs, contre le mal des transports, anti-émétiques et anticholinergiques. La prométhazine est un antagoniste compétitif aux récepteurs H₁, mais ne bloque pas la libération de l'histamine. Étant donné les différences structurales découlant des phénothiazines neuroleptiques, ses propriétés antagonistes à la dopamine sont à peu près absentes (1/10 de celles associées à la chlorpromazine). Des effets cliniques sont généralement évidents dans les 5 minutes suivant une

injection intraveineuse et dans les 20 minutes suivant une injection intramusculaire. L'action dure de quatre à six heures, bien que les effets puissent persister pendant jusqu'à 12 heures. Le chlorhydrate de prométhazine est métabolisé dans le foie, les sulfoxides de la prométhazine et la N-desméthylprométhazine étant les principaux métabolites se retrouvant dans les urines. Après une administration intraveineuse chez des volontaires en santé, la demi-vie plasmique signalée de la prométhazine est de 9 à 16 heures. La demi-vie plasmique moyenne signalée de la prométhazine après l'administration intramusculaire chez des bénévoles en santé est de $9,8 \pm 3,4$ heures.

Pharmacocinétique

Absorption : La prométhazine est bien absorbée à partir du tractus GI et des sites parentéraux. On ignore les concentrations plasmiqes de la prométhazine qui sont nécessaires pour obtenir des effets de sédation. Les effets sédatifs surviennent dans les 20 minutes suivants l'administration par voie orale, rectale ou intramusculaire et dans les 3 à 5 minutes suivant l'administration par voie intraveineuse. La durée des effets sédatifs peut varier de 2 à 8 heures selon la dose et la voie d'administration.

Distribution : La prométhazine est largement distribuée dans les tissus du corps. Comparativement à d'autres organes, des concentrations plus faibles du médicament se retrouvent dans le cerveau, mais cette concentration est supérieure à la concentration plasmique. La fixation protéique de la prométhazine mesurée par chromatographie en phase gazeuse est de 93 % et de 76 à 80 % lorsqu'elle est mesurée par chromatographie en phase liquide à haut rendement. La prométhazine franchit la barrière placentaire. On ignore si le médicament se retrouve dans le lait maternel.

Élimination : La prométhazine est métabolisée par le foie. Le médicament est excrété lentement dans les urines et les matières fécales sous forme de sulfoxides et de glucuronides de prométhazine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température variant entre 15 et 30°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de solution stérile contient 28,2 mg de chlorhydrate de prométhazine correspondant à 25 mg de prométhazine base, 1,35 mg de métabisulfite de sodium, 6,15 mg d'acétate de sodium anhydre, acide acétique pour ajustement de pH et eau pour injection.

Le chlorhydrate de prométhazine injection USP est offert en boîte de 10 ampoules ambrées de 1 mL et 2 mL.