

Ace Pharmaceuticals B.V., Zeewolde, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50249	
Promethazinehydrochloride overeenkomend met 25 mg/ml promethazine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie bevat promethazinehydrochloride overeenkomend met 25 mg promethazine per ml injectievloeistof.

Hulpstof met bekend effect: bevat 1 mg natriummetabisulfaat per ml injectievloeistof (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie en symptomatische behandeling van allergische aandoeningen berustend op het vrijkomen van histamine. De injectievloeistof is in het bijzonder geschikt voor gebruik als adjuvans bij Quincke's oedeem en de behandeling van anafylactische shock.

Premedicatie bij anaesthesie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij allergische aandoeningen:

Intramusculair:

Volwassenen: 25 - 50 mg per dag, maximaal 100 mg per dag

Intraveneus:

Volwassenen: langzaam, 25 - 50 mg per dag

Premedicatie bij anesthesie:

Intramusculair:

Volwassenen: 25 - 50 mg

Wijze van toediening

Intraveneuze toediening:

In het algemeen zal toediening plaatsvinden door middel van een infusie (fysiologisch zoutoplossing), hetgeen ook het toedienen van de gewenste combinatie vergemakkelijkt.

De rechtstreekse intraveneuze injectie dient langzaam te worden toegediend om plotselinge daling van de bloeddruk te voorkomen.

Ace Pharmaceuticals B.V., Zeewolde, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50249	
Promethazinehydrochloride overeenkomend met 25 mg/ml promethazine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 2

In verband met een mogelijke reactie van de vaatwand verdient het aanbeveling de inhoud van de ampul enigermate te verdunnen met enkele ml fysiologische zoutoplossing.

N.B. In verband met het risico van ernstige weefselbeschadiging moet de onverdunde oplossing langzaam worden toegediend en moet ervoor worden gezorgd dat perivasculaire extravasatie en intra-arteriële injectie wordt voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere fenothiazinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Comateuze patiënten.
- Acute aanval van astma.
- Overgevoeligheid voor sulfiet in de anamnese: vooral astmapatiënten kunnen hierop reageren met bronchospasmen en anafylactische shock (zie rubriek 4.4).
- Kinderen onder 2 jaar (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Promethazine moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met nauw kamerhoek glaucoom, met urineretentie en prostaathypertrofie.

Ook voorzichtig gebruiken bij patiënten met leverfunctiestoornissen, cardiovasculaire afwijkingen, hypertensie en epilepsie (focale cerebrale corticale laesies).

Promethazine moet met terughoudendheid worden toegepast bij acuut zieke of gedehydrateerde kinderen, bij acute infecties vanwege een vergrote kans op dystonieën, bij symptomen van het syndroom van Reye of bij symptomen van een andere leveraandoening.

Intraveneuze injecties moeten langzaam en met voorzichtigheid worden toegediend ter voorkoming van extravasatie of onopzettelijke intra-arteriële toediening met de kans op ernstige irritaties.

Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie bevat natriummetabisulfiet waardoor reacties van allergische aard bij daarvoor gevoelige individuen kunnen worden veroorzaakt. Deze reacties kunnen variëren van lichte astmatische aanvallen tot soms fatale anafylactische shock.

Pediatrische patiënten

Voorzichtigheid en terughoudendheid is geboden bij gebruik bij kinderen onder 6 jaar gezien de hogere kans op neuropsychiatrische bijwerkingen.

Bij kinderen is bovendien voorzichtigheid geboden bij slaapapneu in de anamnese, bij het voorkomen van "sudden infant death syndrome (SIDS)" in het gezin en bij kinderen die minder gemakkelijk dan normaal spontaan wakker worden.

Niet gebruiken bij kinderen jonger dan 2 jaar wegens risico's op sedatie, ademhalingsdepressie en associatie met SIDS (zie rubriek 4.3).

Het middel mag niet gegeven worden via subcutane injectie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Alcohol en andere centraal dempende stoffen zoals barbituraten, benzodiazepinen en narcotische analgetica versterken de centrale werking van promethazine. Alcoholgebruik moet daarom worden

Ace Pharmaceuticals B.V., Zeewolde, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50249	
Promethazinehydrochloride overeenkomend met 25 mg/ml promethazine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 3

ontraden. Het gelijktijdig gebruik van stoffen met een anticholinerge werking zoals atropine en tricyclische antidepressiva versterkt het anticholinerge effect.

