ANSM - Mis à jour le : 10/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PHENERGAN 25 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de prométhazine ..... 28,21 mg
Quantité correspondante en prométhazine base ..... 25,00 mg
Pour un comprimé enrobé
Excipients à effet notoire : amidon de blé (gluten), lactose, saccharose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Insomnies occasionnelles,
Insomnies transitoires.

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE.
Voie orale.
1 à 2 comprimés le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher.
Le traitement doit être aussi bref que possible (2 à 5 jours).
Si l'insomnie persiste au-delà de cette période, le traitement devra être réévalué.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Enfant de moins de 15 ans,
- En raison de la présence de prométhazine :
    - antécédents d'agranulocytose à d'autres phénothiazines,

- risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques,
- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie cœliaque),

- allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Ce médicament est déconseillé chez le sujet âgé de 75 ans et plus.

La cause d'une insomnie doit si possible être identifiée, et les éventuels facteurs sous-jacents traités. La persistance de l'insomnie après 5 jours de ce traitement peut indiquer une pathologie sous-jacente, et le traitement devra être réévalué.

L'amidon de blé présent dans ce médicament contient du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque.

Ce médicament contient du lactose et du saccharose. Les patients présentant une intolérance au galactose ou au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Intervalle QT

Les phénothiazines pouvant allonger l'intervalle QT, la prudence est recommandée chez les patients traités présentant une bradycardie prononcée, une maladie cardiovasculaire, avec une forme héréditaire d'allongement de l'intervalle QT et une utilisation concomitante avec d'autres produits entraînant un allongement de l'intervalle QT.

Précautions d'emploi

La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène par les phénothiazines.

La prométhazine doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé présentant:
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardio-vasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines,
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévères (en raison du risque d'accumulation),
- en cas d'utilisation concomitante de dépresseurs centraux (en raison d'un risque de dépression respiratoire).

De plus, la prise de boissons alcoolisées ou de médicament contenant de l'alcool est déconseillée avec la prométhazine (voir rubrique 4.5).

La prise concomitante de prométhazine avec de l'oxybate de sodium est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Compte-tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est préférable de ne pas s'exposer au soleil ni aux U.V.A pendant le traitement.

Compte-tenu des propriétés anticholinergiques du Phénergan, un risque de constipation sévère voire d'entérocolite est majoré s'il est associé à d'autres médicaments anticholinergiques ou neuroleptiques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Médicaments abaissant le seuil épileptogène

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, les fluoroquinolones, le bupropion, le tramadol.

Médicaments hypnotiques

Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Association faisant l'objet d'une précaution d'emploi

+ Lithium

Risque d'apparition de signes neuropsychiques évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ou d'une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière,

notamment en début d'association.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Diminution de l'absorption de ces substances. Prendre les topiques ou antiacides, adsorbants à distance de ces substances (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

+ Anticholinestérasiques

Risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par l'atropinique.

+ Autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxiolytiques)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène

Risque accru de convulsions.

+ Médicaments atropiniques

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche

+ Autres médicaments hypnotiques

Majoration de la dépression centrale.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Autres médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges et de syncopes.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

+ Morphiniques

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par orlistat.

+ Médicaments conduisant à un allongement de l'intervalle QT

Une prudence particulière est requise lorsque la prométhazine est utilisée en même temps que d'autres produits conduisant à un allongement de l'intervalle QT, y compris des médicaments tels que les antipsychotiques, par exemple certaines phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine), benzamides (sulpiride, amisulpride, tiapride), le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, le citalopram, l'halofantrine, la méthadone, la pentamidine et la moxifloxacine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

- **Aspect malformatif** (1er trimestre) :
  - il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal pour la prométhazine.
  - En clinique, l'utilisation de la prométhazine au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse
- **Aspect fœtotoxique** (2ème et 3ème trimestres) :
  - Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies d'un antihistaminique anticholinergique. tel que la prométhazine ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardies, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, l'utilisation de ce médicament est à éviter, par mesure de précaution, au cours du premier trimestre de la grossesse. Il ne sera prescrit que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3ème trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

Allaitement

La prométhazine passe dans le lait maternel. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et plus encore des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, ce médicament est contre-indiqué en cas d'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

