

# Toxicologie behandelinformatie

## Promethazine

### Algemeen

Promethazine is een fenothiazidederivaat (eerste generatie antihistaminica) en een competitieve antagonist van de histamine 1 (H1) receptor. De werking berust met name op sterk sederende, anticholinerge en anti-emetische eigenschappen.

Promethazine is geïndiceerd bij allergische aandoeningen, reisziekte en als premedicatie bij anaesthesie. Daarnaast kan promethazine worden ingezet bij een aantal niet geregistreerde indicaties. Een voorbeeld hiervan is dat promethazine wordt ingezet naast haloperidol in de psychiatrie bij acute agitatie of agressie, vanwege de sterk sederende werking.

Promethazine wordt ook toegepast bij hoest en bij slaapproblemen (niet-geregistreerde indicaties).

Normale dosis voor volwassenen bij allergie 25-150 mg p.o. in verdeelde doses, bij reisziekte 25 mg p.o., bij hoest 15 mg p.o. twee tot drie maal daags.

Promethazine is gecontraïndiceerd bij kinderen tot 2 jaar, i.v.m. een verhoogde kans op wiegendood.

### Preparaten

Promethazine omhulde tablet 25 mg, stroop/drank 1 mg/ml (tevens als combinatiepreparaat), injectievloeistof 25 mg/ml

### Synoniemen

-

### Toxische dosis

De kans dat een patiënt een delier ontwikkelt is 31% bij ingestie van 250 mg en is 55% bij ingestie van 1 g.(5) Dystonie kan bij therapeutische dosering reeds ontstaan.(3)

### Kinetiek<sup>1,2,3</sup>

#### Absorptie

Promethazine wordt goed geabsorbeerd (ongeveer 80%). Vanwege het grote 'firstpass'-effect bedraagt de biologische beschikbaarheid na orale toediening 25%. Bij een intramusculaire toediening is de biologische beschikbaarheid ongeveer 87%.

#### T<sub>max</sub>

De T<sub>max</sub> wordt bereikt na 2-3 uur bij therapeutische dosis (oraal en intramusculair). Na ongeveer 20 minuten (oraal en intramusculair) en ongeveer 3-5 minuten (intraveneus) treedt de werking van promethazine in.

De antihistaminerge werking houdt bij therapeutische doseringen 6-12 uur aan, het sederende effect 2-8 uur.

#### V<sub>d</sub>

Het verdelingsvolume bedraagt 13 L/kg lichaamsgewicht

#### Eiwitbinding

Promethazine bindt voor 80-93% aan plasma eiwitten.

#### Metabolisme

## Toxicologie behandelinformatie

Promethazine wordt in de lever gemetaboliseerd tot promethazinesulfoxide en in mindere mate tot glucuronides. Dit zijn inactieve metabolieten.

### Eliminatie

Promethazine wordt langzaam, vooral in de vorm van inactieve metabolieten uitgescheiden met de urine en de feces. Slechts 0,2-1% wordt onveranderd met urine uitgescheiden.

### Halfwaardetijd

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 7-16 uur.

### Klinisch beeld<sup>3-5</sup>

Bij acute overdosering met promethazine kan versterking van het anticholinerge effect/bijwerkingen verwacht worden.

Symptomen die kunnen optreden bij een intoxicatie met promethazine zijn:

**Neurologisch:** stimulatie of depressie van het centraal zenuwstelsel met daarbij symptomen zoals slaperigheid, agitatie, dystonie, sedatie, verwardheid, delier, convulsies, coma en anticholinerg syndroom. Over het algemeen staat de sedatie bij volwassenen eerst op de voorgrond (later stimulatie), bij kinderen staat stimulatie van het centrale zenuwstelsel eerst op de voorgrond (later depressie). Bij kinderen kunnen ernstige symptomen van een intoxicatie al bij relatief lage doseringen optreden.

**Cardiovasculair:** sinustachycardie, hypotensie, hypertensie, extrasystoles, en QTc- tijd verlenging (is mogelijk)

**Respiratoir:** slaapapneu, acute respiratoire insufficiëntie

**Maagdarmsstelsel:** misselijkheid, braken, vertraagde maaglediging, ileus

**Urogenitaal:** urineretentie

**Overig:** droge mond, niet transpireren, flushing van de huid, myoclonie, koorts, verwijde pupillen

### Anticholinerg delier:<sup>5</sup>

In de studie van Page et al. werd gekeken naar het optreden van een anticholinerg delier onder patiënten die werden opgenomen vanwege een promethazine intoxicatie of een meng-intoxicatie waarvan promethazine één van de geneesmiddelen was.