Promethazine kan het hypotensieve effect van sommige antihypertensiva potentiëren. MAO-remmers kunnen het anticholinerge effect van promethazine versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Promethazine kan voor zover bekend, zonder gevaar voor de vrucht overeenkomstig het voorschrift worden gebruikt in de zwangerschap.

Hoge doseringen aan het einde van de zwangerschap geven kans op extrapiramidale stoornissen bij de pasgeborene. Indien promethazine vlak voor de partus wordt gegeven bestaat de kans op neonatale ademdepressie.

Borstvoeding

In verband met de sterk sederende werking en de mogelijkheid van ademdepressie (gemeld bij kinderen onder de twee jaar die promethazine kregen), wordt borstvoeding bij deze medicatie ontraden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Promethazine veroorzaakt slaperigheid en het gebruik kan leiden tot verminderd reactie- en concentratievermogen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteem en frequentie opgegeven.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen ieder orgaansysteem worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: agranulocytose, leukopenie, haemolytische anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie bevat natriummetabisulfaat waardoor reacties van allergische aard bij daarvoor gevoelige individuen kunnen worden veroorzaakt. Deze reacties kunnen variëren van lichte astmatische aanvallen tot soms fatale anafylactische shock.

Psychische stoornissen

Niet bekend: apathie

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: extrapiramidale verschijnselen (bij hoge doses), narcolepsie, slaperigheid, gestoord reactievermogen, concentratiezwakte, duizeligheid, spierzwakte, "restless legs"

Ace Pharmaceuticals B.V., Zeewolde, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50249	
Promethazinehydrochloride overeenkomend met 25 mg/ml promethazine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 4

Oogaandoeningen

Niet bekend: "blurred vision", miosis

Hartaandoeningen

Niet bekend: bradycardie (vooral bij parenterale toediening), tachycardie (vooral bij parenterale toediening)

Bloedvataandoeningen

Soms: hypotensie (vooral bij parenterale toediening)

Niet bekend: veneuze trombose op de injectieplaats en arteriële spasmen en gangreen na onbedoelde intra-arteriële injectie, lichte voorbijgaande bloeddrukstijging (vooral bij parenterale toediening)

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: anorexie, droge neus en mond, maagdarmafwijkingen

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: angio-oedeem, fotosensibilisatie

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: urineretentie, dysurie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: moeheid, slapt

Pediatrische patiënten

Respiratoire depressie, slaapapneu en "sudden infant death" is geconstateerd bij een aantal baby's en jonge kinderen die een gebruikelijke dosis promethazine kregen. Een relatie met promethazine en het mogelijke werkingsmechanisme zijn nog niet opgehelderd.

Paradoxe stimulatie van het centrale zenuwstelsel kan in het bijzonder bij kinderen voorkomen, hetgeen gepaard kan gaan met slapeloosheid, nervositeit, verwardheid, tachycardie, tremoren en convulsies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdoseringen van promethazine kunnen zowel depressie als stimulatie van het centrale zenuwstelsel veroorzaken. Bij kinderen overheerst aanvankelijk de stimulatie, wat zich uit in symptomen als opwinding, onrust, ataxie, hallucinaties, tremoren, hyperthermie en convulsies. Uiteindelijk kunnen zelfs diep coma en ernstige hypotensie optreden. Tachycardie komt regelmatig voor.

Ace Pharmaceuticals B.V., Zeewolde, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50249	
Promethazinehydrochloride overeenkomend met 25 mg/ml promethazine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 5

Bij volwassenen komt vaker depressie van het centrale zenuwstelsel voor, resulterend in slaperigheid tot coma, ademhalingsdepressie, ernstige hypotensie, aritmieën en hypothermie. Deze symptomen kunnen gevolgd worden door agitatie, hyperreflexie, onrust en verwardheid.

Vanwege de anticholinerge werking kunnen ook mydriasis, droge slijmvliezen, droge huid, roodheid van de huid, misselijkheid, braken, verminderde darmperistaltiek en urineretentie voorkomen (anticholinerg syndroom). Daarnaast kan tevens het maligne neurolepticum syndroom optreden.

Wanneer ook andere centraal-depressieve middelen zijn ingenomen, zoals benzodiazepinen, antidepressiva of ethanol, is de kans op ernstige depressie van het centrale zenuwstelsel groter.