4.8. Effets indésirables

Les caractéristiques pharmacologiques de la **prométhazine** sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose (voir rubrique 5.1) :

Affections cardiaques :

- allongement de l'intervalle QT, torsade de pointe (fréquence indéterminée) ;

Affections du système nerveux :

- syndrome malin des neuroleptiques, hyperactivité psychomotrice (fréquence indéterminée) ;

Affections psychiatriques :

- hallucinations, agressivité (fréquence indéterminée) ;

Effets neurovégétatifs :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ;

- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, occlusion intestinale, colite ischémique, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire ;

- hypotension orthostatique ;

- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration;

- troubles du mouvement : dyskinésies, dyskinésies tardives, mouvements anormaux, incoordination motrice, akathisies, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé) ;

- confusion mentale, hallucinations ;

- plus rarement, effets à type d'excitation: agitation, nervosité, insomnie ;

Affections respiratoires :

- dépression respiratoire ;

Réactions de sensibilisation :

- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante,

- œdème, plus rarement œdème de Quincke,

- choc anaphylactique,

- Photosensibilisation.

Effets hématologiques :

- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle ;

- thrombocytopénie (fréquence indéterminée),

- anémie hémolytique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

- Signes d'un **surdosage en prométhazine** : convulsions (surtout chez le nourrisson et l'enfant), troubles de la conscience, coma ;

- Un **traitement symptomatique** sera institué en milieu spécialisé.

- Un allongement de l'intervalle QT et des cas d'arythmie sévères d'évolution fatale ont été décrits lors du surdosage avec les phénothiazines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIHISTAMINIQUE A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : R06AD02.

La prométhazine, de la classe des phénothiazines à chaîne latérale aliphatique, est un neuroleptique antihistaminique H1, qui se caractérise par :

- un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale.

- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques.

- un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique),

- un effet antidopaminergique.

Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif plus ou moins réversible, aux effets de l'histamine notamment sur la peau, les vaisseaux et les muqueuses conjonctivales, nasales, bronchiques et intestinales ;

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La prométhazine est largement distribuée dans les tissus corporels et possède un grand volume apparent de distribution après administration orale et intramusculaire.

Le volume de distribution est élevé en raison de la liposolubilité de la molécule, d'environ 15 l/kg.

La fraction liée aux protéines plasmatiques est égale à 75-80%.

Biotransformation

Par voie orale, la prométhazine est métabolisée principalement en sulfoxyde de prométhazine et dans une moindre mesure en déméthylprométhazine. Le site principal du métabolisme est le foie et le médicament est soumis à une importante biotransformation hépatique de premier passage. Le métabolisme se produit également dans la paroi intestinale, mais dans une moindre mesure.

Élimination

La demi-vie est comprise entre 10 et 15 heures.

La clairance rénale représente moins de 1% de la clairance totale et environ 1% de la quantité de prométhazine administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites retrouvés dans l'urine, sulfoxide notamment, représentent environ 20% de la dose.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques sont issues de publications. Les études de toxicité sub-chronique, de génotoxicité (in vitro) et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque lié à l'utilisation de la prométhazine aux doses thérapeutiques chez l'Homme. Il n'a pas été mis en évidence de potentiel tératogène de la prométhazine chez le rat, cependant un effet fœtotoxique a été démontré à forte dose. La prométhazine peut diminuer la fertilité chez la souris par effet sur le système nerveux central à fortes doses. La prométhazine est un agent sensibilisant, en particulier après une application locale cutanée. La phototoxicité de la prométhazine a été démontrée par des tests réalisés in vitro et in vivo. La prométhazine à doses élevées a démontré des propriétés immunosuppressives chez la souris. La prométhazine à des doses élevées interfère avec la régulation endocrine des hormones sexuelles femelles chez le rat et la souris

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de blé, lactose monohydraté, talc, sucre glace amylacé (saccharose contenant 2 à 3 % d'amidon), silice colloïdale hydratée, stéarate de magnésium.
Enrobage : acétate de polyvinyle, cire de carnauba, bleu patenté V (E 131), saccharose

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C et à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

FRILAB
104, BOULEVARD AUGUSTE BLANQUI
75013 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 879 3 7 : 10 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I