Binnen de groep patiënten met een promethazine intoxicatie ontwikkelde 42% (33/78) een delier. De gemiddelde ingenomen dosering bedroeg hierbij 875 mg versus 500 mg voor de patiënten die geen delier ontwikkelden. Van de patiënten met een delier kreeg 52% medicamenteuze therapie i.v.m. het delier (bv. benzodiazepines en/of antipsychotica). Uit hetzelfde onderzoek bleek dat het tijdig toedienen van actieve kool de kans op het ontwikkelen van een delier verkleinde.

### Differentiaaldiagnose

Intoxicatie met andere anticholinerg werkende medicatie

### Serum-/plasma-/spiegelbepaling<sup>3-5</sup>

Bloedspiegelbepalingen van promethazine worden zelden routinematig uitgevoerd.

Bloedspiegelbepaling heeft geen plaats in het bepalen van het beleid, maar kan ondersteunen ter bevestiging van de diagnose.

Er zijn geen studies die de ernst van het klinisch beeld correleren aan bloedspiegels.

Therapeutisch: 50-400 ug/l (bij kinderen als sedativum 50 ug/l)

## Toxicologie behandelinformatie

Toxisch:	> 1000 ug/l
<i>Benodigdheden</i>	
Materiaal	2,0 ml serum, in stolbuis.
Methode	HPLC
Bepalingsduur	ca 2 uur

### Overige diagnostiek

- ECG: tachycardie, QTc-tijd verlenging, extrasystoles.
- Elektrolyten monitoren.
- CK bij patiënten met aanhoudende agitatie of convulsies.

### Therapie<sup>1-5</sup>

1. Observatie van de vitale functies, inclusief ECG maken. Zonodig ondersteuning van vitale functies (bijv. respiratoire insufficiëntie, hypotensie, coma). Controle van de vocht- en elektrolytenbalans.
2. Absorptie vermindering:  
Actieve kool: kan tot 2-3 uur na inname (en potentieel letale hoeveelheden langer) herhaaldelijk (zeker bij verminderde darmperistaltiek) worden gegeven volgens tabel 1. Laxans (natriumsulfaat) is slechts geïndiceerd in combinatie met het herhaaldelijk toedienen van actieve kool.
3. *Eliminatie versnelling*  
Op grond van casuïstiek en kinetische eigenschappen (relatief groot verdelingsvolume en hoge mate van eiwitbinding) is eliminatieversnelling m.b.v. hemodialyse, hemoperfusie en geforceerde diurese niet effectief.
4. *Symptoombestrijding*  
Er is geen specifiek antidotum beschikbaar. Verdere behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Insulten kunnen met diazepam bestreden worden (zie tabel 1). Hypotensie dient te worden behandeld met adequate maatregelen zoals het toedienen van intraveneuze oplossingen (kristalloïden) en/of noradrenaline.

Bij optreden van een delier gaat de voorkeur uit naar de behandeling met een benzodiazepine (i.v.m. mogelijk optreden van convulsies bij ernstige intoxicaties). Het gebruik van fysostigmine wordt niet aangeraden i.v.m. risico op bradycardie, overmatige speekselproductie leidend tot respiratoire insufficiëntie en convulsies.

**Tabel 1**

Geneesmiddel	Leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	Start ook met laxans bij herhaalde giften actieve kool.
	< 12	25 g (1/2 flacon)	
	< 4	12,5 g (1/4 flacon)	
Natriumsulfaat	> 12	30 g (bv. in 100 mL water)	Concentratie drank
	< 12	1 g per levensjaar	1 g = 10 mL
Diazepam	> 16	0,15 – 0,25 mg/kg i.v. (max 20 mg/dag)	Maximaal 5 mg/min evt. om de 4 uur
	5 - 16	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 10 mg/dag)	

## Toxicologie behandelinformatie

	< 5	0,15 - 0,25 mg/kg i.v. (max 5 mg/dag)	
--	-----	--	--

### Auteurs

Mevr A.M.A. van den Tweel, ziekenhuisapotheker/ klinisch farmacoloog i.o. ZANOB  
Dhr. A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog VUMC

Revisie (september, 2019) door:

T.A. Smits, ziekenhuisapotheker i.o.,  
Dr. E.J.F. Franssen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog,  
Beiden OLVG, Amsterdam

### Literatuur

1. KNMP Kennisbank, laatst geraadpleegd op 12 augustus 2019.
2. Farmacotherapeutisch Kompas; College Voor Zorgverzekeringen, laats geraadpleegd op 12 augustus 2019.
3. Micromedex®, Promethazine Poisindex Managements, laatst geraadpleegd op 12 augustus 2019.
4. Dart RC. Medical Toxicology. 2<sup>rd</sup> edition. Baltimore: Williams & Wilkins,
5. Page CB et al. Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *Q J Med* 2009; 102: p 123-131
6. SmPC Promethazine siroop 1 mg/ml en tabletten 25 mg geraadpleegd op 12 augustus 2019.
7. Schulz M, et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Critical Care*. 2012;16:R136.

### Revisie

Algehele update. (september, 2019)

### Bijlagen

Geen