Behandeling

Bij de behandeling overwegen om geactiveerde kool te geven, en dan ook vanwege de vertraagde darmperistaltiek een laxans toe te dienen. Bij grote hoeveelheden laten braken of maagspoelen overwegen. Hoewel promethazine anti-emetisch werkt, is het laten braken ook langere tijd na ingestie van een grote hoeveelheid zinvol omdat promethazine maagretentie kan veroorzaken.

Hemodialyse en hemoperfusie zijn niet zinvol door het relatief grote verdelingsvolume en de hoge mate van eiwitbinding van promethazine.

Patiënten met delier, agitatie en een duidelijk anticholinerg syndroom kunnen eventueel behandeld worden met fysostigmine (1 mg initieel om de werking hiervan te testen). Fysostigmine mag niet worden toegediend bij gelijktijdige inname van tricyclische antidepressiva of bij ECG-afwijkingen.

Dysritmieën initieel behandelen met natriumbicarbonaat. Bij aritmieën kan cardioversie nodig zijn.

Kinidine en procainamide zijn gecontra-indiceerd.

Bij hypotensie is adrenaline toediening gecontra-indiceerd vanwege de potentiële afremming van het vasoconstrictieve effect van adrenaline door het aanwezige promethazine.

De verdere behandeling is symptomatisch.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica, ATC-code: R06AD02.

Promethazine is een competitieve antagonist van histamine op de H₁-receptor. Promethazine heeft geen invloed op het effect van histamine op de H₂-receptor. Promethazine behoort tot de groep van de fenothiazines en als zodanig heeft promethazine ook anti-cholinerge, lokaal anesthesische en α -sympathicolytische effecten. Dit laatste is relevant bij een snelle, intraveneuze toediening van de stof. Promethazine heeft ook anti-emetische eigenschappen en is, als enige fenothiazine-derivaat effectief bij de behandeling van reisziekten. Promethazine onderdrukt de hoest. Daarnaast werkt promethazine ook sederend. In volwassenen beïnvloedt promethazine cellulaire en immunologische factoren nagenoeg niet. In de foetus wordt echter wel een effect op deze functies waargenomen. Promethazine onderdrukt hier vele celfuncties, bijv. plaatjesaggregatie, de hexose-monofosfaat shunt, fagocytose en cellysis. Na intramusculaire toediening treedt het effect van promethazine na circa 20 minuten in. Na intraveneuze toediening wordt reeds na 3 tot 5 minuten een effect waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Promethazine wordt over alle weefsels van het lichaam verdeeld. Ook passeert promethazine de bloed-hersenbarrière met als gevolg een meetbare concentratie promethazine in de hersenen die hoger is dan

Ace Pharmaceuticals B.V., Zeewolde, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50249	
Promethazinehydrochloride overeenkomend met 25 mg/ml promethazine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 6

de plasmaconcentratie. De plasma-eiwitbinding van promethazine is ongeveer 80%. Het verdelingsvolume van promethazine in het lichaam is groot en bedraagt circa 13 l/kg.

Biotransformatie

De klaring van promethazine verloopt via metabolisme in de lever. De belangrijkste metaboliet is promethazinesulfoxide. Verder ondergaat promethazine in geringe mate N-dealkylering.

Eliminatie

Metabolieten van promethazine worden langzaam in urine en faeces uitgescheiden. De uitscheiding in faeces vindt plaats na vorming van metabolieten in de lever, gevolgd door uitscheiding in gal. Van de stof wordt 1% onveranderd en 10% als sulfoxide uitgescheiden in urine over een periode van 72 uur. De gemiddelde klaring gemeten in bloed is 1,1 l/min. De gevonden waarden voor de eliminatiehalfwaardetijd variëren tussen 7 en 14 uur.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ascorbinezuur (E300), natriumchloride, natriummetabisulfaat (E223), natriumedetaat, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De oplossing voor injectie mag slechts met een fysiologische zoutoplossing verdund worden (zie rubriek 4.2).

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen, kleurloos, nominaal volume 2 ml.

Verpakt per 5, 10, 25, 50 of 100 ampullen in een doosje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Verkleurde ampullen dienen niet te worden gebruikt.

De injectievloeistof bij voorkeur verdunnen met enige milliliters fysiologische zoutoplossing.

Ace Pharmaceuticals B.V., Zeewolde, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Promethazine ACE 25 mg/ml, oplossing voor injectie	RVG 50249	
Promethazinehydrochloride overeenkomend met 25 mg/ml promethazine		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 7

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ace Pharmaceuticals B.V.
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde
Nederland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 50249

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 1992
Datum van verlening van de vergunning: 19 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.9: 14 september 2020